Industria y Comercio

SUPERINTENDENC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-047181-A-00000-0000
Fecha: 2011-11-17 15:40:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 508

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Divisional

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-047181

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE PIRAZOL

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO ANTONY, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047181- -00000-0000
Fec: 2006-09-17 16:27:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 508

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE P
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-047181-A-00000-0000
Fecha: 2011-11-17 15:40:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 508

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, Antony, F-92160 Francia

Domicilio: Antony, Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Arielle GENEVOIS-BORELLA**
   28 Avenue Hoche,
   Thiais- 94320,
   Francia
2. **Jean-Luc MALLERON**
   2 Allée Renoir,
   Marcoussis -91460,
   Francia
3. **Jean BOUQUEREL**
   40 rue de l'Emancipation,
   Drancy -93700,
   Francia
4. **Gilles DOERFLINGER**
   2 Avenue du Berry,
   Les Ulis- 91940,
   Francia
5. **Andreas BOHME**
   32 rue Vitruve,
   Paris- 75020,
   Francia
6. **Gaetan TOUYER**
   7 rue du Vieux Moulin,
   Chelles- 77500,
   Francia
7. **Jean-Francois SABUCO**
   198 bis Avenue du Maine,
   Paris- 75014,
   Francia
8. **Corinne TERRIER**
   98 bis Avenue du Colonel Fabien,
   Livry Gargan 93190,
   Francia
9. **Serge MIGNANI**
   14 Avenue de Robinson,
   Chatenay-Malabry -92290
   Francia
10. **Michel EVERS**
    8 rue Robert Schuman,
    La Queue-en-brie- 94510
    Francia
11. **Youssef EL-AHMAD**
    11 Avenue de Verdun,
    Cretell- 94000
    Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2004/002868 Fecha: 22 de noviembre de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/051917 A1 Fecha: 9 de junio de 2005

2

6 TÍTULO (54)
DERIVADOS DE PIRAZOL COMO MEDICAMENT S PARA EL TRATAMIENT DE DEGENERACIONES NEURONALES AGUDAS O CR NICAS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 231/20, 253/07, 401/06, 487/08, 453/06, 403/06, 231/14, 231/12, 401/04, 409/04, 403/04, A61K 31/41, 31/435

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI☒ NO☐	FR	25 de noviembre de 2003	03 13775

9 **Comprobante de pago No.:** 06- 34.630 **Fecha:** 10 de mayo de 2006

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE:

☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia

Dirección: 20 Avenue Raymond Aron Antony 92160 Francia

Domicilio: Antony Francia

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección:	Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono:	347 36 11
Fax:	211 86 50
E-mail:	clientes@cavelier.com
Domicilio:	Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4 CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5 DIVISIÓN

Expediente No: 06.047.181

No. de Divisionales: 1

6 FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 10-24,712 **Fecha:** 5 de abril de 2010

8 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por 554.000.oo

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9 **NOMBRE:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ **FIRMA:** Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén **T.P.A.** 23.555

MGM

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 06.047.181. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 14421 notificado por fijación en lista del 11 de diciembre de 2009. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 17 de mayo de 2006 y la prioridad que allí se reivindica del 25 de noviembre de 2003.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 06.047.181.

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constate que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

29 NOV 2000

4576

12457
1875

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné (s)

AVENTIS PHARMA S.A.

residant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombro(amos) a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Richard LECOMTE

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª Nº 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empechement temporaire ou définitif de celui-ci. La meme règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentantion moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'aggisait d'empechement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer défininitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empechement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentantion dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) povouir aux avocats ci-avant mentionés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorise(ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépot de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné Me Herve Pommery
Notaire à Paris
Certifie matériellement
la signature de
Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

COSCONSULADO SEXTA DEL CIRCUITO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE APARECE EN EL DOCUMENTO ADJUNTO CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-6 (MINUTA Nº 12.1.1.3.2.f)

23

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

PARIS, FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Pagados Derechos Consulares por valor de US$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Total: US$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

12, RUE DE BERRI - 75008 PARIS - TÉL. : 01 53 93 91 91 - TÉLÉFAX : 01 42 89 92 92

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 12 A-0 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

b08553

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA SUS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA ... CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

19 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
COMO [illegible] DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US$22.oo). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

19 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante:AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

CON NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCHDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
09 NOV. 2000

Santafé de Bogotá D. C.
Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(eron) personalmente, German Cavelier y Emilio Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 438.019.459.

y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP # 832.
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

ESTA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DEL MAGISTRADO AUXILIAR DE LA PRIMERA SUPLENTE DE
CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

17

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

CONO NOTARIA CENTRAL DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 22 OCT 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Emilio Jemenez Velasquez y Luz Clemencia Gomez de Diaz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 4380179 TP 31929

CC 35443634 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Jemenez Velasquez

Luz Clemencia Gomez de Diaz

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

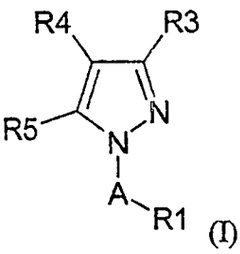
19 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

DERIVES DE PYRAZOLE A TITRE DE MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DEGENERESCENCES NEURONALES AIGUES OU CHRONIQUES

La présente invention concerne de nouveaux ligands des récepteurs à l'acétylcholine de type nicotiniques. Ces composés sont caractérisés plus particulièrement en ce qu'ils sont des ligands des récepteurs nicotiniques de type α7. Ces propriétés suggèrent que les composés de l'invention puissent être utilisés, chez les animaux y compris l'homme, comme traitement curatif et/ou symptomatique pour la prévention, le diagnostic et/ou le suivi de l'évolution des troubles ou maladies impliquant une perturbation du fonctionnement des récepteurs nicotiniques ou répondant favorablement à une modulation de ceux-ci. Plus particulièrement, les composés de l'invention pourraient être utiles dans des troubles ou maladies psychiatriques ou neurologiques du système nerveux central impliquant des altérations des fonctions cognitives, de l'attention, des facultés de concentration, des capacités d'apprentissage et de mémorisation, ou du traitement de l'information sensorielle. Ils peuvent également être utiles dans le traitement, la prévention, le diagnostic et/ou le suivi de l'évolution de maladies impliquant des processus neurodégénératifs spontanés ou consécutifs à des lésions, et de maladies impliquant des phénomènes inflammatoires. La présente invention se réfère également aux méthodes de traitement impliquant des récepteurs nicotiniques consistant en l'administration à des animaux y compris l'homme de doses thérapeutiquement efficaces d'un ou plusieurs composés de l'invention. La présente invention concerne également l'utilisation à des fins diagnostiques d'analogues de ces dérivés dans lesquels un ou plusieurs atomes ont été remplacés par un isotope de masse atomique ou de nombre de masse différent de la masse atomique ou du nombre de masse des atomes habituellement rencontrés dans la nature.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de dérivés de pyrazole de formule (I)



(I)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments, compositions pharmaceutiques en tant que ligands des récepteurs nicotiniques α7.

De nombreux troubles ou maladies sont liées à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques et peuvent ainsi bénéficier d'une modulation de ceux-ci par les composés de l'invention pour en corriger les symptômes et/ou en ralentir, arrêter ou inverser l'évolution. Les composés de l'invention sont à cet égard plus particulièrement intéressants dans le cas de troubles ou de maladies psychiatriques ou neurologiques du système nerveux central tels que par exemple les altérations des facultés d'apprentissage, de concentration et de mémorisation, les altérations cognitives légères, les démences séniles, les démences vasculaires, les démences à corps de Levy, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, le syndrome de Gilles de la Tourettes, les dégénérescences neuronales consécutives à un traumatisme, aux accidents vasculaires cérébraux, à l'ischémie ou à l'hypoxie cérébrale, l'atrophie multisystématisée, la paralysie supranucléaire progressive, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, les troubles moteurs tels que les dyskinésies, les dyskinésies tardives, les hyperkinésies, les dystonies et les épilepsies, les déficits de l'attention liés à l'hyperactivité, la schizophrénie, la dépression, la psychose maniaco-dépressive, l'anxieté, les phobies, les troubles obsessifs compulsifs, le syndrome de stress post-traumatique, les attaques de panique, les troubles de l'alimentation tels que l'anorexie, la boulimie et l'obésité, les troubles du sommeil y compris ceux associés aux décalages horaires. Les composés de l'invention peuvent être utiles pour instaurer une réduction de la consommation de substances addictives, pour aider au maintien de l'abstinence vis à vis de celles-ci ou pour en atténuer les symptômes du sevrage. Dans le cadre de la présente invention, le terme de « substance addictive »

s'applique à des substances licites ou illicites dont la consommation peut donner lieu à abus et/ou dépendance telles que par exemple la nicotine et les produits du tabac, l'alcool, les dérivés du cannabis, les opiacés, la cocaine, les barbituriques, les benzodiazépines et les psychostimulants.

Les composés de l'invention pourraient également présenter un intérêt dans le traitement des douleurs aiguës ou chroniques telles que les douleurs post-chirurgicales, les douleurs consécutives à une amputation (douleur du membre fantôme), les douleurs associées aux lésions cancéreuses, aux migraines, aux neuropathies et les douleurs musculaires telles que les fibromyalgies. De plus, les composés de l'invention pourraient également être utilisés dans le cadre du traitement de troubles ou maladies impliquant des processus inflammatoires tels que par exemple, au niveau du tractus gastro-intestinal, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, le syndrome du colon irritable, les diarrhées, et ailleurs dans l'organisme les arthrites (y-compris l'arthrite rhumatoide) et les inflammations cutanées telles que l'acnée. Enfin, les composés de l'invention pourraient être utiles dans les désordres endocriniens tels que le phéochromocytome et les troubles associés à la contraction des muscles lisses.

La présente invention couvre également l'utilisation des composés de l'invention à des fins diagnostiques ou d'imagerie médicale. Elle comprend les méthodes diagnostiques et d'imagerie consistant en l'analyse par des méthodes non-invasives de la distribution d'un composé-traceur à l'intérieur du corps intact d'un animal y compris l'homme à l'aide de moyens physiques tels que la tomographie par émission de positons, la tomographie à photon unique, la spectroscopie par résonance magnétique et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, la tomodensitométrie aux rayons X assistée par ordinateur (scanner) ou une combinaison de ces techniques. Dans le cadre de la présente invention, le terme « composé-traceur » désigne les composés de l'invention, leurs énantiomères ou leurs pro-drogues utilisés ou non sous une forme marquée permettant leur détection par des moyens physiques tels que décrits plus haut. Le marquage consiste en le remplacement d'un ou plusieurs atomes dans les composés de l'invention par un

isotope de masse atomique ou de nombre de masse différent de la masse atomique ou du nombre de masse de ces atomes tels qu'ils sont habituellement rencontrés dans la nature. Il peut également consister en l'adjonction aux composés de l'invention de groupements chimiques porteurs de tels isotopes à l'aide par exemple de réactifs de méthylation. Les isotopes utilisés peuvent être par exemple des radionuclides isotopes de l'hydrogène, du carbone, de l'azote, de l'oxygène, du fluor, du phosphore, du soufre, du chlore, de l'iode ou du technétium tels que respectivement ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I. Les composés marqués peuvent être synthétisés selon les méthodes décrites dans les modes opératoires de la présente invention en substituant un ou plusieurs réactifs dans le processus de synthèse par des réactifs identiques contenant le ou les isotopes marqueurs.

La présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical H, halogène, OH, SH, NH2, ORc, SRc, SORa, SO2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHSO2Ra ,

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO,

C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical H, halogène, CF3, CHF2, CH2F, alkyle (C1 –C6) linéaire ou ramifié, cycloalkyl (C3-C7),

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7)hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7)hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7)hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle,

trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical hydrogène ou Me,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement la présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un hydrogène,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

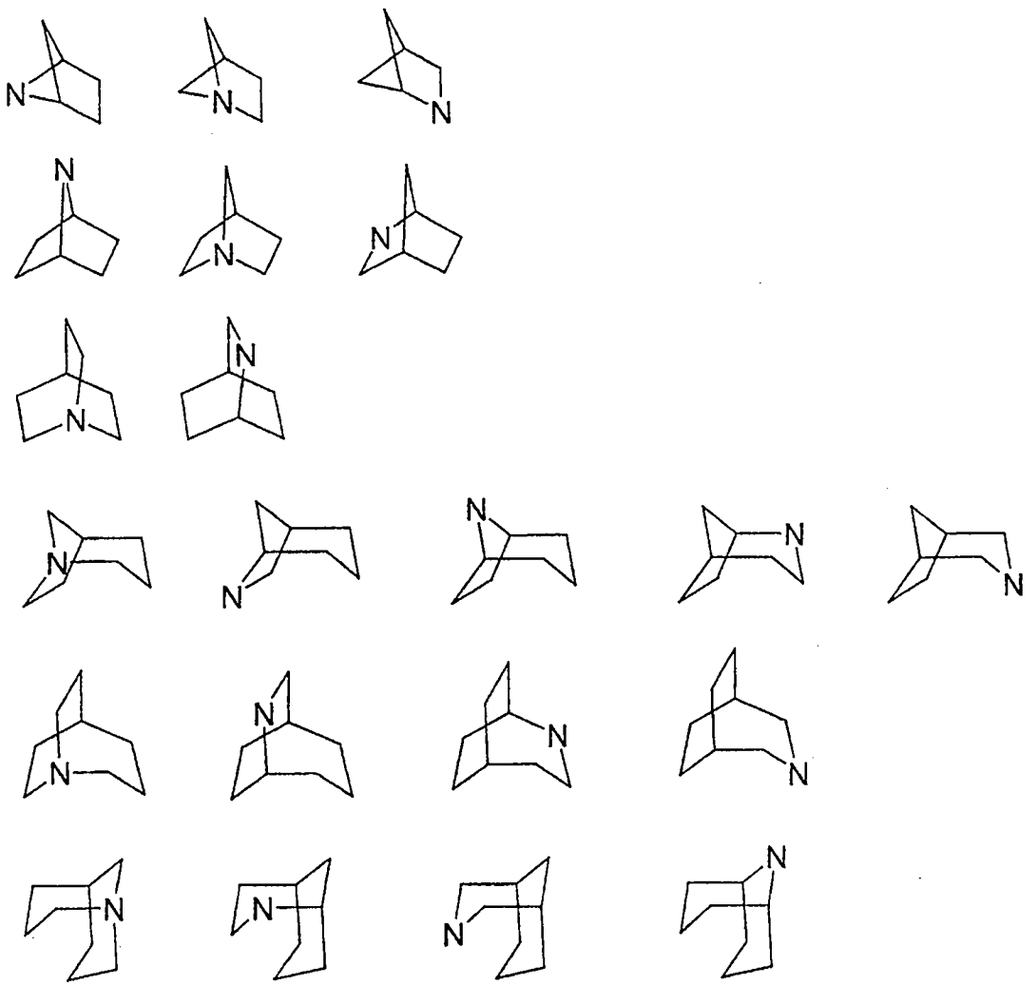
R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

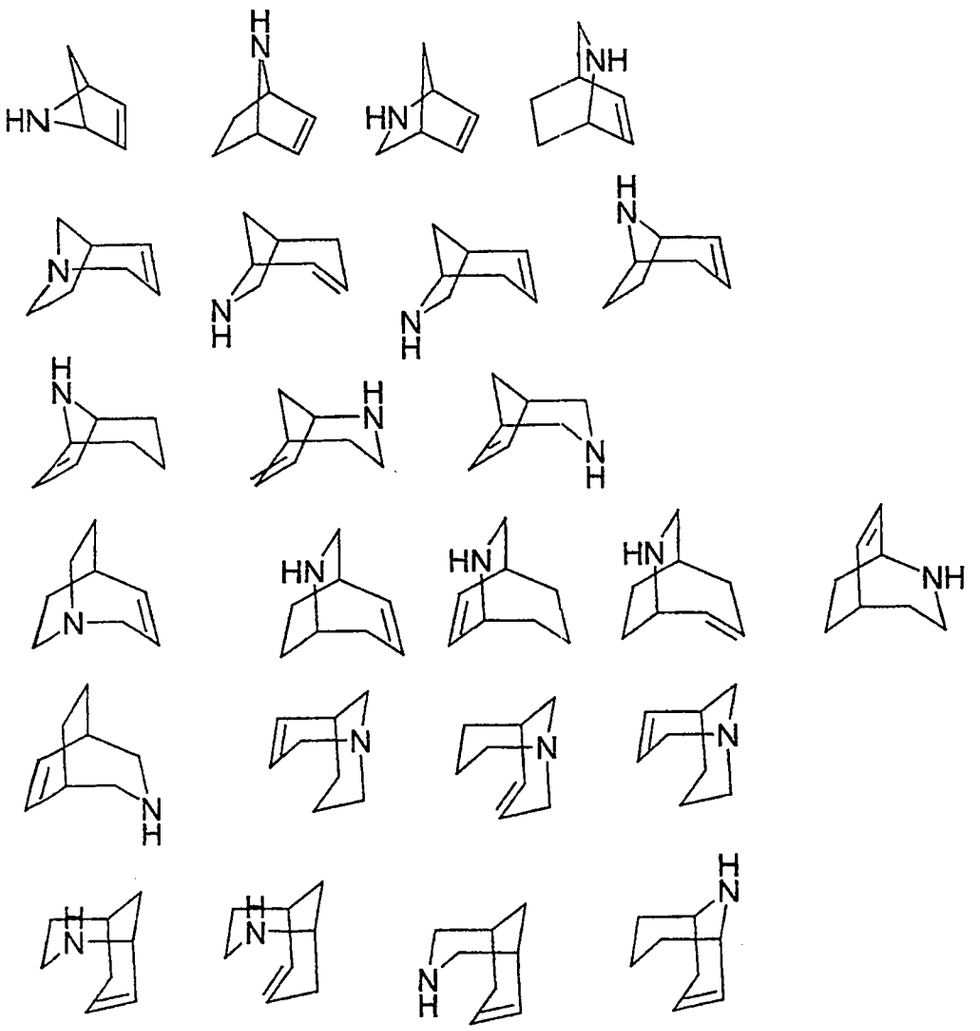
Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles (C1-C6) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux cycloalkyles (C3-C7) contiennent 3 à 7 atomes de carbone ; les radicaux alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 2 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée, la double liaison n'étant pas en alpha d'un hétéroatome ; les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 2 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée, la triple liaison n'étant pas en alpha d'un hétéroatome ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant

éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, pyrimidyle, tétrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, isoxadiazolyle, isothiadiazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, triazolyle, indolyle, benzofuranyle, benzothiényle, azaindolyle, pyrazolyle, indolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome ; les radicaux azacycloalkyles (C4-C7) contiennent un azote et 4 à 7 atomes de carbone et en particulier azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle ; les radicaux azacycloalkényles contiennent un azote et 5 à 7 atomes de carbone; les radicaux azabicycloalkyles (C5-C9) contiennent 5 à 9 atomes de carbone et sont illustrés de manière non limitative dans la liste (A) ; les radicaux azabicycloalkényles (C5-C9) contiennent 5 à 9 atomes de carbone et sont illustrés de manière non limitative dans la liste (B); les radicaux hétérocycloalkyles (C4-C7) contiennent 5 à 7 atomes de carbone et 1 à plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote ; les radicaux polyfluoroalkyles contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée qui sont substitués par 1 ou plusieurs atomes de fluor et en particulier trifluorométhyl, difluorométhyl ;

A titre d'illustration voici des structures de la Liste (A), ces structures peuvent être reliées au noyau principal par n'importe laquelle de leur position :



A titre d'illustration voici des structures de la Liste (B) ces structures peuvent être reliées au noyau principal par n'importe laquelle de leur position :



Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

La présente invention concerne également les compostions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants

choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical H, halogène, OH, SH, NH2, ORc, SRc, SORa, SO2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHSO2Ra ,

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical H, halogène, CF3, CHF2, CH2F, alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, cycloalkyl (C3-C7),

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne également les compostions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont

éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical hydrogène ou Me,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne également les compostions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un hydrogène,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventueliement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyrazoles de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical H, halogène, OH, SH, NH2, ORc, SRc, SORa, SO2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHSO2Ra ,

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO,

C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical H, halogène, CF3, CHF2, CH2F, alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié, cycloalkyl (C3-C7),

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyrazoles de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2$Ra, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un radical hydrogène ou Me,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyrazoles de formule (I) dans laquelle :

A est, si il est présent, un radical alkyle (C1-C6), un radical alkényle (C3-C6), un radical alkynyle (C3-C6), un radical cycloalkyle (C3-C7), un radical cycloalkényle (C5-C7), ces radicaux sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), alkényle (C2-C5), alkynyle (C2-C5), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, halogène,

R1 est un groupement NR6R7, azacycloalkyle (C4-C7), azacycloalkényle (C5-C7) azabicycloalkyle (C5-C9), azabicycloalkényle (C5-C9), ces groupements sont éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C5), halogène,

A-R1 est tel que l'azote de R1 et l'azote 1 du pyrazole sont obligatoirement séparés par au moins deux atomes de carbone,

R3 est un radical OH, NH2, OMe, H

R4 est un radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, C(O)NH2, C(S)NH2, SO2H, SO2NH2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHCONH2, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle (C4-C7), polyfluoroalkyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle (C2-C6), alkynyle (C2-C6), ces substituants étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, halogène, OH, méthoxy,

R5 est un hydrogène,

Ra est (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Rb est indépendamment de Ra un hydrogène, (1-6C) alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle , cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, polyfluoroalkyle,

Ra et Rb peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N, ce cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, halogène,

Rc est un radical, alkyle linéaire ou ramifié (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), (hétéro)arylalkyle, (hétéro)aryle, (poly)fluoroalkyle, C(O)R8, C(S)R8, SO2R8,

R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alkyle (C1-C6), alkényle (C3-C6), alkynyle (C3-C6), cycloalkyle (C3-C7), cycloalkényle (C5-C7), hétérocycloalkyle (C4-C7), un arylalkyle, hétéroarylalkyle,

R6 et R7 peuvent former un cycle saturé ou insaturé à 5, 6 ou 7 chaînons ayant ou non un hétéroatome tel que O, S, N et qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyles, halogènes,

R8 est un radical Ra ou NRaRb,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

1-[2-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-perhydro-azépin-1-yl-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(4-fluoro-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(3-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-diméthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[3-diméthylamino-propyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-diéthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-diisopropylamino-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

1-[2-(3-difluorométhoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine

4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acétamide

N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

1-(2-diméthylamino-propyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

5-méthyl-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

N-{3-[3-hydroxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide

4-(4-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol

4-biphényl-3-yl-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-3-ol

3-(4-phényl-pyrazol-1-yl-méthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(2-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol :

4-(2-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-Phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(4-Phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine

1-[2-(4-Méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

3-(3-Difluorométhoxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3-(4-Phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-Benzo[b]thiophèn-2-yl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-Phényl-1-pipéridin-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-4-p-tolyl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

(S)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

(R)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-Phényl-1-pyrrolidin-3-ylméthyl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-4-thiophèn-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

4-[3-Hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

3-[3-Hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

1-[(S)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)méthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[(R)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)méthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[(1S,4R)-2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[(1R,4S)-2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-((R)-1-Méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-((S)-1-Méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-((R)-1-Méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[1-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-Phényl-1-pipéridin-2-ylméthyl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Méthyl-2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-méthyl-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Diméthylamino-cyclopentyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(5-Bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(5-Phenyl-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-yl-éthyl)-4-(5-pyridin-2-yl-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-Chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-Bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-4-(3-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3,4-Dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3,5-Dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(1H-Indol-6-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(1H-Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(1H-Indol-3-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(1-Méthyl-1H-indol-3-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

N-{4-[3-Hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-méthanesulfonamide

N-{3-[3-Hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-méthanesulfonamide

4-[3-(1H-Imidazol-2-yl)-phényl]-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phényl]-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3-Chloro-4-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-Hydroxy-3-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-Amino-3-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(3-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(3-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

2-[1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

N-Méthyl-2-[1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

2-[1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzènesulfonamide

N-Méthyl-2-[1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzènesulfonamide

{2-[1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-méthanol

4-Phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole-3-thiol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ylamine

N-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole-3-thiol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-phénol

3-[4-(4-Chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phénol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

3-(3-Cyclopropylméthoxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3-[4-(4-Chloro-phényl)-3-cyclopropylméthoxy-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-3-cyclopropylméthoxy-1H-pyrazol-4-yl]-phénol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-3-cyclopropylméthoxy-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

3-[4-Phényl-3-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3-[4-(4-Chloro-phényl)-3-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-1H-pyrazol-4-yl]-phénol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

N-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole-3-thiol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ylamine

2-[2-(4-Phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane

2-{2-[4-(4-Chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane

4-{1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-phénol

4-{1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-chloro-phénol

1-[2-(2-Ethyl-4-méthyl-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole-3-thiol

N-{1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-yl}-méthanesulfonamide

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ylamine

4-(4-Chloro-phényl)-1-[2-(2-éthyl-4-méthyl-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-1H-pyrazole-3-thiol

N-[1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

1-[2-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ylamine

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole-3-thiol

N-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ylamine

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole-3-thiol

1-(1-Méthyl-perhydro-azépin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Méthylamino-cyclopentyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(3-Diméthylamino-cyclopentyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(3-Méthylamino-cyclopentyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Diméthylamino-cyclohexyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-Méthylamino-cyclohexyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(3-Diméthylamino-cyclohexyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(3-Méthylamino-cyclohexyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(Octahydro-indolizin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-((S)-1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-phényl-1-pyrrolidin-3-yl-méthyl-1H-pyrazol-3-ol

1-((2R) 1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-méthyl-azepan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(3,4-dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(4-Bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(1H-Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

4-(5-Bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

2-[1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl] benzamide

4-(2-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

4-(1H—Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole

(+) 1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole

(-) 1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol,

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol,

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

3-[4-(3,5-difluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane :

4-benzo[b]thiophèn-2-yl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

4-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

3-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

(+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza–bicyclo[2.2.2]octane

3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3-[4-(3-Chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

(-)-4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H–pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

(+)-4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

(+)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

(+)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

(+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)-1H-pyrazole,

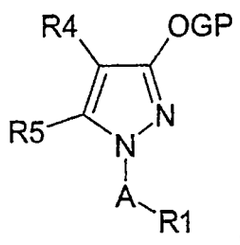
(-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)-1H-pyrazole,

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les modes d'obtention des dérivés de la présente invention sont illustrés ci dessous et pour une meilleure lisibilité des procédés, les composés de formule (I) sont divisés en huit sous-familles (Ia) pour R3 = OH, (Ib) pour R3 = ORc, (Ic) pour R3 = H, (Id) pour R3 = NH2, (Ie) pour R3 = NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, NHSO2Ra, (If) pour R3 = SH, (Ig) pour R3 = SRc, (Ih) pour R3 = S(O)Ra, SO2Ra. Les définitions de différents substituants sont les mêmes que celles de la formule générale (I) sauf indication contraire.

Pour des facilités de lecture, des groupements GP, GP', GP'', GP''', GP^{iv} et GP^{v} sont des groupements protecteurs des fonctions sensibles aux conditions de réaction et sont introduits tel que défini dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999), susceptibles de ne pas être affectés par les étapes suivantes de la synthèse et d'être déprotégés dans des conditions ne touchant pas le reste de la molécule.

Les dérivés de formule (I) pour lesquels R3 est un hydroxy (Ia) peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (II) (I avec R3 = OGP) pour lesquels GP est un groupement protecteur de la fonction hydroxyle.



(II)

On entend par GP un groupement protecteur de fonction hydroxyle, tel que défini dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-

Interscience, third edition (1999), susceptible de ne pas être affecté par les étapes suivantes de la synthèse et d'être déprotégé dans des conditions ne touchant pas le reste de la molécule. Par exemple, le groupement GP pourra être un groupe silylé tel que tert-butyl-diméthyl-silyle, triisopropyl-silyle ou diphényl-méthyl-silyle, un résidu alkyle, aralkyle, alkylidène, cycloalkylidène, hétéroalkyle ou hétérocycloalkyle tel que méthyle, allyle, cyclohex-2-ènyle, benzyle ou tétrahydropyran-2-yle. Le groupe GP est de préférence un benzyle ou un cyclohex-2-ènyle. La déprotection du groupe GP est réalisée selon les méthodes décrites dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999).

Par exemple, lorsque le groupe GP est un benzyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique concentré dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Alternativement, la débenzylation peut être réalisée par les opérations successives suivantes :

a) Formation du chlorhydrate du composé à déprotéger en présence d'acide chlorhydrique en solution aqueuse ou en solution dans un solvant organique tel que l'éthanol, le méthanol, le dioxane ou l'éther diéthylique à une température voisine de 20°C

b) Hydrogénation en présence d'un catalyseur comme le palladium sur charbon, dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, à une pression d'hydrogène comprise entre 1 bar et 20 bars et à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

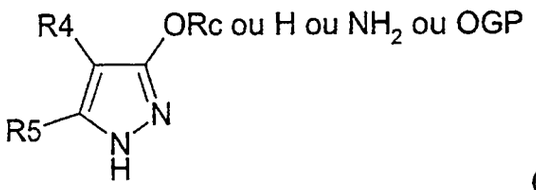
L'hydrogénolyse du groupement benzyle peut également être effectuée en présence d'un catalyseur comme le palladium sur charbon, en présence d'acide chlorhydrique concentré, dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, à une

pression d'hydrogène comprise entre 1 bar et 30 bars et à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction peut aussi être réalisée avec du formiate d'ammonium, en présence d'un catalyseur comme le palladium sur charbon, dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans le méthanol à la température d' ébullition du milieu réactionnel.

Lorsque le groupe GP est un cyclohexènyle, la déprotection est réalisée par hydrolyse en milieu acide, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique dans un éther ou un alcool, dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule I pour lesquels R3 est ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8), H, NH2 ou OGP (Ib), (Ic), (Id) ou (II) peuvent être obtenus selon trois voies de synthèse différentes.

La première voie de synthèse consiste à utiliser des composés de formule (III) :



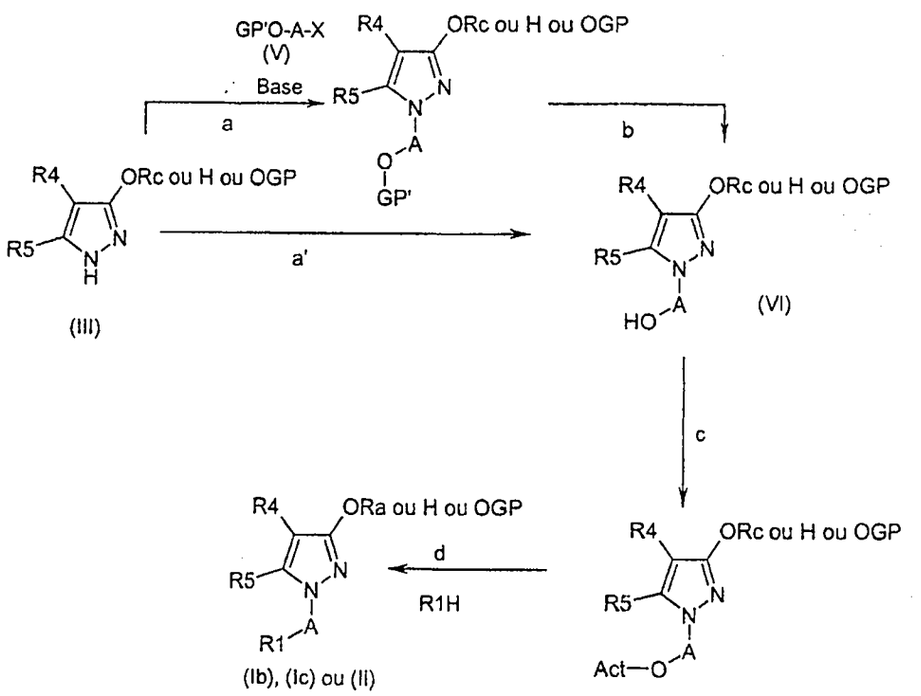
(III)

Les composés de formule (Ib), (Ic), (Id) ou (II) peuvent être obtenus à partir d'un pyrazole de formule (III) et d'un composé de formule (IV) R1-A-X pour lequel X = une fonction telle que Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. L'alkylation est réalisée sous atmosphère inerte, par exemple sous argon ou sous azote, en milieu basique dans un solvant aprotique, par exemple en présence d'hydrure de sodium, au sein d'un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou en présence de tertiobutylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction

peut également être effectuée en présence de carbonate de potassium et éventuellement d'iodure de potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés (IV) sont commerciaux ou peuvent être obtenus à partir des alcools correspondants de formule R1-A-OH par des méthodes connues de l'homme de l'art telles que décrites dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Les alcools de formule R1-A-OH sont commerciaux ou peuvent être obtenus par adaptation de méthodes décrites dans la littérature en utilisant les connaissances normales de l'homme du métier.

La seconde voie de synthèse peut être utilisée pour les composés de formule (I) pour lesquels R3 est ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8), H ou OGP, et R1-A est groupe où le radical A est relié à R1 par un atome d'azote.



Les composés de formule (Ib), (Ic) ou (II) peuvent être obtenus en trois ou quatre étapes à partir des pyrazoles de formule (III) selon le protocole suivant :

a) Alkylation du pyrazole (III) par un composé de formule (V) GP'O-A-X dans lequel GP' est un groupement protecteur de fonction hydroxyle, tel que défini dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999), susceptible de ne pas être altéré au cours de l'étape d'alkylation et d'être déprotégé dans des conditions ne touchant pas le reste de la molécule (par exemple, le groupement GP' pourra être un groupe silylé tel que tert-butyl-diméthyl-silyle triisopropyl-silyle ou diphényl-méthyl-silyle, un résidu aralkyle, alkylidène, cycloalkylidène, hétéroalkyle, ou hétérocycloalkyle tel que allyle, cyclohex-2-ènyle, benzyle ou tétrahydropyran-2-yle) ; le groupe GP' est de préférence un groupe tétrahydropyran-2-yle ou tert-butyl-diméthyl-silyle; le radical X est une fonction telle que Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. L'alkylation est effectuée sous atmosphère inerte, par exemple sous argon ou sous azote, en milieu basique dans un solvant aprotique, par exemple en présence d'hydrure de sodium, au sein d'un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou en présence de tertiobutylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction peut également être effectuée en présence de carbonate de potassium et éventuellement d'iodure de potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

b) Obtention des intermédiaires de formule (VI) après clivage du groupe protecteur GP' selon les méthodes décrites dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999), et n'affectant pas les autres fonctions portées par la molécule. Par exemple, lorsque le groupe GP' est un tétrahydropyran-2-yle, la déprotection de l'alcool peut être effectuée en milieu acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique aqueux, dans un solvant tel que l'éthanol ou le méthanol, à une température comprise entre 20°C et la température

d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence en présence d'acide chlorhydrique aqueux, dans l'éthanol, à une température voisine de 20°C.

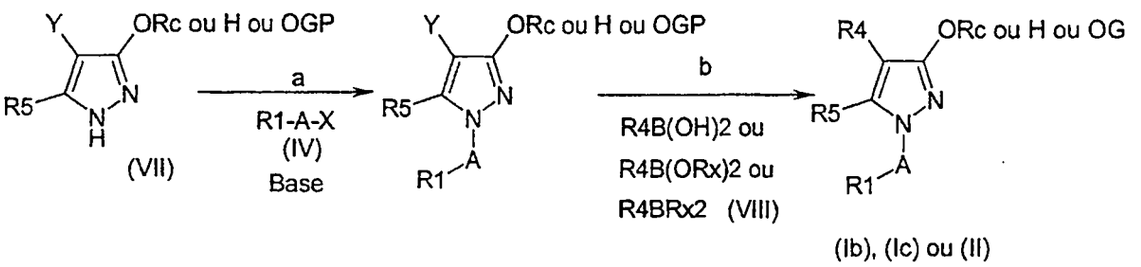
a') Alternativement, lorsque A est radical éthyle ou cycloalkyle (C5-C7), ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C7), arylalkyle, hétéroarylalkyle, aryle, hétéroaryle, les intermédiaires de formule (VI) peuvent être obtenus par réaction entre un composé de formule (III) et un époxyde approprié en présence d'une base telle que le tertiobutylate de potassium, dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, selon Villalgordo J.M., Synthesis 1999, 1613.

c) Activation du résidu alcool des composés de formule (VI) par exemple par formation d'un tosylate ou d'un mésylate dénommé dans le schéma de synthèse comme Act. La réaction s'effectue alors avec du chlorure de tosyle ou du chlorure de mésyle en milieu basique, par exemple en présence de pyridine, dans un solvant comme le dichlorométhane, à une température comprise entre -20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température comprise entre -10°C et une température voisine de 20°C.d) Substitution du résidu alcool activé par une amine primaire ou secondaire de formule R1H. La réaction est réalisée en milieu basique, par exemple en présence de carbonate de potassium, dans un solvant polaire, tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans le diméthylformamide, à une température voisine de 80°C.

Les composés (V) sont commerciaux ou peuvent être obtenus à partir des alcools correspondants de formule GP'O-A-OH par des méthodes connues de l'homme de l'art telles que décrites dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Les alcools de formule GP'O-A-OH sont commerciaux ou peuvent être obtenus par exemple par mono-protection d'un dialcool

de formule HO-A-OH selon des méthodes connues de l'homme de l'art telles que décrites dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Les composés de formule HO-A-OH sont commerciaux ou accessibles par l'homme de l'art par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Une troisième voie de synthèse consiste lorsque R3 est ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8), H ou OGP à réaliser la synthèse à partir d'un dérivé de formule (VII) selon le schéma de synthèse décrit ci-dessous.



Les composés de formule (Ib), (Ic), et (II) peuvent être obtenus en deux étapes à partir des composés de formule (VII) pour lesquels Y = Br, I ou Cl (de préférence Br ou I) :

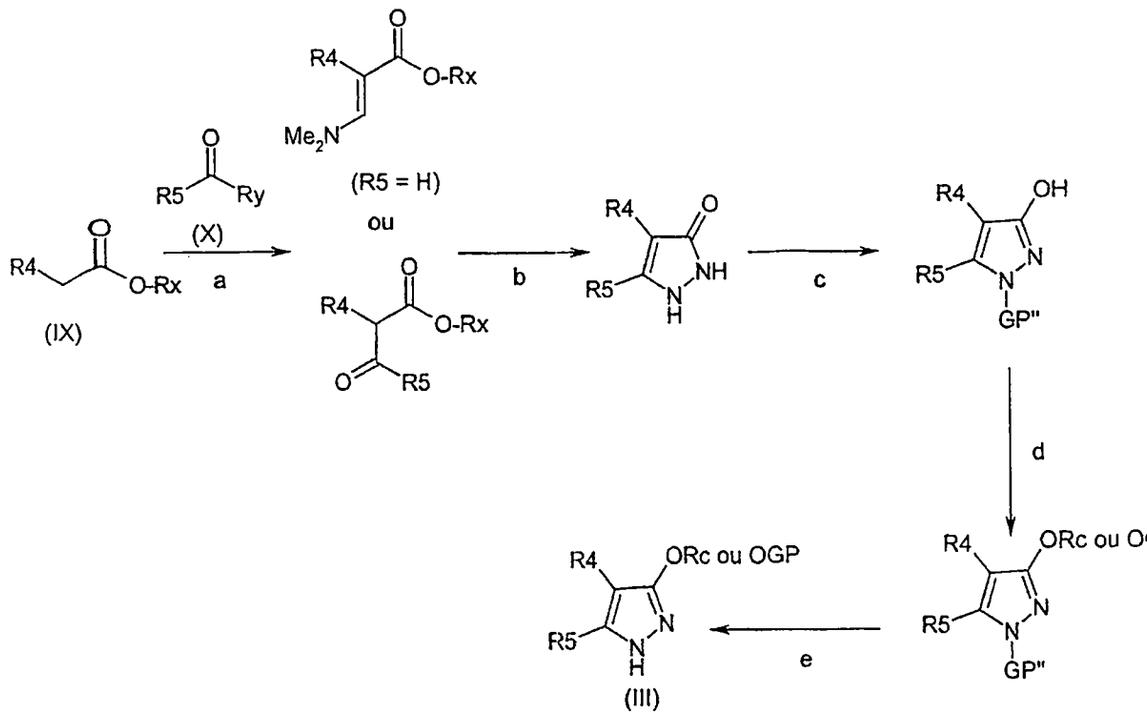
a) Alkylation du 4-halogéno-pyrazole de formule (VII) par un composé de formule (IV) tel que précédemment défini. La réaction est effectuée sous atmosphère inerte, par exemple sous argon ou sous azote, en milieu basique dans un solvant aprotique, par exemple en présence d'hydrure de sodium, au sein d'un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou en présence de tertiobutylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction peut également être effectuée en présence de carbonate de potassium et éventuellement d'iodure de

potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel

b) Couplage de Suzuki de l'intermédaire obtenu et d'un acide boronique, d'un boronate d'alkyle, de cycloalkyle ou d'un (hétéro)aryldialkyle bore de formule (VIII) pour lequel Rx est un radical alkyle ou cycloalkyle. La réaction est effectuée sous atmosphère inerte en présence d'une base minérale comme K3PO4 , Na2CO3 ou Ba(OH)2 , d'un sel de palladium (catalyseur) comme le bistriphénylphosphino dichloro palladium (PdCl2(PPh3)2), le tétrakistriphénylphosphine palladium (Pd(PPh3)4) ou le diphénylphosphinoférrocènyl palladium (PdCl2dppf), dans un solvant comme le diméthylformamide, diméthoxyéthane, tétrahydrofurane, dioxane, toluène, xylène ou éthanol, en présence éventuellement d'eau, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel (Kotha S. et coll, Tetrahedron 2002, *58*, 9633).

Les acides boroniques, boronates d'alkyle, cycloalkyle ou (hétéro)aryldialkyl bore de formule (VIII) sont commerciaux ou sont obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature, par exemple dans Kabalka G.W. et coll., Tetrahedron Letters 1986, *27*, 3843, Nicoud J.F. et coll., Tetrahedron Letters 1993, *34*, 8237, Tour J.M. et coll., J. Amer. Chem. Soc. 1994, *116*, 11723, ou Mueller T.J.J. et coll., Synthesis 2002, *9*, 1163.

Les intermédiaires de formule (III) dans le cas où l'on a un radical ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8) et OGP en position 3 du pyrazole sont obtenus selon le schéma réactionnel représenté ci dessous :



Les pyrazoles de formule (III) peuvent être obtenus en quatre étapes à partir des composés de formule (IX) selon le protocole suivant :

a) Condensation d'un (hétéro)aryl-acétate d'(aryl)alkyle pour lequel Rx = alkyle, aralkyle de formule (IX) avec un agent d'amino-méthylènation ou un agent de carbonylation de formule (X) pour le lequel Ry est un radical Cl, O-alkyle, O-aralkyle ou O-CO-alkyle, de préférence pour lequel Ry est un radical O-alkyle. La réaction d'amino-méthylènation peut être réalisée en présence d'un réactif tel que la N,N,N',N',N",N"-hexaméthyl-méthanetriamine, la C-méthoxy-N,N,N',N'-tetraméthyl-méthanediamine ou la C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tetraméthyl-méthanediamine, en l'absence de solvant ou dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence en présence de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tetraméthyl-méthanediamine dans le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction de carbonylation entre un (hétéro)aryl-acétate d'(aryl)alkyle et un agent de carbonylation de formule (X) s'effectue sous atmosphère inerte, par exemple sous argon ou sous azote, en milieu

basique, par exemple en présence d'hydrure de sodium, dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre –20°C et la température d'ébullition du solvant, de préférence à une température voisine de 20°C.

b) Formation du cycle 1H-pyrazol-3-ol par réaction de l'intermédiaire obtenu à l'étape précédente avec de l'hydrazine, généralement sous forme monohydratée, dans un alcool tel que l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

c) Protection de l'azote 1 du 1H-pyrazol-3-ol par un groupe protecteur tel qu'un acétyle, alkyloxycarbonyle ou tosyle, de préférence par un groupe acétyle . La réaction est effectuée avec un agent d'acétylation, d'alkyloxycarbonylation ou de tosylation, de préférence avec l'anhydride acétique sans solvant ou en présence d'un solvant tel que la pyridine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 100°C.d) Protection du groupement hydroxyle du pyrazole ou introduction du résidu -Rc sur l'hydroxyle du pyrazole, suivie de la déprotection de l'azote 1 du pyrazole. La protection du groupement hydroxyle du pyrazole et l'introduction du résidu -Rc sur l'hydroxyle du pyrazole peuvent être réalisées par exemple par alkylation du groupement hydroxyle du pyrazole avec les composés de formule GP-X ou Rc-X pour lesquels X est une fonction telle que Cl, Br, I, OTs, OMs , OTf. Dans le cas où Rc = Me ou Et, le diméthylsulfate ou le diéthylesulfate peuvent également être utilisés comme agents d'alkylation et seront choisis de préférence. La réaction s'effectue en milieu basique, par exemple en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 20° et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque Rc = -CHF2, l'alkylation peut être réalisée avec du chloro-difluoro-acétate de méthyle, en milieu basique, par exemple en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le diméthylformamide,

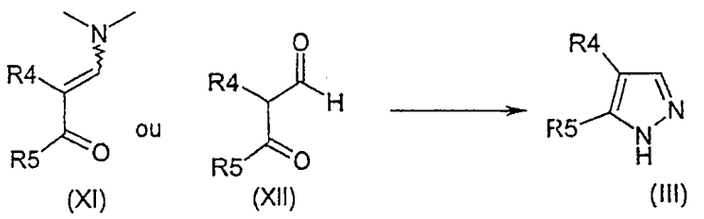
à une température comprise entre 20° et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 65°C. La déprotection de l'azote 1 du pyrazole est réalisée selon les méthodes décrites dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupe protecteur est un acétyle, la déprotection peut être réalisée en présence d'une base telle que la soude ou le carbonate de potassium, dans un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, éventuellement additionné d'un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence en présence de soude dans un mélange d'éthanol et de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (IX) sont commerciaux ou peuvent être obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Les composés de formule (X) sont commerciaux ou peuvent être obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Les composés de formule GP-X sont commerciaux. Les composés de formule ou Rc-X sont commerciaux ou peuvent être obtenus à partir des alcools correspondants de formule Rc-OH par des méthodes connues de l'homme de l'art telles que décrites dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Les alcools de formule Rc-OH sont commerciaux ou peuvent être obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Les intermédiaires de formule (III) dans le cas ou l'on a un hydrogène en positon 3 du pyrazole sont obtenus selon le schéma réactionnel représenté ci dessous :

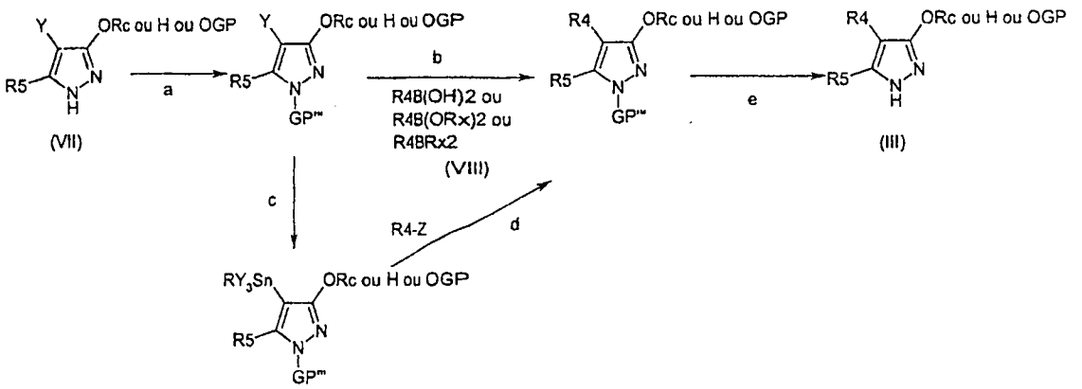


(XI) (XII) (III)

Les composés de formule (III) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (XI) ou (XII) et d'hydrazine, généralement sous forme monohydratée. La réaction s'effectue par exemple dans un alcool tel que l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (XI) ou (XII) sont commerciaux ou peuvent être obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Les intermédiaires de formule (III) dans le cas où l'on a un radical ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8) ou OGP ou H en position 3 du pyrazole peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel représenté ci dessous :



Les composés de formule (III) peuvent être préparés en trois ou quatre étapes à partir de composés de formule (VII):

a) Protection des composés de formule (VII) par exemple par un groupement tosyle, mésyle ou acétyle, de préférence par un groupement tosyle. Cette réaction est réalisée selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupement protecteur est un tosyle, la réaction s'effectue avec du chlorure de tosyle en milieu basique, par exemple en présence d'hydrure de sodium ou de tertiobutylate de potassium dans un solvant aprotique tel que le

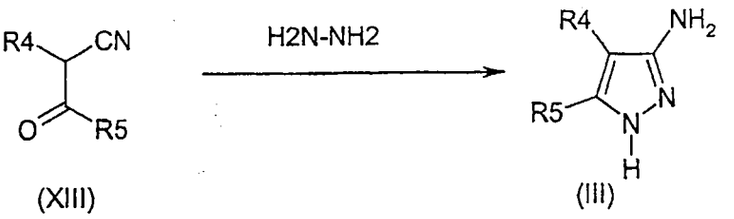
diméthylformamide à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

b) Introduction du groupe R4 par un couplage de Suzuki ou par deux réactions de Stille consécutives. L'introduction du groupe R4 par un couplage de Suzuki s'effectue à partir du 4-halogéno-pyrazole protégé obtenu dans l'étape précédente et d'un acide boronique, d'un boronate d'alkyle, cycoalkyle ou d'un (hétéro)aryldialkyle bore de formule (VIII) pour lequel Rx est un radical alkyle ou cycloalkyle, sous atmosphère inerte, en présence d'une base minérale comme K3PO4 , Na2CO3 ou Ba(OH)2 , d'un sel de palladium (catalyseur) comme le bistriphénylphosphino dichloro palladium (PdCl2(PPh3)2), le tétrakistriphénylphosphine palladium (Pd(PPh3)4) ou le diphénylphosphinoférrocènyl palladium (PdCl2dppf), dans un solvant comme le diméthylformamide, diméthoxyéthane, tétrahydrofurane, dioxane, toluène, xylène ou éthanol, en présence éventuellement d'eau à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Alternativement l'introduction du groupe R4 peut être effectuée par deux réactions de Stille consécutives. La première réaction de Stille est effectuée sous atmosphère inerte à partir du 4-halogéno-pyrazole protégé obtenu dans l'étape précédente et de bis(tributylétain) en présence de iodure cuivreux, d'un sel de palladium (catalyseur) comme le diacétate de palladium (Pd(OAc)2) et de triphénylphosphine, dans un solvant comme le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, selon Scott A.I. et coll., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3247. La seconde réaction de Stille se fait à partir de l'organoétain précédent et d'un dérivé aromatique halogéné de formule R4-Z pour lequel Z est un radical Br, I ou Cl (de préférence Br ou I), avec un sel de palladium (catalyseur) comme le tris(dibenzylidène)dipalladium (Pd2dba3) et de tristrifurylphosphine, dans un solvant comme le dioxane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, selon U. Hacksell et coll., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1994, 2837.

c) Clivage du groupement protecteur introduit à la première étape. Cette réaction est réalisée selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et

coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupement protecteur est un tosyle, la réaction peut être réalisée avec du fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel selon Sakamoto T. et coll., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 595.

Les intermédiaires (III) dans le cas où l'on a en position 3 du pyrazole un radical NH2 peuvent être obtenus selon le schéma suivant :

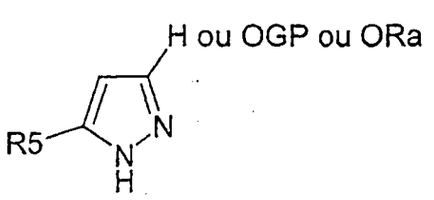


(XIII) (III)

Les composés de formule (III) peuvent être obtenus par condensation d'hydrazine, généralement sous forme monohydratée, sur un 2-(hétéro)aryl-3-oxo-propionitrile de formule (XIII) en milieu acide, par exemple en présence d'acide acétique, dans un alcool tel que l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (XIII) peuvent être obtenus par utilisation ou adaptation de méthodes décrites dans la littérature.

Les intermédiaires (VII) pour lesquels en position trois du pyrazole on a un H, OGP, ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8) sont obtenus à partir du dérivé de formule (XIV)

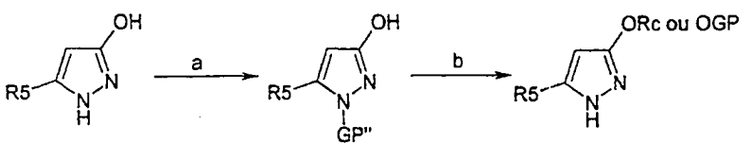


(XIV)

Les intermédiaires (VII) pour lesquels Y= Br, I ou Cl (de préférence Br ou I) sont commerciaux ou peuvent être obtenus à partir d'intermédiaires de formule (XIV). La réaction s'effectue avec un agent d'halogénation tel que le brome ou le chlorure d'iode dans un solvant comme le dichlorométhane ou le chloroforme, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, à une température comprise entre – 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence avec le brome, dans le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C.

Les intermédiaires (XIV) pour lesquels en position 3 du pyrazole on a un hydrogène sont commerciaux ou sont obtenus par utilisation ou adaptation des méthodes décrites dans la littérature.

Les intermédiaires (XIV) pour lesquels en position 3 du pyrazole on a un radical OGP ou un radical ORc (Rc étant différent de C(O)R8, C(S)R8, SO2R8) peuvent être obtenus en deux étapes à partir de composés de formule (XV) selon le protocole suivant :



(XV) (XIV)

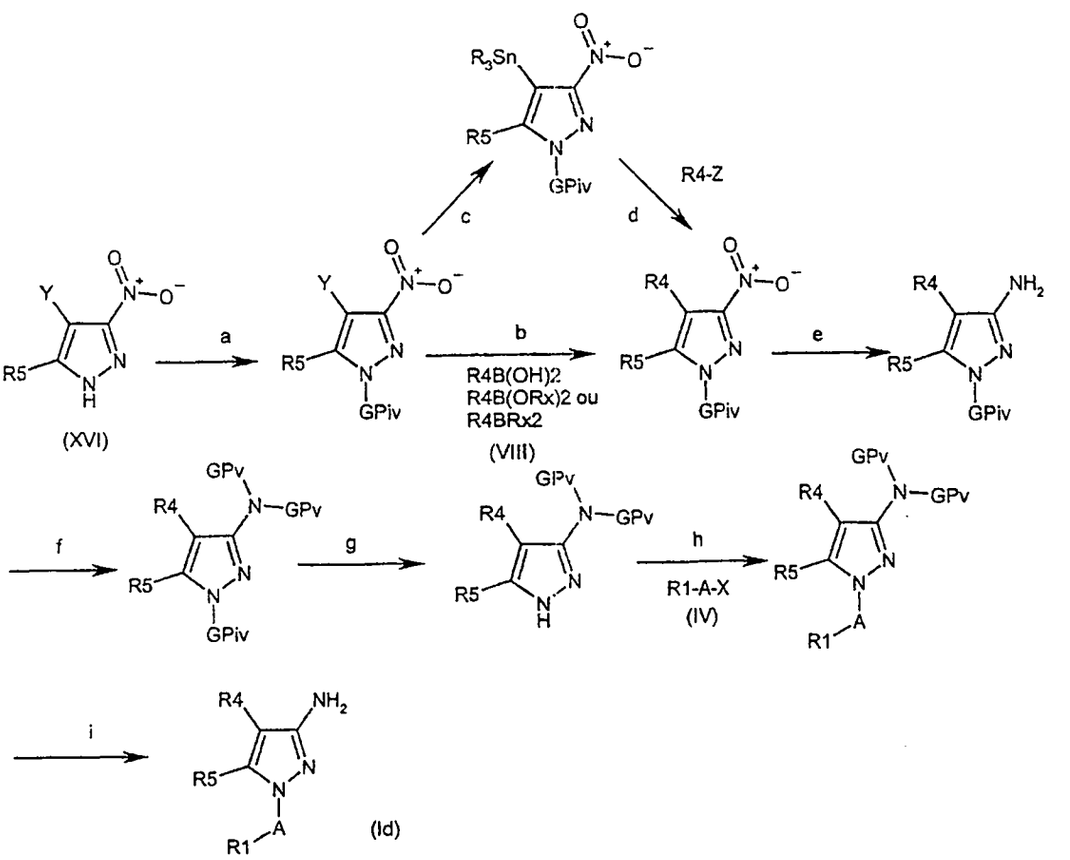
a) Protection de l'azote 1 du 1H-pyrazol-3-ol par un groupe protecteur tel qu'un acétyle, alkyloxycarbonyle ou tosyle, de préférence par un groupe acétyle. La réaction est effectuée avec un agent d'acétylation, d'alkyloxycarbonylation ou de tosylation, de préférence avec l'anhydride acétique sans solvant ou en présence d'un solvant tel que la pyridine, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 100°C.

b) Protection du groupement hydroxyle du pyrazole ou introduction du résidu -Rc sur l'hydroxyle du pyrazole, suivie de la déprotection de l'azote 1 du pyrazole. La protection du groupement hydroxyle du pyrazole et l'introduction du résidu -Rc sur

l'hydroxyle du pyrazole peuvent être réalisées par alkylation du groupement hydroxyle du pyrazole avec les composés de formule GP-X ou Rc-X pour lesquels X est une fonction telle que Cl, Br, I, OTs, OMs , OTf. Dans le cas où Rc est un groupement méthyle ou éthyle, le diméthylsulfate ou le diéthylesulfate peuvent également être utilisés comme agents d'alkylation et seront choisis de préférence. La réaction s'effectue en milieu basique, par exemple en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 20° et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque Rc est un groupement CHF2, l'alkylation peut être réalisée avec du chloro-difluoro-acétate de méthyle, en milieu basique, par exemple en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20° et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence à une température voisine de 65°C. La déprotection de l'azote du pyrazole est réalisée selon les méthodes décrites dans T. W. Greene et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupe protecteur est un acétyle, la déprotection peut être réalisée en présence d'une base telle que la soude ou le carbonate de potassium, dans un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, éventuellement additionné d'un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence en présence de soude dans un mélange d'éthanol et de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (XV) sont obtenus par utilisation ou adaptation des méthodes décrites dans la littérature.

Les composés de formule (Id) peuvent également être obtenus en sept ou huit étapes à partir des composés de formule (XVI) pour lesquels Y= Br, I ou Cl (de préférence Br ou I) selon le protocole suivant :



a) Protection des 4-halogéno-3-nitro-pyrazoles de formule (XVI) par exemple par un groupement 2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyle. Cette réaction est réalisée selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, la réaction s'effectue avec du chlorure de 2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyle en milieu basique, par exemple en présence d'hydrure de sodium dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

b) Introduction du groupe R4 par un couplage de Suzuki ou par deux réactions de Stille consécutives. L'introduction du groupe R4 par un couplage de Suzuki s'effectue à partir du 4-halogéno-3-nitro-pyrazole protégé obtenu dans l'étape précédente et d'un acide boronique, d'un boronate d'alkyle, cycoalkyle ou d'un (hétéro)aryldialkyle bore de formule (VIII) pour lequel Rx est un radical alkyle ou cycloalkyle, sous atmosphère inerte, en présence d'une base minérale comme K3PO4

, Na2CO3 ou Ba(OH)2 , d'un sel de palladium (catalyseur) comme le bistriphénylphosphino dichloro palladium (PdCl2(PPh3)2), le tétrakistriphénylphosphine palladium (Pd(PPh3)4) ou le diphénylphosphinoférrocènyl palladium (PdCl2dppf), dans un solvant comme le diméthylformamide, diméthoxyéthane, tétrahydrofurane, dioxane, toluène, xylène ou éthanol, en présence éventuellement d'eau à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Alternativement l'introduction du groupe R4 peut être effectuée par deux réactions de Stille consécutives. La première réaction de Stille est effectuée sous atmosphère inerte à partir du 4-halogéno-3-nitro-pyrazole protégé obtenu dans l'étape précédente et de bis(tributylétain) en présence de iodure cuivreux, d'un sel de palladium (catalyseur) comme le diacétate de palladium (Pd(OAc)2) et de triphénylphosphine, dans un solvant comme le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, selon Scott A.I. et coll., Tetrahedron Lett. 1996, *37*, 3247. La seconde réaction de Stille se fait à partir de l'organoétain précédent et d'un dérivé aromatique halogéné de formule R4-Z pour lequel Z est un radical Br, I ou Cl (de préférence Br ou I), avec un sel de palladium (catalyseur) comme le tris(dibenzylidène)dipalladium (Pd2dba3) et de tristrifurylphosphine, dans un solvant comme le dioxane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, selon U. Hacksell et coll., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1994, 2837.

e) Réduction de la fonction nitro selon un protocole tel que décrit dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Par exemple, cette réaction peut être réalisée à l'aide de fer en présence de chlorure d'ammonium dans un mélange d'un alcool tel que l'éthanol et d'eau à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

f) Double protection du résidu amino obtenu dans l'étape précédente par un groupe protecteur GP^v. Le groupe GP^v est un groupe protecteur d'amine tel que défini dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience,

third edition (1999) et résistant aux conditions de déprotection du groupe GP^{iv}. Par exemple le groupe GP^{v} peut être un allyle, un benzyle ou un para-méthoxy-benyle. Le groupe GP^{v} est introduit selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupe protecteur GP^{v} est un allyle, la réaction s'effectue avec du bromure d'allyle en présence d'une base telle que le carbonate de césium, dans un solvant aprotique comme l'acétonitrile ou le diméthylformamide, à une température comprise entre 20° C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

g) Clivage du groupe protecteur GP^{iv} introduit à la première étape selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupe protecteur GP^{iv} est un 2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyle, la réaction peut être réalisée avec du fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

h) Alkylation du composé obtenu à l'étape précédente par un composé de formule (IV) R1-A-X tel que défini précédemment. La réaction est réalisée sous atmosphère inerte, par exemple sous argon ou sous azote, en milieu basique dans un solvant aprotique, par exemple en présence d'hydrure de sodium, au sein d'un solvant aprotique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou en présence de tertiobutylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction peut également être effectuée en présence de carbonate de potassium et éventuellement d'iodure de potassium, dans un solvant tel que l'acétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou le diméthylformamide, de préférence dans la méthyléthylcétone, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

i) Clivage du groupe protecteur GP^v introduit à l'étape f) selon les procédés connus de l'homme de l'art et décrits dans T. W. Greene et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, third edition (1999). Par exemple, lorsque le groupe protecteur GP^v est un allyle, la réaction peut être réalisée avec un sel de palladium tel que le tétrakistriphénylphosphine palladium (Pd(PPh3)4) en présence d'un acide tel que l'acide N,N-diméthylbarbiturique dans un solvant aproptique comme le dichlorométhane à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (XVI) sont commerciaux ou sont obtenus par analogie avec des méthodes décrites dans la littérature.

Les composés (Ib) pour lesquels Rc est un radical C(O)R8, C(S)R8 ou SO2R8 peuvent être obtenus à partir des composés (Ia) suivant des protocoles connus de l'homme de l'art et décrits par exemple dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ou Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Les composés (Ie) peuvent être obtenus à partir des composés (Id) suivant des protocoles connus de l'homme de l'art et décrits par exemple dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ou Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Les composés (If) peuvent être obtenus à partir des composés (Ia) par réaction avec un agent de thionation, tel que par exemple le réactif de Lawesson, et suivant des protocoles décrits par exemple dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992).

Les composés (Ig) peuvent être obtenus à partir des composés (If) suivant des protocoles connus de l'homme de l'art et décrits par exemple dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ou Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Les composés (Ih) peuvent être obtenus par oxydation des composés (Ig) pour lesquels Rc=Ra à l'aide de réactifs tels que par exemple l'eau oxygénée, le permanganate de potassium ou l'oxone , et suivant des protocoles décrits par exemple dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992).

Les composés de formule (I) pour lesquels le groupe R4 est substitué par un ou plusieurs radicaux OH peuvent être obtenus par déméthylation des composés méthoxylés correspondants selon un protocole n'affectant pas le reste de la molécule tel que décrit dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, Ed. by Wiley, third edition (1999). Cette réaction peut être par exemple réalisée avec du tribromure de bore dans un solvant comme le dichlorométhane à une température comprise entre -5°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels le groupe R4 est substitué par un ou plusieurs radicaux NH2 peuvent être obtenus par réduction des composés nitrés correspondants selon un protocole tel que décrit dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Par exemple, cette réaction peut être réalisée par hydrogénation en présence d'un catalyseur comme le palladium sur charbon, et éventuellement d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, à une pression d'hydrogène comprise entre 1 bar et 20 bars et à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (Ib), (Ic) ou (II) pour lesquels le groupe R4 est substitué par un ou plusieurs radicaux NRaRb, NHC(O)Ra, C(O)NRaRb, NHSO2Ra ou NHC(S)Ra peuvent être obtenus par réduction des composés nitrés correspondants , suivie d'une fonctionalisation appropriée des dérivés aminés obtenus. La réduction des composés nitrés s'effectue selon un protocole n'affectant pas le reste de la molécule, tel que décrit dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992) ou R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Par exemple, cette réaction peut être réalisée avec un agent réducteur comme la poudre de fer, en présence de chlorure d'ammonium dans un mélange d'eau et d'un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, de préférence dans l'éthanol à la température d'ébullition du milieu réactionnel. La fonctionalisation des dérivés aminés résultants se fait suivant des méthodes n'affectant pas le reste de la molécule, connues de l'homme de l'art et décrites, par exemple, dans J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, fourth edition (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989), Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988) ou Hartwig J.F., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 2047.

Les composés de formule (Ib), (Ic) ou (II) pour lesquels le groupe R4 est substitué par un ou plusieurs radicaux aryle ou hétéroaryle peuvent être obtenus à partir des composés halogénés correspondants (de préférence bromés ou iodés) et des acides boroniques, des boronates d'alkyle, de cycloalkyle ou des (hétéro)aryldialkyle bore appropriés par couplage de Suzuki. Cette réaction est réalisée sous atmosphère inerte en présence d'une base minérale comme K3PO4 , Na2CO3 ou Ba(OH)2 , d'un sel de palladium (catalyseur) comme le bistriphénylphosphino dichloro palladium (PdCl2(PPh3)2), le tétrakistriphénylphosphine palladium (Pd(PPh3)4) ou le diphénylphosphinoférrocènyl palladium (PdCl2dppf), dans un solvant comme le diméthylformamide, diméthoxyéthane, tétrahydrofurane, dioxane, toluène, xylène

ou éthanol, en présence éventuellement d'eau, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, , nitrate, oxalate, palmoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de l'invention ont été testés quant à leur capacité à lier les récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité α7 à l'aide d'un test de liaison sur préparations de membranes de cerveau de rat selon les méthodes décrites ci-dessous:

Préparations des membranes :

Des échantillons congelés d'hippocampe de cerveau de rats femelles Sprague-Dawley ont été conservés à -20°C jusqu'à utilisation. Les hippocampes de 10 rats ont été regroupés et homogénéisés à l'aide d'un broyeur de type Polytron dans 10 volumes d'un tampon refroidis dans la glace de composition suivante: KCl (11 mM); KH_2PO_4 (6mM); NaCl (137 mM); Na_2HPO_4 (8 mM); HEPES (20 mM); iodoacetamide (5 mM); EDTA (1.5 mM); PMSF (0.1 mM). Le pH a été ajusté à 7.4 à l'aide de NaOH. le mélange obtenu a été centifugé à 24000 g pendant 20 minutes à 4°C et le culot remis en suspension dans 20 volumes d'eau glacée. Après

60 minutes d'incubation à 4°C, un nouveau culot a été obtenu par centrifugation à 24000 g pendant 20 minutes à 4°C. Ce dernier a été remis en suspension dans du tampon de composition ci-dessus et congelé à -20°C. Le jour de l'essai, les membranes ont été décongelées, centrifugées à 24000 g pendant 20 minutes, puis remises en suspension à une concentration finale de 2-5 mg de protéines/mL dans du tampon phosphate de Dulbecco à pH 7,4 contenant 0.05% d'albumine sérique de bœuf.

Mesure de l'affinité pour les récepteurs contenant la sous-unité α7:

La liaison des composés de l'invention pour les récepteurs contenant la sous-unité α7 a été mesurée par compétition vis-à-vis de [^{3}H]-methyllycaconitine ([^{3}H]-MLA), un traceur radiomarqué reconnaissant les récepteurs α7 (Davies et al., Neuropharmacology 1999, *38*, 679-690) selon des méthodes classiques adaptées au format de plaques 96-puits. La capacité des composés de l'invention à déplacer la liaison de [^{3}H]-MLA sur des membranes d'hippocampe de rat a été déterminée en duplicate après 2 heures d'incubation à température ambiante. Chaque puits contenait un échantillon d'environ 150 μg de protéines membranaires, 5 nM de [^{3}H]-MLA et l'un des composés de l'invention dilué à une concentration déterminée dans du tampon phosphate de Dulbecco à pH 7,4 contenant 0.05% d'albumine sérique de bœuf pour un volume final de 150 μL. La liaison non-spécifique a été déterminée dans des puits spécifiques contenant 10 μM de MLA non-radiomarquée. L'incubation a été stoppée en filtrant le contenu de chaque puits à travers des filtres en fibres de verre (Whatman GF/B) préalablement trempés dans une solution de polyéthylènimine à 0,33% dans du tampon phosphate de Dulbecco pour diminuer la liaison non-spécifique. Les filtres ont ensuite été lavés 3 fois avec du tampon phosphate de Dulbecco, puis séchés à 50°C pendant environ 2 heures. La radioactivité retenue sur les filtres a été mesurée par application de scintillant (MeltiLex A, Perkin Elmer) suivi d'un comptage en luminométrie (Trilux 1450 microbeta, Perkin-Elmer).

Analyse des données.

Pour chaque composé testé, la radioactivité résiduelle sur les filtres a été exprimée en coups par minutes. Les déterminations en duplicate ont été moyennées et la concentration de composé qui inhibe de moitié la liaison spécifique du traceur radioactif (CI_{50}) a été calculée par régression curviligne à l'aide d'un logiciel spécifique (GraphPad Prism). Les constantes d'affinité apparente Ki des composés de l'invention ont été calculées à l'aide de l'équation de Cheng et Prusoff (Cheng et Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108).

Les composés de l'invention qui ont été étudiés dans ce test présentent une valeur de Ki inférieure à 10 μM.

Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative.

Exemple 1

Dichlorhydrate de 1-[2-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine

A une solution de 0,25 g de 3-méthoxy-4-phényl-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,303 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 0,793 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine, puis chauffe pendant 8 heures à une température voisine de 50°C. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est additionné de 10 cm^3 d'eau et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu d'évaporation est repris dans 25 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (67 / 33 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,3 g d'une huile incolore, qui est dissoute dans 15 cm^3 d'acétone et additionnée de 30 cm^3 d'une solution environ 3 M d'éther chlorhydrique. Le précipité blanc formé est

filtré puis séché sous vide (70 Pa) à une température de 60°C. On obtient ainsi 0,325 g de dichlorhydrate de 1-[2-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine sous forme d'un solide blanc fondant à 208°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mt : 2H) ; de 3,40 à 3,60 (mt : 4H) ; 3,95 (s : 3H) ; 4,47 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,29 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,14 (s : 1H) ; 10,03 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3031; 2945; 2632; 2540; 1606; 1579; 1518; 1456; 1411; 1047; 1030; 764 et 697 cm^{-1}.

Le 3-méthoxy-4-phényl-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 2 g de 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone, 1,37 g de carbonate de potassium et 1,13 cm^3 (1,5 g) de sulfate de diméthyle dans 70 cm^3 de 2-butanone est agitée à une température de 70°C pendant 4 heures. Le mélange est additionné de 24 cm^3 d'une solution d'hydroxyde de sodium 1,66 N et agité 4 heures à température ambiante, puis concentré partiellement sous pression réduite (3 kPa) pour chasser la 2-butanone. Le résidu est repris par 10 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu solide brun clair, qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98,5 / 1,5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,3 g de 3-méthoxy-4-phényl-pyrazole sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 150°C.

La 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 6,4 g de 4-phényl-1H-pyrazol-3-ol dans 64 cm^3 de pyridine préchauffée à 100 °C on ajoute, en 10 minutes, 3,4 cm^3 d'anhydride acétique. Après 30 minutes supplémentaires à 100 °C, le mélange est refroidi et versé dans 600 cm^3 de mélange eau-glace. Le précipité apparu est filtré, lavé avec 4 fois 100

cm^3 d'eau glacée puis avec 4 fois 100 cm^3 d'heptane, puis séché sous vide (70 Pa) à une température de 60°C. On obtient ainsi 5,09 g de 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone sous forme d'une poudre beige fondant à 215°C.

Le 4-phényl-1H-pyrazol-3-ol peut être obtenu selon la méthode décrite par D. L. Selwood et col., J. Med. Chem. **2001**, 44, 78-93.

Exemple 2

Dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

Une suspension de 0,67 g de dichlorhydrate de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane et 0,08 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 500 kPa , à une température de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu pâteux qui est recouvert par 50 cm^3 d'acétone et trituré pendant une nuit. Après filtration du solide apparu et séchage sous vide (70 Pa) à une température de 60°C on obtient 0,265 g de dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol sous forme de cristaux beiges hygroscopiques fondant vers 240°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 1,95 (mt : 4H) ; de 1,95 à 2,15 (mt : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,96 (dd large, J = 12,5 et 7,5 Hz : 1H) ; de 3,10 à 3,40 (mt : 5H) ; 4,03 (dd, J = 13,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,10 (dd, J = 13,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,51 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3417; 2940; 2546; 1601; 1474; 1388; 1189; 768; 702 et 611 cm^{-1}.

Exemple 3

Dichlorhydrate de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

A une suspension de 3,84 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, une solution de 5 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 30 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 11,78 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, puis chauffe pendant 18 heures à une température voisine de 50°C. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est additionné lentement de 25 cm^3 d'eau, puis versé dans 300 cm^3 d'eau et extrait avec 2 fois 300 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 100 cm^3 d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur alumine, en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90 / 10 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,81 g d'une huile brune, qui est dissoute dans 200 cm^3 d'éthanol et additionnée de 6,25 cm^3 d'une solution aqueuse environ 6 M d'acide chlorhydrique. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Par 2 fois, le résidu est repris par 200 cm^3 d'éthanol et ramené à sec. On obtient ainsi 3,01 g de dichlorhydrate de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une meringue beige. Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 1,90 (mt : 4H) ; 2,06 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,94 (dd, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; de 3,10 à 3,40 (mt : 5H) ; 4,11 (dd, J = 10,5 et 6 Hz : 1H) ; 4,16 (dd J = 10,5 et 6 Hz : 1H) ; 5,33 (s : 2H) ; 7,07 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,14 (s : 1H) ; 10,51 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3031; 2936; 2803; 2564; 1606; 1578; 1569; 1510; 1454; 1435; 1360; 1046; 1024; 764; 697; 615 et 511 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 5,7 g de 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone, 3,9 g de carbonate de potassium et 3,7 cm^3 (5,3 g) de bromure de benzyle dans 250 cm^3 de

2-butanone est agitée à la température d'ébullition du milieu réactionnel pendant 2,25 heures. L'insoluble minéral est éliminé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est dissous dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane, additionné de 50 cm^3 de méthanol et de 1 cm^3 d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 N et agité 0,25 heure à température ambiante, puis concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 5 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu solide blanc, qui est trituré dans un mélange d'éther isopropylique et d'éther de pétrole. Après filtration et séchage à l'air on obtient 4,43 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole sous forme d'un solide blanc fondant à 163°C.

Exemple 4

Chlorhydrate monohydrate de 3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

A une solution de 0,9 g de 3-méthoxy-4-phényl-pyrazole dans 15 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,99 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 3,04 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, puis chauffe pendant 16 heures à une température voisine de 50°C. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est additionné lentement de 10 cm^3 d'eau et concentré sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 25 cm^3 d'eau et extrait avec 3 fois 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchées, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur alumine, en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90 / 10 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient 0,3 g d'une huile brune, qui est dissoute dans 40 cm^3 d'acétone et

additionnée de 35 cm^3 d'éther chlorhydrique environ 3 M. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa) et le résidu pâteux est lavé par 2 fois 50 cm^3 d'éther éthylique puis trituré dans 50 cm^3 d'éther éthylique pendant une nuit. Après filtration du solide obtenu et séchage sous vide (70 Pa) à une température de 60°C on obtient 0,25 g de chlorhydrate monohydrate de 3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une poudre blanche fondant vers 125°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,60 à 1,90 (mt : 4H) ; 2,05 (mf : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,94 (dd large, J = 13 et 7 Hz : 1H) ; de 3,05 à 3,40 (mt : 5H) ; 3,93 (s : 3H) ; 4,12 (mt : 2H) ; 7,17 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,10 (s : 1H) ; de 9,40 à 9,90 (mf très étalé : 1H). Spectre IR (KBr) : 2942; 2562; 1609; 1579; 1517; 1458; 1406; 1048; 1030; 759; 698; 601 et 508 cm^{-1}.

Exemple 5

Dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,163 g de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, 0,38 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M et 0,024 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu huileux hygroscopique, qui est dissous dans 10 cm^3 d'eau et lyophilisé. On obtient ainsi 0,083 g de dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol sous forme de solide brun amorphe. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 2,05 (mt : 4H) ; 2,41 (mt : 1H) ; 3,26 (mt : 3H) ; 3,40 (mt : 1H) ; 3,77 (mt : 2H) ; 4,68 (mt : 1H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,69 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,22 (s : 1H) ; de 10,15 à 10,75 (mf étalé : 1H) ; 11,07 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3417; 2956; 2806; 2666; 1607; 1580; 1522; 1450; 1168; 995; 762; 697; 671 et 513 cm^{-1}.

Le 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,5 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 30 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,96 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute goutte à goutte la solution de 0,725 g de 3-[(méthanesulfonyl)oxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 5 cm^3 de diméthylformamide anhydre, puis chauffe pendant 20 heures à une température voisine de 110°C. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est additionné lentement de 5 cm^3 d'eau et concentré sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'eau et extrait avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 10 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par CLHP préparative sur Kromasil C8 10μ en éluant avec un mélange d'acétonitrile et d'eau (50 / 50 en volumes) puis d'acétonitrile et de méthanol ammoniacal (7 M) (98 / 2 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient 0,163 g de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile jaune engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Le 3-[(méthanesulfonyl)oxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être obtenu selon la méthode décrite par S. M. Jenkins et col., J. Med. Chem. 1992, 35, 2392-2406.

Exemple 6

Dichlorhydrate de 1-(2-perhydro-azépin-1-yl-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,65 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-perhydro-azépine, 1,44 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M et 0,092 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3

kPa). Le résidu est trituré dans 40 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,541 g de dichlorhydrate de 1-(2-perhydro-azépin-1-yl-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant à 228°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,64 (mt : 4H) ; 1,84 (mt : 4H) ; 3,17 (mt : 2H) ; de 3,25 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,41 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,05 (s : 1H) ; 10,35 (mf : 1H) ; 10,49 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3431; 2934; 2638; 2422; 1608; 1582; 1572; 1528; 1452; 1210; 1179; 1013; 760; 692; 673 et 511 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-perhydro-azépine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,29 cm^3 de perhydro-azépine et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 80°C, puis 0,15 cm^3 de perhydro-azépine est ajouté et le chauffage est poursuivi pendant 2 heures. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96 / 4 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,72 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-perhydro-azépine sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 375 ($M^{+\cdot}$), m/z 112 (pic de base).

Le 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 13,7 g de chlorhydrate de 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanol dans 400 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, goutte à goutte à

température ambiante, 59 cm^3 de triéthylamine. Le mélange réactionnel est refroidi vers 5°C et est additionné, en 0,5 heure, de la solution de 22,5 g de chlorure de toluène-4-sulfonyle dans 200 cm^3 de dichlorométhane. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'eau et extrait avec (500 + 250) cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 100 cm^3 d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 19 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 448 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 (pic de base).

Le 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 17 g de 3-benzyloxy-4-phényl-1-[2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-éthyl]-1H-pyrazole dans 750 cm^3 d'éthanol on ajoute à température ambiante 750 cm^3 d'acide chlorhydrique à 37%. Après 2 heures d'agitation à température ambiante le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Par 3 fois le résidu est repris par 1 dm^3 d'éthanol et concentré à sec pour donner 13,8 g de 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanol sous forme d'un solide fondant à 115°C, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Le 3-benzyloxy-4-phényl-1-[2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-éthyl]-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 16 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 110 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 3,07 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on

ajoute goutte à goutte la solution de 11,06 cm³ (15,31 g) de 2-(2-bromo-éthoxy)-tétrahydro-pyrane dans 40 cm³ de diméthylformamide anhydre, puis chauffe pendant 0,75 heure à une température voisine de 50°C. Le mélange est ensuite additionné lentement de 25 cm³ d'eau puis est versé dans 90 cm³ d'eau et extrait avec 3 fois 300 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 fois 100 cm³ d'eau, puis séchées, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 20-45 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 17,35 g de 3-benzyloxy-4-phényl-1-[2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)-éthyl]-1H-pyrazole sous forme d'un solide pâteux incolore, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,75 (mt : 6H) ; de 3,25 à 3,45 (mt : 1H) ; 3,60 (ddd, J = 11,5 - 8,5 et 3 Hz : 1H) ; 3,72 (mt : 1H) ; 3,94 (ddd, J = 10,5 - 6 et 4,5 Hz : 1H) ; 4,16 (mt : 2H) ; 4,55 (mt : 1H) ; 5,32 (s : 2H) ; 7,14 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,05 (s : 1H).

Exemple 7

Dichlorhydrate de 1-[2-(2-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,58 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-méthyl-pipéridine , 1,29 cm³ d'acide chlorhydrique 6 M et 0,082 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm³ d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 40 cm³ d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,54 g de dichlorhydrate 1-[2-(2-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant à 118°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,29 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de

1,35 à 1,95 (mt : 6H) ; 3,04 (ddd, J = 12 - 9 et 3,5 Hz : 1H) ; de 3,30 à 3,50 (mt : 3H) ; de 3,50 à 3,65 (mt : 1H) ; 4,37 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,02 (s : 1H). Spectre IR (KBr) : 3051; 2949; 2653; 2565; 1606; 1581; 1522; 1441; 1228; 1171; 995; 768; 700; 671 et 587 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-méthyl-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,46 cm^3 de 2-méthyl-pipéridine et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 6 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97 / 3 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,65 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-méthyl-pipéridine sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 375 ($M^{+\cdot}$), m/z 112 (pic de base).

Exemple 8

Dichlorhydrate de 1-[2-(4-fluoro-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,5 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-4-fluoro-pipéridine , 1,1 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M et 0,071 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 40 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient

ainsi 0,54 g de dichlorhydrate 1-[2-(4-fluoro-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant à 228°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : de 2,00 à 2,25 (mt : 4H) ; 3,29 (mf : 4H) ; 3,52 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 4,40 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 4,94 (d large, J = 48 Hz : 1H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,99 (s : 1H). Spectre IR (KBr) : 3054; 2963; 2633; 2531; 1608; 1582; 1528; 1452; 1177; 1031; 1015; 764; 698 et 509 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-4-fluoro-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,702 g de bromhydrate de 4-fluoro-pipéridine et 1,18 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 6 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98,5 / 1,5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,61 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-4-fluoro-pipéridine sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 379 ($M^{+\cdot}$), m/z 250 et m/z 116 (pic de base).

Exemple 9

Dichlorhydrate de 1-[2-(3-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,57 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-3-méthyl-pipéridine , 1,27 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M et 0,081 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une

pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 75 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,198 g de dichlorhydrate de 1-[2-(3-méthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 220°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD, δ en ppm) : 0,89 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 1,05 (mt : 1H) ; de 1,60 à 2,00 (mt : 4H) ; 2,58 (mt : 1H) ; 2,83 (t très large, J = 12 Hz : 1H) ; de 3,30 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,39 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,99 (s : 1H). Spectre IR (KBr) : 3057; 2960; 2651; 2550; 1607; 1581; 1523; 454; 1179; 761; 697; 614 et 513 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-3-méthyl-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,46 cm^3 de 3-méthyl-pipéridine et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 6 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97 / 3 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,58 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-3-méthyl-pipéridine sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 375 ($M^{+\cdot}$), m/z 112 (pic de base).

Exemple 10

Dichlorhydrate de 1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 0,6 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrrol-1-yl)-éthyl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine dans un mélange de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique à 37% et de 5 cm^3 d'éthanol est chauffée à 80°C pendant 6 heures, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Par 4 fois le résidu est repris par 100 cm^3 d'éthanol et concentré à sec. Le résidu est trituré dans 40 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,403 g de dichlorhydrate de 1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre brune fondant à 192°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,29 (d très large, J = 18 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 1H) ; 3,07 (mt : 1H) ; 3,47 (mt : 1H) ; 3,55 (mt : 2H) ; 3,62 (d très large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 3,84 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 4,47 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,72 (d large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 5,93 (d très large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,06 (s : 1H) ; de 10,20 à 10,80 (mf étalé : 1H) ; 10,88 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3422; 2948; 2688; 2579; 1607; 1526; 1452; 1184; 1023; 768; 699; 667; 670 et 511 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrrol-1-yl)-éthyl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,36 cm^3 de 1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 6 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97 / 3 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,6 g de 1-[2-(3-

benzyloxy-4-phényl-pyrrol-1-yl)-éthyl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IC): m/z 360 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Exemple 11

Dichlorhydrate de 1-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 0,6 g de 7-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane dans 40 cm^3 d'éthanol est additionnée de 3 cm^3 d'acide chlorhydrique 1 M, agitée 0,25 heure à température ambiante, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu et 0,078 g de palladium sur charbon (à 10%) sont mis en suspension dans 20 cm^3 d'éthanol et agités en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 25 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,466 g de dichlorhydrate de 1-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche fondant à 228°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,66 (mf : 4H) ; 2,00 (mf : 4H) ; 3,43 (mt : 2H) ; 3,93 (s large : 2H) ; 4,43 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,08 (s : 1H) ; de 10,35 à 10,55 (mf étalé : 1H) ; 10,47 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 2988; 2789; 2661; 2537; 1608; 1533; 1449; 1279; 1179; 875; 761; 698; 674 et 510 cm^{-1}.

Le 7-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,616 g de chlorhydrate de 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 5 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous

pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 30 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 30 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98 / 2 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,6 g de 7-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IC) : m/z 374 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Exemple 12

Dichlorhydrate de 1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 0,9 g de 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 50 cm^3 d'éthanol est additionnée de 2 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M, agitée 0,25 heure à température ambiante, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu et 0,124 g de palladium sur charbon (à 10%) sont mis en suspension dans 20 cm^3 d'éthanol et agités en autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 25 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,56 g de dichlorhydrate de 1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant à 171°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 1,90 (s très large : 1H) ; de 2,00 à 2,15 (mt : 1H) ; 2,28 (mt : 1H) ; 2,86 (dd très large, J = 12 et 4,5 Hz : 1H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 1H) ; 3,38 (s très large : 1H) ; 3,55 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,46 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,04 (s : 1H) ; 10,84

(mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 2949; 2870; 2629; 2184; 1608; 1579; 1510; 1455; 1198; 870; 761; 692; 670 et 510 cm^{-1}.

Le 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,563 g de chlorhydrate de 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 8 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 30 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,92 g de 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IC) : m/z 388 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Le chlorhydrate de 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être obtenu selon la méthode décrite par Yokota, M. et col., Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther., **1997**, 32 (5), 377-384.

Exemple 13

Dichlorhydrate de 1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 0,7 g de 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane dans 50 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1,6 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 M, agitée 0,25 heure à température ambiante, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu et 0,10 g de palladium sur charbon (à 10%) sont mis en suspension dans 20 cm^3 d'éthanol et agités en

autoclave sous une pression d'hydrogène de 1000 kPa , à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 40 cm^3 d'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,565 g de dichlorhydrate de 1-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant à 173°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 363 K, δ en ppm) : de 1,45 à 1,55 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,80 (mt : 3H) ; de 1,95 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,65 (mt : 1H) ; de 3,10 à 3,25 (mf étalé : 2H) ; 3,48 (mt : 1H) ; 3,59 (mt : 1H) ; 4,04 (mt : 1H) ; 4,34 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,90 (s : 1H). Spectre IR (KBr) : 2955; 2827; 2601; 2554; 1607; 1528; 1454; 1177; 1010; 767; 699; 672 et 515 cm^{-1}.

Le 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 1 g de 1-[(toluène-4-sulfonyl)oxy]-2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyle, 0,51 g de chlorhydrate de 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane et 0,88 g de carbonate de potassium dans 25 cm^3 d'acétonitrile est agitée pendant 8 heures à une température voisine de 80°C. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 30 cm^3 d'eau et extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 15-35 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,75 g de 2-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane sous forme d'une huile visqueuse incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de masse (IE) : m/z 373 ($M^{+\cdot}$), m/z 110 (pic de base).

Le chlorhydrate de 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane peut être obtenu selon la méthode décrite par J. R. Malpass et col., J. C. S., Perkin Trans. 1 1977, 8, 874-884.

Exemple 14

Dichlorhydrate de 1-[2-diméthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,10 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diméthyl-amine et 0,012 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,049 g de dichlorhydrate de 1-[2-diméthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant vers 135°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,81 (d, J = 5 Hz : 6H) ; 3,51 (mt : 2H) ; 4,38 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,16 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,05 (s : 1H) ; 10,27 (mf : 1H) ; de 10,30 à 10,70 (mf très étalé : 1H). Spectre IR (KBr) : 3311; 2985; 2558; 2463; 1629; 1582; 1508; 1467; 1409; 1190; 985; 760; 687 et 673 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diméthyl-amine peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,25 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 3 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,154 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), puis, après disparition des mousses, 0,5 g de bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-diméthyl-amine. Après 2 heures d'agitation à température ambiante le mélange est additionné lentement d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28% (90 / 8 / 2 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,21 g d'une huile qui est dissoute dans l'éther

éthylique , additionnée de 1 cm^3 d'une solution environ 3 M d'éther chlorhydrique, puis ramenée à sec. Le résidu est trituré dans l'acétone puis isolé par filtration. On obtient ainsi 0,1 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diméthyl-amine sous forme de cristaux blancs fondant à 105°C. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,82 (d, J = 5 Hz : 6H) ; 3,57 (mt : 2H) ; 4,34 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,36 (s : 2H) ; 7,18 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,17 (s : 1H) ; 9,68 (mf : 1H).

Le bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-diméthyl-amine peut être obtenu selon la méthode décrite par L. H. Amundsen et coll., J. Am. Chem. Soc. 1941, *63*, 305-307.

Exemple 15

Dichlorhydrate de 1-[3-diméthylamino-propyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,274 g de dichlorhydrate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine et 0,04 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,209 g de dichlorhydrate de 1-[3-diméthylamino-propyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant vers 208°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,20 (mt : 2H) ; 3,5 (d, J = 5 Hz : 6H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 4,04 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,82 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3078; 2954; 2591; 2470; 1603; 1476; 1369; 1268; 1188; 881; 763; 700; 570 et 494 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 0,38 g d'oxalate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine dans 10 cm^3 d'eau est additionnée de 3,6 cm^3 de solution d'hydroxyde de sodium 1 N et agitée pendant 0,25 heure, puis extraite par 3 fois 25

cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu est dissous dans 25 cm^3 d'éthanol, additionné d'un excès d'une solution environ 3 M d'éther chlorhydrique, puis ramené à sec. On obtient ainsi 0,274 g de dichlorhydrate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine sous forme d'un solide blanc pâteux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

L'oxalate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,25 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 15 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,106 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 0,316 g de chlorhydrate de (3-chloro-propyl)-diméthyl-amine, puis agite pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans 150 cm^3 d'eau et extrait avec 3 fois 150 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm^3 d'eau, puis sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu (0,8 g) est dissous dans 10 cm^3 d'éther éthylique et additionné d'une solution de 0,09 g d'acide oxalique dans 5 cm^3 d'éther éthylique. Le précipité blanc formé est filtré puis séché sous vide (70 Pa) à température ambiante. On obtient ainsi 0,395 g d'oxalate de [3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-propyl]-diméthyl-amine sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel dans l'étape suivante. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,15 (mt : 2H) ; 30 (s : 6H) ; 2,98 (mt : 2H) ; 4,08 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,33 (s : 2H) ; 7,16 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,09 (s : 1H).

Exemple 16

Dichlorhydrate de 1-[2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,123 g de dichlorhydrate de (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine et 0,014 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,075 g de dichlorhydrate de 1-[2-((2S,6R)-2,6-diméthyl-pipéridin-1-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant vers 206°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 403K, δ en ppm) : 1,36 (d, J = 6,5 Hz : 6H) ; 1,57 (mt : 1H) ; de 1 ,65 à 1,90 (mt : 5H) ; 3,28 (mf : 2H) ; 3,49 (mf : 2H) ; 4,36 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,15 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,00 (s : 1H). Spectre IR (KBr) : 3428; 3058; 2978; 2942; 2657; 2571; 1606; 1580; 1521; 1452; 1388; 1173; 997; 914; 766; 699; 671 et 511 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,117 g de (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine dans 25 cm^3 d'éthanol est additionnée de 0,5 cm3 d'une solution environ 3 M d'éther chlorhydrique, puis ramenée à sec. On obtient ainsi 0,123 g de dichlorhydrate de (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine sous forme d'une pâte incolore utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

La (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 0,25 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 20 cm3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,211 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 0,636 g de chlorhydrate de (2S,6R)-1-(2-chloro-éthyl)-2,6-diméthyl-pipéridine, puis agite pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans 150 cm3 d'eau et extrait avec 2 fois 150 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm3 d'eau, puis sont

séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est dissous dans 25 cm3 d'éther éthylique et additionné d'une solution de 0,09 g d'acide oxalique dans 25 cm3 d'éther éthylique. Le produit pâteux formé est lavé avec 3 fois 25 cm3 d'éther éthylique, puis est repris par 25 cm3 d'eau et additionné de 4 cm3 de solution d'hydroxyde de sodium 1 N et agité pendant 0,25 heure, puis extrait par 2 fois 25 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (80 / 20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,117 g de (2S,6R)-1-[2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-2,6-diméthyl-pipéridine sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,08 (d, J = 6,5 Hz : 6H) ; 1,17 (t dédoublé large, J = 12 et 3 Hz : 2H) ; 1,28 (mt : 1H) ; 1,53 (d large, J = 12 Hz : 2H) ; 1,62 (mt : 1H) ; 2,48 (mt : 2H) ; 2,95 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,98 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,32 (s : 2H) ; 7,15 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,10 (s : 1H).

Le chlorhydrate de (2S,6R)-1-(2-chloro-éthyl)-2,6-diméthyl-pipéridine amine peut être obtenu selon la méthode décrite par R. Dahlbom et coll., Acta Pharmaceutica Suecica 1969, 6 (3), 413-418.

Exemple 17

Dichlorhydrate de 1-[2-diéthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,31 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine et 0,04 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,139 g de dichlorhydrate de 1-[2-diéthylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche fondant vers 174°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en

ppm) : 1,23 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 3,12 (q très large, J = 7 Hz : 4H) ; 3,46 (t très large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,40 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,07 (s : 1H) ; 10,46 (mf : 1H) ; de 10,60 à 10,85 (mf étalé : 1H). Spectre IR (KBr) : 3065; 2974; 2589; 2484; 1609; 1530; 1454; 1179; 1012; 765; 693; 677 et 508 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,31 g d' oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine. On obtient ainsi 0,31 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine sous la forme d'une gomme incolore utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

L'oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,211 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) et 0,516 g de chlorhydrate de (2-chloro-éthyl)-diéthyl-amine. On obtient ainsi 0,376 g d'oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine sous forme d'une poudre blanche fondant à 133°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,12 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 2,98 (q large, J = 7 Hz : 4H) ; 3,35 (t très large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,31 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,35 (s : 2H) ; 7,17 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (mt : 3H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,14 (s : 1H).

Exemple 18

Dichlorhydrate de 1-(2-diisopropylamino-éthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,21 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diisopropyl-amine et 0,025 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,122 g de dichlorhydrate de 1-[2-

diisopropylamino-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant vers 220°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,32 (d large, J = 7 Hz : 6H) ; 1,34 (d large, J = 7 Hz : 6H) ; 3,47 (mf : 2H) ; 3,71 (mt : 2H) ; 4,40 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,12 (s : 1H) ; 9,96 (mf : 1H) ; 10,49 (s large : 1H). Spectre IR (KBr) : 2984; 2654; 2507; 2469; 1607; 1580; 1531; 1453; 1193; 759; 693; 673 et 511 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diisopropyl-amine peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,31 g d' oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diisopropyl-amine. On obtient ainsi 0,21 g de dichlorhydrate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diisopropyl-amine sous la forme d'un semi-solide beige utilisé tel quel dans l'étape suivante.

L'oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diisopropyl-amine peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,211 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) et 0,6 g de chlorhydrate de (2-chloro-éthyl)-diisopropyl-amine. On obtient ainsi 0,312 g d'oxalate de [2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-diéthyl-amine sous forme d'une poudre blanche fondant à 134°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,21 (d, J = 6 Hz : 12H) ; 3,39 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,57 (mt : 2H) ; 4,30 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,35 (s : 2H) ; 7,17 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,35 (mt : 3H) ; 7,41 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,10 (s : 1H).

Exemple 19

Dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 2 mais avec 0,285 g de dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole et 0,037 g de palladium sur charbon (à 10%). On obtient ainsi 0,101 g de dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre beige fondant vers 173°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,80 à 2,10 (mt : 4H) ; de 2,90 à 3,10 (mf : 2H) ; de 3,45 à 3,65 (mf : 4H) ; 4,34 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,02 (s : 1H) ; de 10,30 à 10,60 (mf étalé : 1H) ; 10,43 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3416; 3054; 2973; 2670; 2585; 2476; 2405; 1608; 1581; 1527; 1453; 1247; 1175; 1011; 768; 702; 673 et 514 cm^{-1}.

Le dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,34 g d'oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole. On obtient ainsi 0,285 g de dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous la forme d'une gomme beige utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

L'oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,211 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) et 0,51 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pyrrolidine. On obtient ainsi 0,354 g d'oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche fondant à 144°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,87 (mt : 4H) ; 3,10 (mt : 4H) ; 3,46 (mt : 2H) ; 4,33 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,35 (s : 2H) ; 7,18 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (mt : 3H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,13 (s : 1H).

Exemple 20

Chlorhydrate de 3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

A une solution de 1,2 g de 3-méthoxy-4-phényl-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 1,94 g de *tert*-butylate de potassium. Après 1,5 heure d'agitation à température ambiante on ajoute goutte à goutte la solution de 2,8 g de 3-[(méthanesulfonyl)oxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre, puis chauffe pendant 16 heures à une température voisine de 100°C. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est concentré sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 30 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 30 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90 / 10, puis 75 /25 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient 0,36 g d'une huile, qui est dissoute dans 15 cm^3 d'acétone et additionnée de 5 cm^3 d'une solution environ 1 M d'éther chlorhydrique. Le précipité apparu est trituré pendant une nuit puis isolé par filtration. On obtient ainsi 0,308 g de chlorhydrate de 3-(3-méthoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une poudre beige hygroscopique fondant vers 207°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 2,05 (mt : 4H) ; 2,42 (mt : 1H) ; 3,28 (mt : 3H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 1H) ; 3,80 (mt : 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 4,75 (mt : 1H) ; 7,18 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,30 (s : 1H) ; 10,76 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3430; 2939; 2907; 2666; 2584; 1607; 1580; 1570; 1518; 1454; 1409; 1049; 1028; 764; 698; 623 et 513 cm^{-1}.

Exemple 21

Chlorhydrate de 1-[2-(3-difluorométhoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine

On opère comme à l'exemple 1 mais avec 0,25 g de 3-difluorométhoxy-4-phényl-1H-pyrazole, 0,303 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) et

0,6 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine, puis en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes). On obtient ainsi 0,175 g de chlorhydrate de 1-[2-(3-difluorométhoxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine sous forme d'un solide blanc fondant vers 174°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (mf : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mf : 2H) ; 3,47 (d très large, J = 12 Hz : 2H) ; 3,54 (mf : 2H) ; 4,55 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,29 (tt, J = 7,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,41 (t, J = 72 Hz : 1H) ; 7,44 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,30 (s : 1H) ; de 10,00 à 10,20 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3100; 2931; 2644; 2543; 1609; 1581; 1507; 1482; 1456; 1364; 1181; 1125; 1100; 1076; 761; 694 et 513 cm^{-1}.

Le 3-difluorométhoxy-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 2,55 g de 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone, 1,75 g de carbonate de potassium et 1,82 g de 2-chloro-2,2-difluoroacétate de méthyle dans 40 cm^3 de diméthylformamide est agitée, sous atmosphère d'argon, à température ambiante pendant 16 heures, puis à une température de 65°C pendant 8 heures. Après refroidissement le mélange est additionné de 10 cm^3 d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 N et agité 1 heure à température ambiante, puis concentré sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est extrait avec 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 3 fois 25 cm^3 d'eau, séchée et concentrée sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99 / 1 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient 0,8 g de 3-difluorométhoxy-4-phényl-1H-pyrazole sous la forme d'un solide jaune fondant à 125°C. Spectre de masse (IE) : m/z 210 ($M^{+\cdot}$) (pic de base), m/z 160 $[M - CF_2]^{+\cdot}$.

Exemple 22

Dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

Une solution de 0,2 g de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine dans 10 cm^3 de méthanol est additionnée de 10 cm^3 d'une solution 1N d'éther chlorhydrique en excès, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu fournit, après trituration dans l'éther éthylique, 0,244 g de dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine sous forme de cristaux blancs fondant vers 120°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,55 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,95 (mf : 2H) ; 3,44 (mf : 2H) ; 3,51 (mt : 2H) ; 4,53 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,27 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,56 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,07 (s : 1H) ; 10,46 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3277; 2945; 2630; 2545; 1612; 1540; 1451; 1099; 1005; 768; 707; 572 et 559 cm^{-1}.

La 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 1,59 g de 4-phényl-1H-pyrazol-3-ylamine, 2,2 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine, 4 g de carbonate de potassium et 1,66 g d'iodure de potassium dans 50 cm^3 de 2-butanone est agitée à la température d'ébullition du milieu réactionnel pendant 22 heures. Après refroidissement le mélange est amené à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 40 cm^3 de solution 0,5 N d'hydroxyde de sodium et extrait avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux jaune est purifié par chromatographie sur alumine basique en éluant successivement avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (50 / 50 en volumes) puis avec de l'acétate d'éthyle pur. On obtient ainsi 0,2 g de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine sous forme d'un solide blanc fondant à 96°C et ayant un Rf de 0,4 (acétate d'éthyle, plaque d'oxyde d'aluminium référence 105731, Merck). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 2H) ; 1,49 (mt : 4H) ; 2,39 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 2,64 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,98 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,63 (s : 2H) ; 7,15 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,74 (s : 1H).

La 4-phényl-1H-pyrazol-3-ylamine peut être préparée selon la méthode décrite par S. A. Lang, Jr. et coll., J. Heterocyclic Chem. 1977, *14*, 65-69.

Exemple 23

Dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

Une solution de 0,25 g de N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-formamide dans 10 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre est additionnée progressivement, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, de 2 cm^3 d'une solution 1 M d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après 66 heures d'agitation à température ambiante le mélange est additionné progressivement de 1 cm^3 de solution 1 N d'hydroxyde de sodium et extrait avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après élimination du gel par filtration la phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur alumine basique en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient une huile incolore, qui est dissoute dans 10 cm^3 d'éther éthylique et additionnée de 1 cm^3 d'une solution environ 6 N de dioxane chlorhydrique, puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans l'acétone et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,045 g de dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine sous forme d'un solide blanc fondant vers 165°C (avec décomposition). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mf : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 1,6 (s : 3H) ; 2,94 (mf : 2H) ; de 3,40 à 3,65 (mt : 4H) ; 4,42 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,20 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,47 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,89 (s : 1H) ; 9,93 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3289; 2943; 2600; 2534; 2481; 1627; 1530; 1446; 1342; 1189; 850; 770; 706 et 499 cm^{-1}.

Le N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-formamide peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,24 g de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine dans 10 cm^3 de formiate d'éthyle est agitée à la température d'ébullition du milieu réactionnel pendant 23 heures. Après refroidissement, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,31 g de N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-formamide sous forme d'une laque incolore, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 373 K, δ en ppm) : 1,42 (mt : 2H) ; 1,52 (mt : 4H) ; 2,45 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 3,6 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,17 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,24 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,38 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,96 (s : 1H) ; 8,30 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 9,49 (mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 34434; 3218; 2955; 2799; 1683; 1631; 1607; 1325; 1289; 765; 698 et 592 cm^{-1}.

Exemple 24

Oxalate de N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acétamide

Une solution de 0,27 g de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine dans 5 cm^3 de chloroforme est additionnée de 0,1 cm^3 d'anhydride acétique, puis est agitée à température ambiante pendant 100 heures. Après concentration à sec du mélange sous pression réduite (3 kPa), le résidu est additionné de 15 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est dissous dans 10 cm^3 d'acétone et additionné de 0,1 g d'acide oxalique. La solution obtenue est concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa) et le résidu est trituré dans l'éther éthylique et isolé par filtration. On obtient ainsi 0,05 g d'oxalate de N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-acétamide sous la forme d'un solide blanc hygroscopique. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,52 (mt : 2H) ; 1,70 (mt : 4H) ; 2,01 (s large : 3H) ; 3,01 (mf : 4H) ; 3,36 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) : 4,44 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,25 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,38 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,47 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,11 (s large : 1H) ; 9,66

(mf : 1H). Spectre IR (KBr) : 3258; 3026; 2952; 2683; 2540; 1725; 1640; 1525; 1447; 1373; 1202; 1008; 765 et 700 cm^{-1}.

Exemple 25

N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide

Une solution de 0,18 g de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ylamine dans 5 cm^3 de chloroforme est additionnée de 0,06 cm^3 de chlorure de méthanesulfonyle, puis est agitée à température ambiante pendant 22 heures. Le mélange est additionné de 0,04 cm^3 de chlorure de méthanesulfonyle et l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange est additionné de 15 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 25 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur alumine basique en éluant successivement avec de l'acétate d'éthyle pur, puis avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (30 / 1 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient un résidu incolore, que l'on fait cristalliser par trituration dans l'éther éthylique et isole par filtration. On obtient ainsi 0,05 g de N-[4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-yl]-méthanesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 121°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,55 (mt : 6H) ; 2,41 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 3,1 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,11 (s : 3H) ; 4,18 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,23 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,38 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,69 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,06 (s : 1H) ; de 9,00 à 9,70 (mf très étalé : 1H). Spectre IR (KBr) : 3105; 2928; 1610; 1440; 1321; 1149; 976; 765; 699; 524 et 518 cm^{-1}.

Exemple 26

Dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-propyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

A une solution sous agitation de 0,42 g de {2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-diméthyl-amine dans 5 cm^3 de méthanol à une

température voisine de 20°C, on ajoute progressivement 1 cm^3 d'une solution chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 15 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et séché à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,37 g de dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-propyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc fondant à 189°C. Spectre de masse (IC) : m/z 246 (MH^+) pic de base.

La {2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-diméthyl-amine peut-être préparée de la manière suivante :

A une suspension agitée sous atmosphère d'argon de 1,3 g d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 5 cm^3 de diméthylformamide, on ajoute une solution de 1 g de 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-1H-pyrazole dans 5 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, puis 30 minutes à 50°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, et on ajoute sous agitation 1,3 g de chlorhydrate de (2-chloro-1-méthyl-éthyl)-diméthyl-amine, puis le mélange est porté 15 heures à 50°C. Après addition de 0,14 g d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline et 0,7 g de chlorhydrate de (2-chloro-1-méthyl-éthyl)-diméthyl-amine supplémentaires, la réaction est poursuivie 15 heures à 50°C, puis le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans 100 cm^3 d'eau ; la phase aqueuse résultante est extraite par 3 fois 30 cm^3 de dichlorométhane, et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,2 g d'une huile marron qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,42 g de {2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile [CCM : éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes), Rf = 0,13]. Spectre de masse (IE) : m/z 325 ($M^{+\cdot}$), m/z 72 ($C4H10N^{+\cdot}$).

Le 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-1H-pyrazole peut-être préparé de la manière suivante :

A 20 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 2,02 g de 1-(3-hydroxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone, 1,27 cm^3 de 3-bromo-cyclohexène et 1,52 g de carbonate de potassium. Après 3 heures de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans un mélange de 20 cm^3 de tétrahydrofurane et de 20 cm^3 de méthanol, puis il est additionné sous agitation de 2 cm^3 de soude 5 N. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) conduisant à un résidu qui est solubilisé dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 20 cm^3 d'eau et par 20 cm^3 d'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est repris par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle à chaud sous agitation ; la solution est additionnée de 40 cm^3 d'éther diisopropylique, portée au reflux du solvant pendant 15 minutes, puis refroidie à une température voisine de 20°C. Un premier jet de cristallisation est filtré, lavé par 10 cm^3 d'éther diisopropylique et 10 cm^3 de pentane, et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,07 g de 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Le filtrat de cristallisation est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), repris par 20 cm^3 d'éther diisopropylique et additionné de 20 cm^3 de pentane ; un second jet de cristallisation est filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,33 g d'un lot identique au précédent [CCM : éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes), Rf = 0,23]. Spectre de masse (IE) : m/z 240 ($M^{+\cdot}$), m/z 160 [$(M-C6H8)^{+\cdot}$].

Exemple 27

1-(1-Méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

A 20 cm^3 d'éthanol à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,86 g de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-méthyl-pipéridine, 0,1 g de palladium sur charbon à 10 %, 10 cm^3 de cyclohexène et 20 cm^3 d'éthanol. Après 15 heures à 50°C, on ajoute au milieu réactionnel 0,1 g de palladium sur charbon à 10 % et 10 cm^3 de cyclohexène ; on porte le mélange au reflux du solvant 1 heure, puis on additionne encore 15 cm^3 de cyclohexène et la réaction est poursuivie au reflux du solvant pendant 5 heures. Le catalyseur est filtré sur supercel, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,48 g d'un solide qu'on triture dans 10 cm^3 d'un mélange d'éther diisopropylique et de pentane. On obtient après filtration 0,3 g d'un solide qui est remis en réaction avec 10 cm^3 d'éthanol, 10 cm^3 de cyclohexène et 0,1 g de de palladium sur charbon à 10% sous agitation et au reflux du solvant pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,3 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol / solution aqueuse d'ammoniac à 38 % (88 / 10 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,15 g d'un solide jaunâtre qu'on reprend dans 70 cm^3 méthanol à une température voisine de 20°C. La solution est additionnée de 1 cm^3 d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane, agitée 15 minutes à une température voisine de 20°C, puis elle est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,19 g d'une meringue qui est triturée dans de l'éther diisopropylique et filtrée. Le solide déliquescent est repris par 1 cm^3 de soude 1 N, et la phase aqueuse est lavée par du dichlorométhane, évaporée partiellement sous pression réduite (2,7 kPa), ajustée à pH 8 par addition d'acide chlorhydrique 0,1 N, et extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,15 g de 1-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une meringue crème fondant à 132°C. Spectre de masse (ES) : m/z 272 (MH^+).

La 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-méthyl-pipéridine peut-être préparée de la manière suivante :

A une solution de 1 g de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 10 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute progressivement, à une température voisine de 20°C, 0,4 g d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline, puis le mélange est porté 10 minutes à 50°C. Après addition de 1,5 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-méthylpipéridine, le milieu réactionnel est chauffé 15 heures à 80°C, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et jeté dans 100 cm^3 d'eau. Le mélange est extrait par du dichlorométhane; la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,6 g d'une huile marron qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane, méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite à sec (2,7 kPa), on obtient 0,86 g de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-méthyl-pipéridine sous forme d'une huile jaune [CCM : éluant : dichlorométhane / méthanol / solution aqueuse d'ammoniac à 38 % (88 / 10 / 2 en volumes), Rf = 0,41]. Spectre de masse (IE) : m/z 361 ($M^{+\cdot}$), m/z 270 [$(M-C7H7)^{+\cdot}$].

Exemple 28

Dichlorhydrate de 5-méthyl-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

A une solution de 0,3 g de 1-{2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 10 cm^3 de méthanol, on ajoute progressivement sous agitation, à une température voisine de 20°C, 1,5 cm^3 d'une solution chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 15 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré, et séché sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures pour donner 0,19 g de dichlorhydrate 5-méthyl-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide crème fondant à 222°C. Spectre de masse (IC) : m/z 286 (MH^+).

La 1-{2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut-être préparée de la manière suivante :

A une solution de 0,46 g de 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-1H-pyrazole dans 15 cm^3 de diméthylformamide sous agitation et sous atmosphère d'argon, on ajoute progressivement, à une température voisine de 20°C, 0,2 g d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline. Après 5 minutes de chauffage à 50°C, le mélange réactionnel est additionné de 0,67 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine, puis la solution est chauffée à 80°C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est jeté dans 100 cm^3 d'eau ; la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane qui est séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile marron (0,8 g) résultante est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,3 g de 3-(cyclohex-2-en-1-yloxy)-5-méthyl-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune [CCM : éluant dichlorométhane / méthanol (90 / 10 en volumes), Rf = 0,27]. Spectre de masse (IC) : m/z 366 (MH^+).

Le 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-1H-pyrazole peut-être préparé de la manière suivante :

A une solution sous agitation de 0,8 g de 1-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl]-éthanone dans un mélange de 20 cm^3 de méthanol et 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute progressivement, à une température voisine de 20°C, 0,54 cm^3 de soude 5 N. Après 6 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est repris par 100 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,46 g de 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'une gomme jaune [CCM : éluant :

cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes), Rf = 0,19]. Spectre de masse (IE) : m/z (254 $M^{+\cdot}$), m/z 174 [$(M-C6H8)^{+\cdot}$].

La 1-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl]-éthanone peut-être préparée de la manière suivante :

A 100 cm^3 de méthyléthylcétone à 20°C sous agitation, on ajoute 2 g de 1-(3-hydroxy-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone, 1,3 g de potassium carbonate et 1,06 cm^3 de 3-bromo-cyclohexène. Après 5 heures de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de dichlorométhane ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile marron résultante (2,7 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,8 g de 1-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl]-éthanone sous forme d'une huile jaune [CCM : éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes), Rf = 0,74]. Spectre de masse (IE) : m/z 296 ($M^{+\cdot}$), m/z 174 [$(216-C2H2O)^{+\cdot}$].

La 1-(3-hydroxy-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone peut-être préparée de la manière suivante :

A une solution de 1,74 g de 5-méthyl-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol (N° CAS : 64754-67-2) dans 17 cm^3 de pyridine sous agitation et portée à 100°C, on ajoute 0,85 cm^3 d'anhydride acétique. Après 30 minutes de chauffage à cette température, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'un mélange de glace et d'eau. La solution est extraite par 2 fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle ; les phases organiques sont rassemblées, lavées par 2 fois 100 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) ; on obtient 2 g de 1-(3-hydroxy-5-méthyl-4-phényl-pyrazol-1-yl)-éthanone sous forme d'une huile jaune orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 216 ($M^{+\cdot}$), m/z 174 [$(M-C2H2O)^{+\cdot}$].

Exemple 29

Trichlorhydrate de 4-(3-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Un mélange de 860 mg de formiate d'ammonium et de 50 mg d'hydroxyde de palladium à 10% dans 15 cm^3 de méthanol est additionné d'une solution de 500 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 15 cm^3 de méthanol, puis il est chauffé 3 h au reflux du solvant sous agitation. Le milieu réactionnel est alors filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris par du dichlorométhane et le mélange résultant est lavé par successivement une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont rassemblées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par du méthanol et la suspension est filtrée. Après évaporation du filtrat sous pression réduite (2,7 kPa), le solide résiduel est trituré dans de l'éthanol chlorhydrique 3 N. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 110 mg de trichlorhydrate de 4-(3-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre IR (KBr) : 3432; 2839; 2689; 2586; 1627; 1603; 1523; 1462; 1178; 786 et 696 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,80 (s : 6H) ; 3,45 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,41 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,10 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,42 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,58 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 8,10 (s : 1H) ; de 9,50 à 10,40 (mf très étalé : 1H) ; 10,50 (mf : 1H) ; 10,73 (mf : 1H).

La{2-[3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 1,13 g d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 50 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 3,45 g de 3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 1 h à une température voisine de 20°C, puis il est refroidi dans un bain de

glace et additionné d'une solution de 4,5 g de bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-diméthyl-amine dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, et 1,5 h à 50°C , puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et jeté dans 400 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, puis acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,7 g de {2-[3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 366 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 71 ($C_4H_9N^{+\cdot}$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

Le 3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 4,1 g de 1-[3-hydroxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone dans 50 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 2,75 g de carbonate de potassium et 2,2 cm^3 de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 2,5 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et il est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est repris par 25 cm^3 de tétrahydrofurane et 25 cm^3 de méthanol, puis il est additionné de 1 cm^3 d'hydroxyde de sodium 10 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile qui est triturée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 3,47 g de 3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide

jaune. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,40 (s : 2H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,44 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,55 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,64 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 8,00 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 8,13 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,33 (s : 1H) ; 8,62 (t, J = 2 Hz : 1H) ; de 12,00 à 12,80 (mf très étalé : 1H).

La 1-[3-hydroxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 3,8 g de 4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium dans 40 cm^3 de pyridine sous atmosphère d'argon et sous agitation est chauffée à 90°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 1,5 cm^3 d'anhydride acétique. Après 1 h de chauffage à 90°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, et il est jeté dans 100 cm^3 d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 4,33 g d'un solide qui est remis en réaction avec 40 cm^3 de pyridine et 0,39 cm^3 d'anhydride acétique suivant le protocole énoncé ci-dessus. On obtient 4,1 g de 1-[3-hydroxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone sous la forme d'un solide jaune pâle. Spectre IR (KBr) : 3118; 3082; 2669; 1730; 1604; 1520; 1390; 1349; 1256; 1223; 1101; 748 et 719 cm^{-1}.

Le 4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 9,3 g d'ester benzylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(3-nitro-phényl)-acrylique et de 1,4 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 100 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant, puis refroidie dans un bain de glace. Le solide formé est filtré, lavé avec de l'eau, et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 4,44 g de 4-(3-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium sous forme d'un solide orangé. Spectre IR (KBr) : 3346; 3199; 3071; 2855; 2685; 2386; 1583;1538; 1469; 1350; 934; 766; 747 et 681 cm^{-1}.

L'ester benzylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(3-nitro-phényl)-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 10 g d'ester benzylique d'acide 2-(3-nitro-phényl)-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 11,5 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine, et chauffée 15 h au reflux du solvant. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la solution organique est lavée par 3 fois de l'eau, puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 9,3 g d'ester benzylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(3-nitro-phényl)-acrylique sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 326 ($M^{+\cdot}$), m/z 235 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

Exemple 30

Dichlorhydrate de N-{3-[3-hydroxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide

Une solution de 400 mg de N-{3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1,8 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 15 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 50 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (5 bars). Après 2 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel et le filtrat est évaporé. L'huile jaune obtenue (440 mg) est dissoute dans 20 cm^3 d'éthanol et remise en réaction avec 50 mg de palladium sur charbon à 10 %, sous hydrogène (5 bars), à 40°C et sous agitation pendant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur

supercel, le filtrat est évaporé, et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré, séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 289 mg de dichlorhydrate de N-{3-[3-hydroxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide sous forme d'un solide jaune pâle. Spectre IR (KBr) : 3242; 3130; 2967; 2573; 2464; 1678; 1614; 1588; 1525; 1462; 1258; 1187; 787 et 690 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,05 (s : 3H) ; 2,80 (s large : 6H) ; 3,48 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,35 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,23 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,31 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,38 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,89 (s large : 1H) ; 7,95 (s : 1H) ; de 9,60 à 9,85 (mf étalé : 1H) ; 9,91 (s large : 1H) ; 10,45 (s large : 1H).

Le N-{3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 500 mg de 3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phénylamine et de 0,418 cm^3 de triéthylamine dans 20 cm^3 de dichlorométhane sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute 0,116 cm^3 de chlorure d'acétyle en maintenant la température du milieu à 5°C. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, 0,1 cm^3 de triéthylamine et 0,1 cm^3 de chlorure d'acétyle supplémentaires sont additionnés au mélange réactionnel et la réaction est poursuivie pendant 2 h. Le milieu réactionnel est alors lavé successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur du sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 540 mg de N-{3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phényl}-acétamide sous forme d'huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 3444; 3305; 2945; 2822; 2773; 1670; 1614; 1588; 1549; 1502; 1452; 1423; 1357; 1177; 1018; 695 et 537 cm^{-1}.

La 3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phénylamine peut être préparée de la manière suivante :

A un mélange sous agitation de 840 mg de poudre fer, 200 mg de chlorure d'ammonium dans 15 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'eau, chauffé au reflux du solvant, est additionnée une solution de 1,1 g de {2-[3-benzyloxy-4-(3-nitro-phényl)-pyrazol-

1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 15 cm³ d'éthanol. L'agitation est poursuivie 3 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris par un mélange d'acétate d'éthyle, d'eau et de soude 1 N. La phase organique est décantée, lavée successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1 g de 3-[3-benzyloxy-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phénylamine sous forme d'huile orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 336 ($M^{+\cdot}$), m/z 265 [(M - C_7H_7)$^+$], m/z 91($C_7H_7^+$), m/z 71($C_4H_9N^{+\cdot}$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

Exemple 31

Dichlorhydrate de 4-(4-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 250 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 20 cm³ d'éthanol est additionnée de 1,2 cm³ d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 20 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 20 cm³ d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 36 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (7 bars). Après 5 h d'agitation à 40°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, le filtrat est évaporé et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré, séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 169 mg de dichlorhydrate de 4-(4-amino-phényl)-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3372; 3296; 3205; 3025; 1627; 1592, 1522; 1514; 1451; 1280; 1177; 828; 612 et 525 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,75 (s : 6H) ; 3,42 (mt : 2H) ; 4,27 (t, J = 6 Hz : 2H) ; de 4,70 à 5,30 (mf étalé : 2H) ; 6,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,75 (s : 1H) ; 10,08 (mf : 1H).

La {2-[3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 980 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 50 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 3 g de 3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 1 h à une température voisine de 20°C, puis il est refroidi dans un bain de glace et additionné d'une solution de 4,7 g de bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-diméthyl-amine dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 400 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, puis acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,2 g de {2-[3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile brune. Spectre de masse (IE) : m/z 366 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 71 ($C_4H_9N^{+\cdot}$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

Le 3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 4,5 g de 1-[3-hydroxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone dans 50 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 3 g de carbonate de potassium, et 2,2 cm^3 de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 2,5 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et il est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est repris par 25 cm^3 de tétrahydrofurane et 25 cm^3 de méthanol, puis il est additionné de 2 cm^3 d'hydroxyde de sodium 10 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de

chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile qui est triturée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 3 g de 3-benzyloxy-4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide ocre. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,41 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,23 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,36 (s : 1H) ; 12,49 (mf : 1H).

La 1-[3-hydroxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 4,85 g de 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium dans 40 cm^3 de pyridine sous atmosphère d'argon et sous agitation est chauffée à 90°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 2 cm^3 d'anhydride acétique. Après 1 h de chauffage à 90°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, et il est jeté dans 100 cm^3 d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 4,5 g de 1-[3-hydroxy-4-(4-nitro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone sous la forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3370; 3128; 2980; 2587; 1721; 1615; 1600; 1509; 1341; 1224; 1111; 855; 757 et 643 cm^{-1}.

Le 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 10,7 g d'ester méthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(4-nitro-phényl)-acrylique et de 2,1 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 120 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant, et refroidie dans un bain de glace. Le solide formé est filtré, rinçé avec de l'éther diisopropylique, et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 5 g de 4-(4-nitro-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium sous forme d'un solide orangé. Spectre IR (KBr) : 3188; 3089; 2909; 2728; 2423; 1603; 1589; 1567; 1538; 1501; 1345; 1330; 1212; 1112; 923; 880; 761 et 581 cm^{-1}.

L'ester méthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(4-nitro-phényl)-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 10,5 g d'ester méthylique de l'acide 2-(4-nitro-phényl)-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 16,6 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine, et chauffée 2,5 h au reflux du solvant. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la solution organique est lavée par 3 fois de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 10,7 g d'ester méthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-(4-nitro-phényl)-acrylique sous forme d'une huile brune. Spectre IR (CCl_4) : 2949; 1693; 1603; 1519; 1433; 1344; 1219; 1095; 1048 et 855 cm^{-1}.

Exemple 32

Dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 300 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1,2 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 14 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (7 bars). Après 5 h d'agitation à 30°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé. Le résidu est additionné d'éther diisopropylique conduisant à une suspension qui est chauffée au reflux du solvant et filtrée à chaud. Le solide résultant est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 84 mg de dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3049; 2962; 2682; 2355; 1608; 1514; 1460; 1221; 1184; 1162; 843; 804; 703 et 560 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 2,76

(s large: 6H) ; 3,45 (mt : 2H) ; 4,32 (t large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,32 (t, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 2H) ; 7,66 (mt : 1H) ; 7,70 (dd, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,90 (s large : 1H) ; 8,14 (s : 1H) ; 9,76 (mf : 1H) ; 10,50 (s large : 1H).

La {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 620 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 25 cm^3 de toluène sous atmosphère d'argon, on ajoute 860 mg d'acide 4-fluoro-phényl boronique, 1,3 g de phosphate de potassium et 330 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, et additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, puis il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par de l'hydroxyde de sodium 0,5 N, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (1,3 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 300 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-3-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2823; 2773; 1610; 1571; 1515; 1462; 1358; 1235; 1158; 1014; 837; 696 et 559 cm^{-1}.

La {2-[3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 2,25 g d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 70 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 7,67 g de 3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazole dans 70 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 1 h à une température voisine de 20°C, puis il est refroidi dans un bain de glace et additionné d'une solution de 10,85 g de bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-

diméthyl-amine dans 100 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, et 3 h à 50°C , puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et jeté dans 500 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,4 g de {2-[3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IC) : m/z 400 (MH^+), m/z 322 [$(M - Br + 2H)^+$].

Le 3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 4,4 g de 1-[3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone dans 50 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 2,6 g de carbonate de potassium et 2,05 cm^3 de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 2,5 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et il est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est repris par 25 cm^3 tétrahydrofurane et 25 cm^3 de méthanol, puis il est additionné de 1 cm^3 d'hydroxyde de sodium 10 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 3,3 g de 3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide crème. Spectre de R.M.N. ^1H (300

MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,35 (s : 2H) ; de 7,25 à 7,40 (mt : 3H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,71 (dt, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,93 (s large : 1H) ; 8,18 (s : 1H) ; 12,25 (mf : 1H).

La 1-[4-(3-bromo-phényl)-3-hydroxy-pyrazol-1-yl]-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 4,3 g de 4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol dans 40 cm^3 de pyridine sous atmosphère d'argon et sous agitation est chauffée à 90°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 1,6 cm^3 d'anhydride acétique. Après 1 h de chauffage à 90°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et il est jeté dans 100 cm^3 d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 4,42 g de 1-[4-(3-bromo-phényl)-3-hydroxy-pyrazol-1-yl]-éthanone sous forme d'un solide crème. Spectre IR (KBr) : 3125; 2687; 2577; 1729; 1616; 1529; 1391; 1318; 1256; 1219; 945; 791; 715 et 629 cm^{-1}.

Le 4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 12,22 g d'ester méthylique de l'acide 2-(3-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique et de 2,1 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 100 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le solide formé est filtré et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 5,1 g de 4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-olate de diméthyl-ammonium sous forme d'un solide crème. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique, et le solide formé est filtré, et il est séché sous vide (2,7 kPa) conduisant à 4,3 g de 4-(3-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide crème. Spectre IR (KBr) : 3099; 2768; 2668; 1620; 1590; 1410; 1241; 1081; 787; 712 et 689 cm^{-1}.

L'ester méthylique de l'acide 2-(3-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 10,5 g d'ester méthylique de l'acide 2-(3-bromo-phényl)-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 14,4 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine et chauffée 2,5 h au reflux du solvant. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la solution organique est lavée par 3 fois de l'eau, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 12,22 g d'ester méthylique de l'acide 2-(3-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2947 ; 2813; 1691; 1603; 1432; 1285; 1221; 1098 et 694 cm^{-1}.

Exemple 33

Dichlorhydrate de 4-biphényl-3-yl-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 121 mg de {2-[3-benzyloxy-4-biphényl-3-yl-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 11 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (7 bars). Après 5 h d'agitation à 30°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé. Le résidu est additionné d'éther diisopropylique conduisant à une suspension qui est chauffée au reflux du solvant et filtrée à chaud. Le solide résultant est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 69 mg de dichlorhydrate de 4-biphényl-3-yl-1-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3054; 2959; 2685; 2299; 1606 ; 1522; 1457; 1298; 1182; 760; 698 et 671 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,79 (mf : 6H) ; 3,43 (mf : 2H) ; 4,31 (mf : 2H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,68 (mt : 3H) ; 7,94 (s large : 1H) ; 8,15 (s : 1H) ; de 9,45 à 9,65 (mf étalé : 1H) ; 10,49 (s large : 1H).

La {2-[3-benzyloxy-4-biphényl-3-yl-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 550 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(3-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 25 cm^3 de toluène sous atmosphère d'argon, sont additionnés 503 mg d'acide phényl boronique, 891 mg de phosphate de potassium, et 217 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, on ajoute 168 mg d'acide phényl boronique, 297 mg de phosphate de potassium, et 148 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium au milieu réactionnel, et la réaction est poursuivie à la même température pendant 15 h. Le mélange est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C, il est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par de l'hydroxyde de sodium 0,5 N, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (1,2 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 300 mg d'une huile orangée qui est remise en réaction pendant 15 h avec 25 cm^3 de toluène, 503 mg d'acide phényl boronique, 891 mg de phosphate de potassium, et 217 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium selon le protocole décrit ci-dessus. On obtient une huile brune (800 mg) qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 120 mg de {2-[3-benzyloxy-4-biphényl-3-yl-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 3065; 3033; 2823; 2774; 1609; 1579; 1505; 1450; 1240 et 699 cm^{-1}.

Exemple 34

Dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 200 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 0,06 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Le mélange est introduit dans un autoclave, il est additionnée de 28 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis il est placé sous hydrogène (5 bars). Après 4 h d'agitation à 40°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé. Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le solide obtenu, dissous dans 20 cm^3 d'éthanol, est remis en réaction dans un autoclave avec 10 mg de palladium sur charbon à 10 % et sous hydrogène (7 bars). Après 5 h d'agitation à 35°C, le mélange réactionnel est filtré sur supercel, et le filtrat est évaporé. Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 77 mg de dichlorhydrate de 1-(2-diméthylamino-éthyl)-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre IR (KBr) : 2964; 2676; 2468; 1611; 1585; 1528; 1514; 1493; 1460; 1234; 1161; 826; 810 et 511 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,79 (s large : 6H) ; 3,48 (mf : 2H) ; 4,36 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,30 (t large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; de 7,70 à 7,80 (mt : 4H) ; 8,09 (s : 1H) ; 9,92 (mf : 1H) ; 10,52 (s large : 1H).

La {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante

A une solution agitée de 500 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine dans 25 cm^3 de toluène sous atmosphère d'argon, sont additionnés 770 mg d'acide 4-fluoro-phényl boronique, 1,19 g de phosphate de potassium, et 290 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, il est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée

successivement par de l'hydroxyde de sodium 0,5 N, de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (800 mg) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 220 mg de {2-[3-benzyloxy-4-(4'-fluoro-biphényl-4-yl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 415 ($M^{+\cdot}$), m/z 344 [(M – $C_4H_9N)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

La {2-[3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 1,36 g d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 50 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 5,2 g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 1 h à une température voisine de 20°C, puis il est refroidi dans un bain de glace et additionné d'une solution de 5,5 g de bromhydrate de (2-bromo-éthyl)-diméthyl-amine dans 50 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et jeté dans 400 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile brune qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,3 g de {2-[3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-diméthyl-amine sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 399 ($M^{+\cdot}$), m/z 328 [(M – $C_4H_9N)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^{+\cdot}$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

Le 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 6,58 g de 1-[3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthanone dans 70 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 3,88 g de carbonate de potassium et 3,1 cm^3 de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 2,5 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et il est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa), et le résidu est repris par 50 cm^3 tétrahydrofurane et 50 cm^3 de méthanol, puis il est additionné de 1,5 cm^3 d'hydroxyde de sodium 10 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 2,9 g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide beige. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est repris par du dichlorométhane. La solution organique est lavée par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide résultant est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 2,3 g supplémentaires de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide beige. Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,35 (s : 2H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,65 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,09 (s : 1H).

La 1-[4-(4-bromo-phényl)-3-hydroxy-pyrazol-1-yl]-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 6 g de 4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol dans 50 cm^3 de pyridine sous atmosphère d'argon et sous agitation est chauffée à 90°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 2,25 cm^3 d'anhydride acétique. Après 1 h de chauffage à 90°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et il est jeté dans 150 cm^3 d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 6,6 g de 1-[4-(4-bromo-phényl)-3-hydroxy-pyrazol-1-yl]-éthanone sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3132; 2968; 2696; 2653; 1714; 1621; 1533; 1417; 1392; 1328; 1279; 1231; 1008; 949; 822; 645 et 508 cm^{-1}.

Le 4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 11,5 g d'ester éthylique de l'acide 2-(4-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique et de 1,9 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 100 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le solide formé est filtré et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 6 g de 4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3299; 3123; 2958; 2674; 1606; 1579; 1517; 1488; 1399; 1163; 1080; 1008; 824 et 509 cm^{-1}.

L'ester éthylique de l'acide 2-(4-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 10 g d'ester éthylique de l'acide 2-(4-bromo-phényl)-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 13,5 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine et chauffée 3 h au reflux du solvant. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la solution organique est lavée par 3 fois de l'eau, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 11,3 g d'ester éthylique de l'acide 2-(4-bromo-phényl)-3-diméthylamino-acrylique sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IC) : m/z 298 (MH^+).

Exemple 35

Dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 1,6 g de 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine dans 20 cm^3 de dioxane est additionnée de 10 cm^3 de dioxane chlorhydrique 4 N. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, et le solide est rinçé une fois avec du dioxane, puis trois fois avec de l'oxyde de diisopropyle, et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 55 mg de dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3037; 2943; 2644; 2541; 1633; 1606; 1577; 1454; 1179; 782 et 685 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,95 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,57 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,58 (mt : 1H) ; 8,15 (d large, J = 7Hz : 1H) ; 8,31 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; 8,61 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

La 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 500 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 15 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une suspension de 1,5 g de 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné d'une solution de 1,6 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après

concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,6 g de 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre de masse (IE) : m/z 352 ($M^{+\cdot}$), m/z 271 [(M - C_6H_9)$^+$], m/z 111 ($C_7H_{13}N^{+\cdot}$), m/z 98 ($C_6H_{12}N^+$).

La 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 7,1 g de 1-(3-hydroxy-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone dans 70 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 5,4 g de carbonate de potassium, et 4,6 cm^3 de 3-bromo-cyclohexène. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 4 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et il est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 de tétrahydrofurane et 50 cm^3 de méthanol, puis il est additionné de 7 cm^3 d'hydroxyde de sodium 5 N et d'eau jusqu'à solubilisation totale du milieu. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut de réaction est repris par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Le solide insoluble est filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,3 g de 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3180; 2928; 2723; 1602; 1533; 1497; 1463; 1288; 1065; 786 et 700 cm^{-1}.

La 1-(3-hydroxy-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante : :

Une solution agitée et sous atmosphère d'argon de 7,3 g de chlorhydrate de 4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol dans 70 cm^3 de pyridine est chauffée à 100°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 3,75 cm^3 d'anhydride acétique. Après 1,5 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et il est jeté dans 150 cm^3 d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé trois fois avec de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 7,1 g de 1-(3-hydroxy-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone sous forme d'un solide jaune

pâle. Spectre IR (KBr) : 3157; 2396; 1719; 1608; 1391; 1274; 1223; 1000; 929; 790 et 618 cm^{-1}.

Le chlorhydrate de 4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 18 g d'ester éthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-pyridin-2-yl-acrylique et de 3,95 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 120 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (2,7 kPa), additionné d'éthanol chlorhydrique 3 N, puis il est refroidi dans un bain de glace. Le solide formé est filtré, et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 11,3 g de chlorhydrate de 4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3166; 1644; 1620; 1587; 1551; 1430; 1209; 1159; 907; 774 et 518 cm^{-1}.

L'ester éthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-pyridin-2-yl-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 13 g d'ester éthylique de l'acide 2-pyridin-2-yl-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 20 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine, et chauffée 15 h au reflux du solvant, puis le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 18 g d'ester éthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-pyridin-2-yl-acrylique sous forme d'une huile orangée. Spectre IR (CCl_4) : 2980; 2929; 1686; 1619; 1602; 1297; 1271; 1219; 1096 et 1085 cm^{-1}.

Exemple 36

Dichlorhydrate monohydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 720 mg de 4-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine dans 7 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis le solide est additionné d'éthanol et le mélange est chauffé au reflux du solvant. Après refroidissement de la solution dans un bain de glace, les cristaux formés sont filtrés et séchés sous vide (2,7 kPa) pour donner 300 mg de dichlorhydrate monohydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3495; 3414; 3197; 2934; 2652; 2545; 1637; 1599; 1540; 1513; 1206; 813 et 523 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,30 à 1,60 (mf très étalé : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,85 à 3,05 (mf : 2H) ; de 3,30 à 3,45 (mt : 2H) ; 3,49 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,54 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 8,12 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 8,67 (s : 1H) ; 8,69 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 11,75 (mf : 1H).

La 4-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 230 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 10 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 720 mg de 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné d'une solution de 740 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50

kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10, puis 80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 720 mg de 4-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre IR (CH_2Cl_2) : 2940; 1604; 1573; 1513; 1453; 1363; 1172; 992; 815; 676 et 534 cm^{-1}.

La 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 2,4 g de 1-(3-hydroxy-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone dans 25 cm^3 de méthyléthylcétone sous agitation, sont ajoutés 1,8 g de carbonate de potassium, et 1,55 cm^3 de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 3 h, refroidi à une température voisine de 20°C, et filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune résultante est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 720 mg de 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine sous forme d'un solide blanc. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,27 (s : 2H) ; 7,36 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,44 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 2H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (dd, J = 5 et 2 Hz : 2H) ; 8,33 (s : 1H) ; 8,47 (dd, J = 5 et 2 Hz : 2H) ; de 12,25 à 12,50 (mf : 1H).

La 1-(3-hydroxy-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

Une suspension de 2,5 g de chlorhydrate de 4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol dans 25 cm^3 de pyridine sous agitation et sous atmosphère d'argon est chauffée à 100°C, puis elle est additionnée goutte à goutte de 1,25 cm^3 d'anhydride acétique. Après 2 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace. Le solide formé est filtré, lavé avec de l'eau, puis avec de l'heptane, et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner la 1-(3-hydroxy-4-pyridin-4-yl-pyrazol-1-yl)-éthanone qui est directement engagée dans l'étape suivante.

Le chlorhydrate de 4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une solution sous agitation de 12,46 g d'ester éthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-pyridin-4-yl-acrylique et de 2,75 cm^3 de monohydrate d'hydrazine dans 80 cm^3 d'éthanol est chauffée 3 h au reflux du solvant. Le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace, le solide formé est filtré et repris par de l'eau. La suspension est ajustée à pH 6 par de l'acide chlorhydrique 1 N, puis elle est filtrée. Le solide obtenu est lavé par de l'eau et il est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 5,1 g de chlorhydrate de 4-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3355; 2464; 2059; 1965; 1637; 1575; 1527; 1207; 1193; 1075; 1022; 914; 838 et 519 cm^{-1}.

L'ester éthylique de l'acide 3-diméthylamino-2-pyridin-4-yl-acrylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 15 cm^3 d'ester éthylique de l'acide 2-pyridin-4-yl-acrylique dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane est additionnée de 24 cm^3 de C-tert-butoxy-N,N,N',N'-tétraméthyl-méthanediamine et chauffée 15 h au reflux du solvant, puis le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la solution organique est lavée par 2 fois avec de l'eau, et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, elle est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 12,46 g d'ester éthylique de l'acide 2-pyridin-4-yl-acrylique sous forme d'une huile orangée. Spectre IR (CCl_4) : 2981; 1690; 1596; 1280; 1218; 1095 et 1051 cm^{-1}.

Exemple 37

4-(4-Fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

0,5 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sont introduits dans un autoclave avec 12,8 mg de palladium sur charbon (à 10%) et 25 cm^3 d'éthanol. L'appareil est placé sous une pression d'hydrogène de 500 kPa à une température de 25°C pendant 5 heures. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel ; le filtrat est lavé par 3 fois 100 cm^3 d'éthanol, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 1 cm; hauteur 25 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'une solution 2 N de méthanol ammoniacale (93 / 7 en volumes). On concentre sous pression réduite (2 kPa) ; on obtient 160 mg de 4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,30 à 1,55 (mt : 6H) ; 2,40 (t large, J = 5,5 Hz : 4H) ; 2,65 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 4,00 (t, J = 7Hz : 2H) ; 7,15 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,65 (dd, J = 9 et 5,5 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 10,32 (s large : 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 289 ($M^{+\cdot}$), m/z 98 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 0,80 g de 3-benzyloxy-4-bromo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 1,12 g d'acide 4-fluoro-phényl boronique, 0,20 g de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium et 1,88 g de phosphate de potassium dans 30 cm^3 de 1,2-diméthoxyéthane est agitée, sous atmosphère d'argon, à la température d'ébullition du milieu réactionnel pendant 14 heures. Après refroidissement le mélange est additionné de 30 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec 30 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (30 / 1 en volumes). Après concentration des

fractions sous pression réduite on obtient 0,57 g d'une huile jaunâtre, qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante. 0,57 g de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sont repris par 5 cm^3 d'oxyde de diéthyle et 0,5 cm^3 d'une solution 4 N d'acide chlorhydrique dans l'oxyde de diéthyle. Le précipité formé est filtré sur séché. On obtient 0,5 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,91 (mt : 2H) ; 3,44 (d très large, J = 12,5 Hz : 2H) ; 3,52 (mt : 2H) ; 4,47 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,34 (s : 2H) ; 7,72 (t, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,5 1 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,68 (dd, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 8,16 (s : 1H) ; de 9,70 à 10,00 (mf : 1H).

Le 3-benzyloxy-4-bromo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 8 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-bromo-1H-pyrazole dans 100 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute, progressivement et à une température voisine de 5°C, 5,6 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) et 25 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après 1 heure d'agitation à température ambiante on ajoute, par petites portions, 6,93 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine et 30 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après 21 heures d'agitation à température ambiante l'excès d'hydrure de sodium est détruit par addition lente d'eau, puis le milieu réactionnel est versé dans 1 dm^3 d'eau et extrait avec 2 fois 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est repris par 20 cm^3 d'acétone et versé sur une solution de 3,6 g d'acide oxalique dans 30 cm^3 d'acétone. Le solide formé est trituré, puis isolé par filtration et séché à température ambiante, pour donner 11,3 g d'oxalate de 3-benzyloxy-4-bromo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole. A 5 g de cet oxalate sont ajoutés 50 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est extrait avec 2x100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite

(3 kPa). On obtient ainsi 3,84 g de 3-benzyloxy-4-bromo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile claire. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,55 (mt : 6H) ; 2,35 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 2,61 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,04 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 5,20 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,81 (s : 1H).

Le chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-bromo-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 8,76 g de 3-benzyloxy-1H-pyrazole et de 11 g de carbonate de sodium dans 100 cm^3 de dichlorométhane, refroidie et maintenue aux environs de 5°C sous agitation, on ajoute, goutte à goutte en 0,5 heure, une solution de 2,6 cm^3 de brome dans 50 cm^3 de dichlorométhane. Après 0,5 heure d'agitation à cette température, le mélange est additionné de 20 cm^3 d'une solution 0,1 N de thiosulfate de sodium et agité encore 1 heure vers 5°C, puis est additionné de 100 cm^3 de dichlorométhane et décanté. La phase organique est extraite à nouveau par 50 cm^3 d'eau et les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est repris par 10 cm^3 de dioxane chlorhydrique 6 N et le solide formé est trituré dans l'éther éthylique et isolé par filtration. On obtient ainsi 12,5 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-bromo-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc fondant vers 80°C (avec décomposition). Spectre de masse (IE) : m/z 252 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 (pic de base). Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,22 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,81 (s : 1H) ; de 11,80 à 12,70 (mf très étalé : 1H).

Le 3-benzyloxy-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A 10,6 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-1H-pyrazole sont ajoutés 50 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est extrait avec 2x150 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa)

pour donner 8,76 g de 3-benzyloxy-1H-pyrazole sous forme d'une huile qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Le chlorhydrate de 3-benzyloxy-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 11 g de 1-(3-hydroxy-pyrazol-1-yl)-éthanone, 12,5 g de carbonate de potassium et 11,3 cm^3 (16,25 g) de bromure de benzyle dans 250 cm^3 de 2-butanone est agitée à la température d'ébullition du mélange pendant 1,25 heure. L'insoluble minéral est ensuite éliminé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu huileux obtenu est dissous dans un mélange de 150 cm^3 de tétrahydrofurane et 100 cm^3 de méthanol, puis est additionné de 4 cm^3 d'une solution 10 M d'hydroxyde de sodium. Après 0,65 heure d'agitation à température ambiante le mélange est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu pâteux obtenu est repris par 250 cm^3 d'acétate d'éthyle et lavé avec 2 fois 10 cm^3 de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est additionné de 100 cm^3 d'éther chlorhydrique 1N et le solide formé est trituré, puis isolé par filtration. Le solide est solubilisé dans 250 cm^3 d'isopropanol vers 60°C, puis le mélange est concentré partiellement jusqu'à l'apparition des premiers cristaux, additionné de 5 cm^3 d'acétate d'isopropyle et refroidi vers 0°C. Après filtration et séchage on obtient 10,6 g de chlorhydrate de 3-benzyloxy-1H-pyrazole sous forme de cristaux rose saumon fondant à 100°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,16 (s : 2H) ; 5,75 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,57 (d, J = 3 Hz : 1H).

La 1-(3-hydroxy-pyrazol-1-yl)-éthanone peut être préparée de la manière suivante :

A la solution de 8,4 g de 1H-pyrazol-3-ol (N° CAS 60456-92-0) dans 38 cm^3 de pyridine préalablement chauffée à 95°C on ajoute lentement, en 0,33 heure, une solution de 9,5 cm^3 d'anhydride acétique dans 18 cm^3 de pyridine, puis maintient cette température pendant 1 heure. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite (3 kPa). La suspension résiduelle est additionnée de 100 cm^3 d'éther éthylique

et triturée pour achever la cristallisation. Après filtration et séchage on obtient 11 g de 1-(3-hydroxy-pyrazol-1-yl)-éthanone sous forme de cristaux blanchâtres se sublimant vers 215°C. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,50 (s : 3H) ; 6,02 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,15 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 10,80 à 11,20 (mf : 1H).

Exemple 38

Dichlorhydrate de 4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

600 mg de 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole dans 4,5 cm^3 d'éthanol et 4,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N sont portés au reflux à une température proche de 100°C pendant 7 heures. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétone. On obtient 464 mg de dichlorhydrate de 4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3428; 2951; 2642; 2538; 1615; 1591; 1533; 1456; 1275; 1219; 1159; 1012; 856 et 806 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,41 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,94 (mf : 2H) ; 3,46 (mt : 4H) ; 4,41 (mt : 2H) ; 7,34 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,76 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 8,09 (s : 1H) ; 10,04 (mf étalé : 1H) ; 10,62 (s large : 1H).

Le 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

On refroidit, sous agitation, à une température proche de –5°C et sous atmosphère inerte, 560 mg de 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole dans 15 cm^3 de diméthylformamide anhydre ; 140 mg d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline sont ajoutés par portion au milieu réactionnel et on laisse revenir la température à environ 20°C. On ajoute ensuite 431 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et maintient l'agitation à cette température pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est repris par 300 cm^3 d'eau glacée et 300 cm^3 d'acétate

d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 200 cm^3 d'eau et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes). Le produit obtenu est à nouveau purifié sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98 / 2 en volumes). On obtient 600 mg de 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IC) : m/z 446 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

1,07 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, 5 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 50 cm^3 de tétrahydrofurane sont chauffés, sous agitation, au reflux du solvant pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à une température proche de 20°C, repris par 300 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est purifié sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 560 mg de 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre. Spectre de masse (IE) : m/z 334 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo 1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans un mélange de 40 cm^3 de toluène et d'éthanol (4 / 1 en volumes) dans un tricol, on ajoute 2,04 g d'acide 4-trifluorométhoxy-phényl boronique, 4,96 cm^3 d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de potassium et 496 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Le tricol contenant le milieu réactionnel est placé dans un bain préchauffé à une température proche de 120°C ; on continue l'agitation pendant 90 minutes à cette température. Le mélange est ensuite refroidi à

une température proche de 20°C, filtré sur supercel. Le filtrat est repris par 300 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est purifié sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes). On obtient 1,07 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (IC) : m/z 489 ($[M+H]^+$), m/z 335 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

On refroidit en agitant, sous atmosphère inerte, à une température proche de –5°C, 5 g de 3-benzyloxy-4-(4-iodo-phényl)-1H-pyrazole dans 110 cm^3 de diméthylformamide. On ajoute par portions 587 mg d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline et laisse revenir à une température proche de 20°C. On ajoute ensuite 4,4 g de chlorure de para-toluène sulfonyle et maintient l'agitation à cette température pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est repris par 300 cm^3 d'eau glacée et 500 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 300 cm^3 d'eau et 300 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est cristallisé dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 7,24 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre. Spectre de masse (IE): m/z 454 ($M^{+\cdot}$), m/z 299, m/z 91 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 0,32 g de 3-benzyloxy-1H-pyrazole, 0,3 g d'acétate de sodium et 0,65 g d'iode dans 50 cm^3 de chloroforme est agitée à température ambiante pendant 26 heures. Le mélange est ensuite additionné de 50 cm^3 d'une solution 0,5 N de thiosulfate de sodium, agité jusqu'à décoloration et décanté. La phase aqueuse est extraite à nouveau avec 25 cm^3 de chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec

un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient une huile incolore qui cristallise rapidement et fournit 0,4 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc, ayant un Rf de 0,6 [mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50 / 50 en volumes), plaque de gel de silice 60 F254 référence 105719, Merck]. Spectre de masse (IE) : m/z 300 (M+.) (pic de base). Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 5,22 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,74 (s : 1H) ; de 12,20 à 12,60 (mf étalé : 1H).

Exemple 39

Dichlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-3-ol

A un mélange de 150 mg de 1-{2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-pipéridine dans 5 cm^3 de méthanol anhydre, on ajoute, à une température proche de 20°C, 2 cm^3 d'une solution 4 N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 20 heures, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa), repris par 20 cm^3 de dichlorométhane. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est précipité par 20 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient 110 mg de dichlorydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-3-ol , sous forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3431; 2949; 2651; 2521; 1606; 1580; 1527; 1451; 1175; 1121; 1012; 765; 698 et 672 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,24 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 1,44 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,95 (mt : 1H) ; 3,10 (mt : 1H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 2H) ; 3,71 (mt : 1H) ; 4,21 (dd, J = 14,5 et 7,5 Hz : 1H) ; 4,43 (dd, J = 14,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,01 (s : 1H) ; 9,51 (mf : 1H) ; 10,51 (s : 1H).

La 1-{2-[3-(Cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 0,5 g d'ester du 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl de l'acide méthane sulfonique, 0,4 cm^3 de pipéridine, 1,0 g de carbonate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, est chauffé en agitant à une température proche de 80°C pendant 6 heures puis 15 heures à une température proche de 20°C. Le milieu réactionnel est repris par 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite (2 kPa), on obtient 150 mg de 1-{2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 365 ($M^{+\cdot}$), m/z 112 (pic de base).

L'ester du 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 550 mg de 1-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol dans 30 cm^3 de dichlorométhane, à une température proche de 20°C, on ajoute 1 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle et 2,59 cm^3 de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 7 heures à une température proche de 20°C, repris par 50 cm^3 d'eau distillée et 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 KPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 4 cm; hauteur 60 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite (2 kPa), on obtient 300 mg d'ester du 2-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-1-méthyl-éthyl de l'acide méthane sulfonique sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE): m/z 376 ($M^{+\cdot}$), m/z 296 (pic de base).

Le 1-[3-(Cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol peut être préparé de la manière suivante :

On dissout, sous atmosphère inerte, et en agitant, 2,4 g de 3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-1H-pyrazole dans 25 cm^3 de diméthylformamide anhydre. On ajoute, à une température proche de 20°C, 2,24 g de tertiobutylate de potassium puis 0,7 cm^3 de méthyl oxirane. Le milieu réactionnel est chauffé à une température proche de 60°C pendant 1 heure. Puis on ajoute encore 0,7 cm^3 de méthyl oxirane et chauffe 1 heure à une température proche de 60°C. Le mélange est refroidi à une température proche de 20°C, repris par 200 cm^3 d'eau et 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 200 cm^3 d'eau et 200 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 4 cm; hauteur 50 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite (2 kPa), on obtient 450 mg de 1-[3-(cyclohex-2-ènyloxy)-4-phényl-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE): m/z 298 ($M^{+\cdot}$), m/z 218, m/z 173 (pic de base)

Exemple 40

Dichlorhydrate de 3-(4-phényl-pyrazol-1-yl-méthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

On ajoute une solution de 0,4 g de 3-(pyrazol-1-yl-méthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 5 cm^3 de diméthylformamide) à un mélange de 0,4 g d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline et de 10 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est chauffé à une température proche de 50°C pendant environ 1 heure puis on refroidit la solution à une température proche de 20°C. On ajoute lentement 1,75 g de 3-chloro-méthylquinuclidine, chauffe le milieu réactionnel à une température proche de 50°C pendant 16 heures puis refroidit à une température proche de 20°C. Le mélange est repris par 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm^3

d'eau et 100 cm^3 d'une solution saturée aqueuse de chlorure de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne d'alumine CTB1 (diamètre 3 cm; hauteur 40 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (98 / 2, 95 / 5 puis 90 / 10 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm^3. On concentre sous pression réduite les fractions 14 à 20. Le résidu obtenu est purifié une seconde fois par chromatographie, sous pression d'azote (50 kPa), sur une colonne d'alumine CTB1 (diamètre 3 cm; hauteur 40 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (98 / 2, 95/5 puis 90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm^3. On concentre sous pression réduite les fractions 14 à 20. On obtient 150 mg de 3-(4-phényl-pyrazol-1-yl-méthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane. Le dichlorhydrate est préparé avec 1,2 cm^3 d'une solution 4,7 N d'acide chlorhydrique dans de l'oxyde d'isopropyle et de 5 cm^3 d'éthanol. On obtient 230 mg de dichlorhydrate de 3-(4-phényl-pyrazol-1-yl-méthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : de 1,65 à 1,95 (mt : 4H) ; de 2,00 à 2,15 (mt : 1H) ; 2,62 (mt : 1H) ; 2,97 (dd large, J = 13 et 7 Hz : 1H) ; de 3,10 à 3,40 (mt : 5H) ; 4,25 (dd, J = 13 et 8 Hz : 1H) ; 4,32 (dd, J = 13 et 8 Hz : 1H) ; 7,21 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,94 (s : 1H) ; 8,25 (s : 1H) ; 10,44 (mf : 1H). Spectre de masse (IE): m/z 267 ($M^{+\cdot}$) (pic de base), m/z 183, m/z 123.

Le 4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

1,044 g de 4-phényl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 7 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 35 cm^3 de tétrahydrofurane sont chauffés à une température proche de 70°C pendant 6 heures. On ajoute encore 3,5 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et continue de chauffer pendant 15 heures à cette température. Le milieu réactionnel est refroidi à une température proche de 20°C, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) puis repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 100 cm^3 d'eau

et 100 cm^3 d'une solution saturée aqueuse de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est repris par 20 cm^3 de dichlorométhane. Le précipité est filtré et séché. On obtient 0,4 g de 4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (IE): m/z 144 ($M^{+\cdot}$) (pic de base).

Le 4-phényl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 8,7 g de 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 200 cm^3 de 1,2-diméthoxyéthane sous atmosphère inerte, on ajoute 11,72 g d'acide phényl boronique. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C puis on ajoute 20,63 g de phosphate de potassium tribasique finement broyé et 2,18 g de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium; le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 3 heures puis refroidi à une température proche de 20°C et ensuite filtré sur supercel. Le filtrat est repris par 250 cm^3 d'acétate d'éthyle et lavé par 8 fois 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 6 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. On concentre sous pression réduite les fractions 6 à 12. On obtient 4,04 g de 4-phényl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous la forme de cristaux blancs. Spectre de masse (IE): m/z 298 ($M^{+\cdot}$) (pic de base), m/z 234, m/z 91.

Le 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une solution agitée de 10 g de 4-iodo-1H-pyrazole dans 300 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte, est refroidie à une température proche de –3°C. On ajoute en 5 minutes 1,8 g d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline et laisse revenir la température à environ 20°C. On ajoute ensuite 13,9 g de

chlorure de paratoluène sulfonyle et maintient l'agitation pendant 3 heures à cette température. Le milieu réactionnel est repris par 100 g de glace puis 700 cm^3 d'eau et 700 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 9 fois 300 cm^3 d'eau et 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est recristallisé dans 1000 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient 10,9 g de 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme de cristaux blancs. Spectre de masse (IE) : m/z 348 (M^+), m/z 284, m/z 91 (pic de base).

Exemple 41

Chlorhydrate de 4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol, à partir de 400 mg de 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 3,3 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 3,3 cm^3 d'éthanol. Le milieu est repris par de l'oxyde de diisopropyle et filtré sur verre fritté. Le filtrat est précipité dans de l'éthanol. On obtient 160 mg du produit attendu sous forme d'une poudre. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,80 à 3,00 (mf : 2H) ; de 3,35 à 3,50 (mt : 4H) ; 4,40 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,03 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,97 (s : 1H) ; de 10,00 à 10,30 (mf : 1H) ; 10,78 (s large : 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 312 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, à partir de 345 mg de 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, 100 mg d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline, 305 mg de 1-(2-

chloroéthyl)-pipéridine et 10 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes), on obtient 400 mg du produit attendu sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IC) : m/z 402 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, à partir de 740 mg de 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 3,8 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 38 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes), on obtient 345 mg du produit attendu sous forme d'une poudre écrue. Spectre de masse (IE) : m/z 290 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 (pic de base)

Le 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,8 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de dioxane, on ajoute, en agitant et sous atmosphère inerte, 589 mg de 2-bromo-5-chloro-thiophène, 32,5 mg de tris(trifuryl)phosphine et 34,7 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température proche de 100°C pendant 15 heures. Le mélange est ensuite refroidi à une température proche de 20°C, filtré sur supercel. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa), repris par du cyclohexane ; l'insoluble est filtré sur verre fritté, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu obtenu est purifié sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes). On obtient 200 mg de 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 444 ($M^{+\cdot}$), m/z 289 et m/z 91 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 4,4 g de 3-benzyloxy-4-iodo 1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 45 cm^3 de diméthylformamide, on ajoute, en agitant et sous atmosphère inerte, 325 mg de triphénylphosphine, 5,9 cm^3 de 1,1,1,2,2,2-hexabutyl-distannane et 141,3 mg de diacétate de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé à une température proche de 80°C pendant 1 heure. Le mélange est ensuite refroidi à une température proche de 20°C, filtré sur supercel. Le filtrat est repris par 200 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 100 cm^3 d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes). On obtient 4,5 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 618 (M^+), m/z 561 (pic de base).

Exemple 42

Chlorhydrate de 4-(3-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol, à partir de 760 mg de 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 6,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 6,5 cm^3 d'éthanol. Le milieu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans de l'éthanol. On obtient 232 mg du produit attendu sous forme d'une poudre. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mf : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,80 à 3,05 (mf : 2H) ; de 3,35 à 3,55 (mf : 4H) ; 3,78 (s : 3H) ; 4,38 (mt : 2H) ; 6,72 (ddd, J = 7 - 6 et 3 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; 8,05 (s : 1H) ; de 9,80 à 10,10 (mf étalé : 1H) ; 10,45 (mf : 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 301 (M^+), m/z 98 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, à partir de 590 mg de 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole, 176 mg d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline, 542 mg de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 10 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98 / 2 en volumes), on obtient 760 mg du produit attendu sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE) : m/z 391 ($M^{+\cdot}$), m/z 98 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, à partir de 1,32 g de 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 6,94 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 80 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification par précipitation dans de l'oxyde de diéthyle et purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes), on obtient 590 mg du produit attendu. Spectre de masse (IE) : m/z 280 ($M^{+\cdot}$), m/z 91 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(3-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, à partir de 1,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 1,5 g d'acide 3-méthoxy-phényl boronique, 496 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 4,96 cm^3 d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de potassium dans un mélange de 30 cm^3 de toluène et d'éthanol (4 / 1 en

volumes). Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes), on obtient 1,13 g du produit attendu sous forme de cristaux jaunes pâles. Spectre de masse (IE) : m/z 434 ($M^{+\cdot}$), m/z 279 et m/z 91 (pic de base).

Exemple 43

Chlorhydrate de 4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol, à partir de 450 mg de 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 3,8 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 3,8 cm^3 d'éthanol. Le milieu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans de l'acétonitrile. On obtient 380 mg du produit attendu sous forme d'une poudre jaune. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,60 (mt : 4H) ; 3,86 (s : 3H) ; 4,44 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,95 (t dédoublé, J = 7,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,05 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,17 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,91 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,03 (s : 1H) ; de 10,10 à 10,30 (mf : 1H) ; de 10,20 à 10,45 (mf étalé : 1H). Spectre de masse (IC) : m/z 302 ($[M+H]^+$) (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, à partir de 382 mg de 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole, 114 mg d'hydrure de sodium à 75% dans l'huile de vaseline, 351 mg de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 11 cm^3 de diméthylformamide anhydre. Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol

(95 / 5 en volumes), on obtient 450 mg du produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre de masse (IE) : m/z 391 ($M^{+\cdot}$), m/z 98 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, à partir de 720 mg de 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 3,5 cm^3 d'une solution N de fluorure de n-tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 50 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 / 5 en volumes), on obtient 382 mg du produit attendu sous forme d'un solide beige rosé. Spectre de masse (IE) : m/z 280 (M+.), m/z 91 (pic de base).

Le 3-benzyloxy-4-(2-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Le produit est préparé en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation du 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-trifluorométhoxy-phényl)-1H-pyrazole, à partir de 1 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole, 1 g d'acide 2-méthoxy-phényl boronique, 330 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 3,3 cm^3 d'une solution aqueuse 2 N de carbonate de potassium dans un mélange de 15 cm^3 de toluène et d'éthanol (4 / 1 en volumes). Après purification sur cartouche de silice FC50SI-HP en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes), on obtient 720 mg du produit attendu sous forme d'une poudre beige. Spectre de masse (IC) : m/z 435 ([M+H]+) et m/z 281 (pic de base).

Exemple 44

Chlorhydrate de 4-(3-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 516 mg de chlorhydrate de 4-(3-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol dans 13 cm^3 de dichlorométhane, sous

atmosphère inerte, est refroidie à une température proche de –78°C. On ajoute 4,38 cm^3 de tribromure de bore et continue l'agitation 15 heures à une température proche de 20°C. La solution est reprise par du méthanol puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'eau et 20 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est décantée ; la phase aqueuse est lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8-8,4 (pH mètre) puis reprise par du dichlorométhane. La phase organique est décantée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). La poudre blanche obtenue est reprise par 0,4 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 5 cm^3 de dioxane. Le mélange est agité 10 minutes puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient 198 mg de chlorhydrate de 4-(3-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre écrue. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90(mt : 5H) ; 2,94 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,40 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,55 (ddd, J = 8 - 3 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,00 à 7,15 (mt : 3H) ; 8,06 (s : 1H) ; de 9,10 à 9,40 (mf étalé : 1H) ; de 9,90 à 10,10 (mf : 1H) ; de 10,30 à 10,45 (mf : 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 287 (M+.), m/z 98 (pic de base).

Exemple 45

Chlorhydrate de 4-(4-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On amène à pH 7 (papier Lyphan), avec une solution aqueuse de soude 1 N, 200 mg de chlorhydrate de 4-(4-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol. La phase organique est extraite par du dichlorométhane et concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le résidu est repris par 5 cm^3 de dichlorométhane. La solution agitée, est refroidie à une température proche de –78°C. On ajoute 1,7 cm^3 de tribromure de bore et continue l'agitation 15 heures à une température proche de 20°C. La solution est reprise par 20 cm^3 d'eau glacée et 10 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est décantée ; la phase aqueuse est lavée par du dichlorométhane puis par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8-8,4 (pH mètre), puis reprise par du dichlorométhane. La phase organique est décantée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). La poudre blanche obtenue est reprise

par 300 µl d'acide chlorhydrique 12 N et 5 cm^3 de dioxane. Le mélange est agité 10 minutes puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient 101 mg de chlorhydrate de 4-(4-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre écrue. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,92 (mt: 2H) ; de 3,30 à 3,50 (mt : 4H) ; 4,38 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,75 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,45 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,85 (s : 1H) ; de 9,10 à 9,35 (mf étalé : 1H) ; de 10,00 à 10,20 (mf : 1H) ; de 10,15 à 10,30 (mf : 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 287 (M+.), m/z 98 (pic de base).

Exemple 46

Dichlorhydrate de 4-(4-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 640 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 1 N. Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 87 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (8 bars). Après 8 h d'agitation à une température voisine de 30°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel et le filtrat est évaporé. Le résidu est additionné d'éther diisopropylique conduisant à une suspension qui est chauffée au reflux du solvant et filtrée à chaud. Le solide résultant est séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 400 mg de dichlorhydrate de 4-(4-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 3052; 2933; 2655; 2559; 1578; 1569; 1518; 1501; 1453; 1248; 1170; 1020; 837; 810; 652 et 528 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : de 1,30 à 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,80 à 3,05 (mt : 2H) ; 3,46 (mt : 4H) ; 3,76 (s : 3H) ; 4,37 (t large, J = 6 Hz : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,57 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,92 (s large : 1H) ; de 9,75 à 9,95 (mf étalé: 1H) ; 10,32 (s large : 1H)..

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1 -yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 1,2 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4–bromo-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans 60 cm^3 de 1,2-diméthoxy-éthane sous atmosphère d'argon, on ajoute 2 g d'acide 4-méthoxy-phényl boronique, 2,85 g de phosphate de potassium et 750 mg de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par de l'eau, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate, et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (3,6 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 700 mg de -{2-[3-benzyloxy-4-(4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 391($M^{+\cdot}$), m/z 280 [$(M - C_7H_{13}N)^{+\cdot}$], m/z 111 ($C_7H_{13}N^{+\cdot}$), m/z 98 ($C_6H_{12}N^+$), m/z 91($C_7H_7^+$).

Exemple 47

Dichlorhydrate de 4-(3-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 400 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 3,5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 3,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est séché sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 1 h, et il est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 350 mg de dichlorhydrate de 4-(3-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2951; 2647; 2540; 1619; 1586; 1530; 1456; 1267; 1178; 882; 785; 687 et

523 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,42 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,95 (mt : 2H) ; de 3,40 à 3,55 (mt : 2H) ; 3,50 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,39 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 6,95 (tdd, J = 7,5 - 3 et 1 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 8,09 (s : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-bromo-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans un mélange de 20 cm^3 de toluène et de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,15 g d'acide 3-fluoro-phényl boronique, 4,1 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 475 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage au reflux du solvant et 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (2,1 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 400 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2939; 2854; 2802; 1617; 1586; 1509; 1463; 1432; 1359; 1272; 1187; 1169;1160; 1043; 883; 695 et 687 cm^{-1}.

Exemple 48

Dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 470 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 5 cm^3

d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est séché sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 1 h, et il est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 350 mg de dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide jaune pâle. Spectre IR (KBr) : 2955; 2629; 2533; 1619; 1533; 1325; 1188; 1170; 1117; 1076; 800; 696 et 688 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,43 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,59 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,01 (s large : 1H) ; 8,22 (s : 1H) ; 10,24 (mf : 1H) ; de 10,60 à 10,90 (mf étalé : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1 g de 1-[2-(3-benzyloxy-4-bromo-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans un mélange de 20 cm^3 de toluène et de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,58 g d'acide 3-trifluorométhyl-phényl boronique, 4,1 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 475 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (3 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un résidu qui est repris par de l'acétate d'éthyle. La solution est traitée par du noir de charbon, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 470 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme

d'une huile orangée. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,30 à 1,55 (mt : 6H) ; 2,40 (mf : 4H) ; 2,70 (mf : 2H) ; 4,10 (mf : 2H) ; 5,34 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,03 (s large : 1H) ; 8,25 (s : 1H).

Exemple 49

Dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 720 mg de 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine dans 7 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis le solide est séché sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 1 h, et il est trituré dans l'acétone. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 190 mg de dichlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2970; 2434; 2931; 1601; 1551; 1460; 1307; 1178; 825; 691 et 624 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mt : 3H) ; de 3,25 à 3,65 (mt : 3H) ; 4,50 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,88 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 8,39 (s : 1H) ; 8,55 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,60 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 9,02 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,60 (mf : 1H) ; 11,20 (mf : 1H).

La 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 950 mg de 1-[2-(3-benzyloxy-4-bromo-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans 100 cm^3 de dioxane et sous atmosphère d'argon, on ajoute 580 mg de 3-diéthylboranyl-pyridine, 690 mg de carbonate de sodium dissous dans 20 cm^3 d'eau, et 390 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température

voisine de 20°C, il est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (2 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (97 / 3 en volumes), puis acétate d'éthyle]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un résidu qui est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 220 mg de 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2940; 2854; 2801; 1599; 1575; 1505; 1453; 1362; 1167; 1020; 708 et 702 cm^{-1}.

Exemple 50

Dichlorhydrate de 4-(4-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 470 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 3,5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 3,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est séché sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 2 h, puis il est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 430 mg de dichlorhydrate 4-(4-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2952; 2640; 2534; 1607; 1578; 1552; 1521; 1455; 1191; 1093; 1011; 830; 818 et 516 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,39 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,92 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,45 (mt : 2H) ; 3,46 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,42 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,39 (dmt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,67 (dmt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,08 (s : 1H) ; 10,39 (mf : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 132 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 15 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 440 mg de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné de 400 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5, puis 90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 470 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre IR (CCl_4) : 2938; 1574 ; 1509 ; 1482 ; 1452 ; 1358 ; 1171 ; 1094 ; 1037 ; 1014 ; 834 ; 695 et 511 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 800 mg de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 2 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 2 h de chauffage au reflux du solvant, 0,5 cm^3 de solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane est additionné au milieu réactionnel qui est maintenu 15 h à 60°C. On ajoute encore 0,5 cm^3 de solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane à la solution qui est chauffée au reflux du solvant 2 h supplémentaires. Le milieu

réactionnel est alors refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, et la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune résultant est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes), puis acétate d'éthyle]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 440 mg de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (IE) : m/z 284 ($M^{+\cdot}$), m/z 206 [$(M - C_6H_6)^{+\cdot}$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

Le 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1,1 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de toluène additionnés de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,15 g d'acide 4-chloro-phényl boronique, 3,6 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 360 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (2,6 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 800 mg de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide orangé. Spectre de masse (IC) : m/z 456 (MNH_4^+), m/z 439 (MH^+).

Exemple 51

Dichlorhydrate de 4-(3-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 550 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est séché sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 2 h, puis il est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 460 mg de dichlorhydrate 4-(3-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2951 ; 2637 ; 2436 ; 1394 ; 1603 ; 1565 ;1521 ;1454 ;1180 ;778 et 689 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,40 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,95 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,40 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,20 (dmt, J = 8 Hz : 1H) ; 7,37 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,62 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,73 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 8,14 (s : 1H) ; 9,90 (mf : 1H) ; 10,69 (mf : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 142 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 15 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 500 mg de 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné d'une solution de 500 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après

concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 550 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2938; 2853; 1603; 1574; 1507; 1452; 1357; 1260; 1174; 1046; 997; 695 et 687 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 810 mg de 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 4,6 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile résultante (0,7 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 500 mg de 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3148; 2957; 1601; 1505; 1446; 1422; 1355; 1237; 1229; 1046; 785; 729; 682 et 597 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de toluène additionnés de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,03 g d'acide 3-chloro-phényl boronique, 3,3 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 380 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 2,5 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur

supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (2 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (97 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 810 mg de 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide jaune. Spectre IR (KBr) : 3098; 1604; 1508; 1372; 1357; 1189; 1180; 1094; 991; 790; 672; 586; 554 et 536 cm^{-1}.

Exemple 52

Dichlorhydrate de 4-(2-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol :

Une solution agitée de 800 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le brut est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa); l'opération est répétée deux fois. Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique, et le précipité formé est filtré, puis il est dissous à chaud dans de l'éthanol. Les cristaux apparus après refroidissement de la solution dans un bain de glace, sont filtrés et séchés sous vide (2,7 kPa) pour donner 470 mg de dichlorhydrate 4-(2-fluoro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2947; 2621; 2540; 1620; 1538; 1463; 1231; 1186; 1093; 970; 761 et 656 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,41 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,90 (mt : 5H) ; 2,94 (mt : 2H) ; de 3,35 à 3,55 (mt : 4H) ; 4,46 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; de 7,90 à 8,05 (mt : 2H) ; 10,15 (mf : 1H) ; 10,65 (s large : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 200 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 10 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 650 mg de 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné de 625 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune (1,1 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 800 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre IR (CCl_4) : 2938; 2855; 2801; 1572; 1512; 1486; 1358; 1175; 1044; 1027 et 696 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1,25 g de 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 7,4 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile résultante (0,92 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 650

mg de 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3161; 2954; 2691; 1572; 1474; 1440; 1353; 1264; 1045; 1036; 1027; 759; 729 et 654 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans un mélange de 20 cm^3 de toluène et de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,4 g d'acide 2-fluoro-phényl boronique, 5 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 500 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (2 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,25 g de 3-benzyloxy-4-(2-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 422 ($M^{+\cdot}$), m/z 267 [(M - $C_7H_7O_2S)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^{+\cdot}$).

Exemple 53

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 570 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine dans 7 cm^3 d'éthanol est additionnée de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7

kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis la laque obtenue est séchée sous vide (2,7 kPa) à 45 °C pendant 30 min, puis elle est dissoute à chaud dans de l'éthanol. Les cristaux formés après refroidissement de la solution dans un bain de glace, sont filtrés et séchés sous vide (2,7 kPa) pour donner 380 mg de chlorhydrate de 4-(2-chloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3097; 2939; 2674; 2545; 1579; 1517; 1439; 1224; 1171; 935; 758 et 653 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 363 K, δ en ppm) : 1,60 (mt : 2H) ; 1,81 (mt : 4H) ; 3,20 (mf : 4H) ; 3,49 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,42 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 7,26 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,48 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,66 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,93 (s large : 1H).

La 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 140 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 10 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, est ajoutée une solution de 500 mg de 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné de 453 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune (0,8 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 570 mg de 1-{2-[3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-éthyl}-pipéridine sous forme d'une

huile incolore. Spectre IR (CCl_4) : 2938; 2853; 2801; 1573; 1506; 1456; 1450; 1357; 1174; 1125; 1036; 1025; 716 et 695 cm^{-1}.

Le 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1,2 g de 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 6,9 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile résultante est triturée dans du pentane. Le précipité formé est filtré et séché sous pression réduite pour donner 500 mg de 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide jaune. Spectre de masse (IE) : m/z 284 ($M^{+\cdot}$), m/z 249 [$(M - Cl)^+$], m/z 91 ($C7H7^+$).

Le 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 1,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de toluène additionnés de 5 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,55 g d'acide 2-chloro-phényl boronique, 5 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 500 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 5 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous

pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,2 g de 3-benzyloxy-4-(2-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IE) : m/z 438 ($M^{+\cdot}$), m/z 283 [(M - C7H7SO2)$^+$], m/z 91 ($C7H7^+$).

Exemple 54

Dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 220 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 2,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis la meringue obtenue est triturée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 170 mg de dichlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3052; 2926; 2793; 2559; 1606; 1576; 1520; 1486; 1454; 1195; 1167; 1090; 1010; 827; 626 et 515 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 2,05 (mt : 4H) ; 2,42 (mt : 1H) ; de 3,15 à 3,50 (mt : 4H) ; de 3,70 à 3,85 (mt : 2H) ; 4,67 (mt : 1H) ; 7,40 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,71 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,35 (s : 1H) ; de 10,50 à 10,70 (mf étalé : 1H) ; 10,73 (mf : 1H).

Le 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 500 mg de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sont additionnés 500 mg de tert-butylate de potassium, puis une solution de 660 mg d'ester 1-aza-

bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 110°C, le milieu réactionnel est jeté dans 100 cm^3 d'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée (650 mg) obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 220 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre IR (CCl_4) : 3035; 2941; 2873; 1605; 1574; 1508; 1481; 1454; 1165; 1095; 1014; 834; 695 et 513 cm^{-1}.

Exemple 55

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 270 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 6 cm^3 d'éthanol est additionnée de 3 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis la meringue obtenue est triturée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 180 mg de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 2931; 2801; 2660; 2557; 1599; 1563; 1517; 1459; 1425; 1165; 1095; 950; 891; 840; 788; 685; 627 et 440 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 2,05 (mt : 4H) ; 2,43 (mt : 1H) ; de 3,15 à 3,45 (mt : 4H) ; de 3,70 à 3,85 (mt : 2H) ; 4,67 (mt : 1H) ; 7,20 (ddd, J = 8 - 2 et 1 Hz : 1H) ; 7,38 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,67 (d

large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,75 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 8,31 (s : 1H) ; de 10,30 à 10,60 (mf étalé : 1H) ; 10,68 (s large : 1H).

Le 3-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 570 mg de 3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sont additionnés 560 mg de tert-butylate de potassium, puis une solution de 740 mg d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 110°C, le milieu réactionnel est jeté dans 100 cm^3 d'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée (800 mg) obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes), puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 270 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(3-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre IR (CCl_4) : 3034; 1602; 1574; 1507; 1454; 1356; 1176; 1097; 1048; 695 et 687 cm^{-1}.

Exemple 56

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution agitée de 85 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 4 cm^3 d'éthanol est additionnée de 2 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'éthanol, puis le mélange est évaporé à sec sous

vide (2,7 kPa). L'opération est répétée deux fois, puis la meringue obtenue est triturée dans de l'oxyde de diisopropyle. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 63 mg de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre IR (KBr) : 2932; 2765; 2663; 2577; 1617; 1586; 1521; 1457; 1436; 1265; 1180; 1165; 876; 783; 666; 625 et 521 cm^{-1}. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,65 à 2,05 (mt : 4H) ; 2,43 (mt : 1H) ; de 3,10 à 3,50 (mt : 4H) ; 3,78 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 4,67 (mt : 1H) ; 6,96 (t dédoublé large, J = 8 et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 3H) ; 8,28 (s : 1H) ; 10,12 (mf : 1H) ; 10,65 (s : 1H).

Le 3-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée sous atmosphère d'argon de 250 mg de 3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sont additionnés 260 mg de tert-butylate de potassium, puis une solution de 400 mg d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 110°C, le milieu réactionnel est jeté dans 100 cm^3 d'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée (345 mg) obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes), puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 270 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(3-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,80 (mt : 1H) ; 1,53 (mt : 1H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,09 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 3H) ; 2,98 (mt : 1H) ; 3,21 (ddd, J = 14 - 10 et 1,5 Hz : 1H) ; 3,37 (dd large, J = 14 et 5,5 Hz : 1H) ;

4,25 (mt : 1H) ; 5,35 (s : 2H) ; 6,95 (t dédoublé large, J = 8 et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 8H) ; 8,31 (s : 1H).

Exemple 57

Chlorhydrate de 1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

A un mélange de 165 mg de 1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol dans 2 cm^3 d'acétate d'éthyle sont ajoutées quelques gouttes de méthanol pour solubiliser le milieu qui est refroidi à 0°C avant l'addition de 5 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 3 M dans l'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité 5 mn à 0°C, laissé remonter à une température voisine de 20°C puis agité de nouveau à cette température pendant 20 mn avant d'être concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le produit brut est séché sur une pompe à palettes (10^{-3} kPa) pour donner 160 mg de chlorhydrate de 1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide très hygroscopique. LCMS (electrospray) : m/z 244 (MH^+). Spectre de RMN ^1H (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à 80°C, δ en ppm) : de 2,30 à 2,65 (m : 2H) ; 2,91 (s : 3H) ; de 3,10 à 4,00 (m : 4H) ; 5,03 (m : 1H) ; 7,14 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,32 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,00 (s : 1H).

Le 1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 505 mg de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole dans 3,53 cm^3 d'éthanol sont additionnés 7,55 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4 M. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 8 h puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile violette obtenue est reprise par trois fois avec de l'éther diéthylique, évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), reprise par trois fois avec de l'isopropanol et concentrée sous pression réduite, et enfin reprise par trois fois avec du dichlorométhane pour donner une huile figée, qui, après séchage sur une pompe à palettes (10^{-3} kPa), donne 524 mg d'un solide. Le résidu est est purifié par chromatographie sur colonne de 30 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane /

méthanol / hydroxyde d'ammonium 39% (95 / 5 / 0,4 en volumes) ; débit : 8 cm^3 / min ; détection : 250 nm]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 279 mg de 1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide amporphe incolore. LCMS (electrospray) : m/z 334 (MH^+).

Le 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl 1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 428 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 8,5 cm^3 de diméthylformamide agitée sous atmosphère d'azote et à 0°C, sont ajoutés 123 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C est additionnée une solution de 398 mg d'ester (1-méthyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique dans 5,6 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 80°C puis jeté dans un mélange eau / acétate d'éthyle. Après 5 min d'agitation, le milieu est décanté et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées sur iéna et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 657 mg d'une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de 30 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane / méthanol (97 / 3 en volumes) ; débit : 8 cm^3 / min ; détection : 250 nm]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 511 mg de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl 1H-pyrazole sous forme d'un solide amorphe incolore. LCMS (electrospray) : 334 (MH^+).

L'ester (1-méthyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution agitée de 0,39 cm^3 de 1-méthyl-3-hydroxypyrrolidine et 0,62 cm^3 de triéthylamine dans 7,7 cm^3 de dichlorométhane sous atmosphère d'azote, à –10 °C, est additionnée goutte à goutte une solution de 0,33 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle dans 7,07 cm^3 de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 5 min à –10 °C puis 2 h à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous

pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La solution est agitée 5 min puis décantée. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 % et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 399 mg d'ester (1-méthyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique sous forme d'une huile incolore. LCMS (electrospray) : m/z 180 (MH^+), m/z 84 [MH^+ - (SO_2CH_3)].

Exemple 58

Dichlorhydrate de 1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 200 mg de 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole et d'une pointe de spatule de palladium sur charbon à 10% dans 6 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à une température voisine de 20°C sous une atmosphère de 1600 mbar pendant 3 h 30. Le milieu réactionnel est repris par un mélange dichlorométhane / méthanol, filtré sur clarcel. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 120 mg de 1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl 1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un produit cristallisé. Un second lot de 100 mg de 1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl 1H-pyrazol-3-ol est préparé selon le même procédé mais à partir de 140 mg de 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole.

Une solution de 160 mg de 1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol dans 5 cm^3 de méthanol est acidifiée (pH 1) par une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol. Le milieu réactionnel est agité 10 mn à une température voisine de 20°C puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) et placé une nuit au congélateur. Le résidu est repris par de l'acétonitrile, essoré puis lavé par de l'acétonitrile avant d'être séché sous vide pour donner 160 mg de dichlorhydrate de 1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche amorphe hygroscopique. LCMS (electrospray) : m/z 272 (MH^+). Spectre de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,65

(m : 1H); 1,92 (m : 2H); 2,09 (m : 1H); 2,21 (m : 1H); 2,41 (m : 1H); 2,77 (d, J = 5,0 Hz : 3H); 3,01 (m : 1H); 3,15 (m : 1H); 3,52 (m : 1H); 4,04 (dt, J = 14,0 et 6,5 Hz : 1H); 4,07 (dt, J = 14,0 et 6,5 Hz : 1H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 7,63 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 7,98 (s : 1H); 10,70 (s : 1H).

Le 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 425 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 2,5 cm^3 de diméthylformamide sont additionnés en trois fois 82 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). A la fin du dégazement gazeux, le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20 °C pendant 15 min supplémentaires avant l'ajout d'une solution de 250 mg de 1-méthyl-2-(2-chloro-éthyl)-pyrrolidine dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 h puis à 50°C pendant 3 h avant d'être jeté sur de l'eau. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 580 mg d'un produit brut qui est purifié par chromatographie sur 25 g de gel de silice [éluant : dichlorométhane puis dichlorométhane / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 200 mg de 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche amorphe ainsi que 240 mg d'un mélange constitué de 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole et de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole. Le mélange est de nouveau purifié par chromatographie sur 10 g de gel de silice [éluant : dichlorométhane / méthanol (50 / 50 puis 90 / 10 en volumes)] pour donner 90 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole et 140 mg de 3-benzyloxy-1-[2-(1-méthyl-pyrrolidin-2-yl)-éthyl]-4-phényl-1H-pyrazole de même aspect que le lot précédent. LCMS (electrospray) : m/z 362 (MH^+).

Le 1-méthyl-2-(2-chloro-éthyl)-pyrrolidine peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 330 mg de chlorhydrate de 1-méthyl-2-(2-chloro-éthyl)-pyrrolidine et de 5 cm^3 d'hydroxyde de sodium 1 N dans 20 cm^3 de dichlorométhane est agitée 1 h à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 255 mg de 1-méthyl-2-(2-chloro-éthyl)-pyrrolidine qui sont immédiatement mis en réaction.

Exemple 59

Dichlorhydrate de 1-(pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 608 mg de dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole et 60 mg de palladium sur charbon à 10 % dans 18 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à une température voisine de 20°C sous une atmosphère de 1300 mbar pendant 3 h. Le milieu réactionnel est dilué par du méthanol, filtré sur hyflosupercel et rincé par du méthanol. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 365 mg d'une poudre blanche. Ce brut réactionnel est recristallisé dans 20 cm^3 d'éthanol au reflux. La solution obtenue est laissée revenir à une température voisine de 20°C puis plongée dans un bain de glace. Les cristaux obtenus sont filtrés à froid sur iéna, rincés successivement avec de l'éthanol puis de l'éther éthylique et séchés sous vide (13 kPa) pour donner 185 mg de dichlorhydrate de 1-(pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. LCMS (electrospray) : m/z 230 (MH^+). Spectre de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,32 (m : 2H); 3,37 (m, sous l'eau : 2H); 3,45 (dd, J = 12,5 et 5,0 Hz : 1H); 3,60 (dd, J = 12,5 et 7,0 Hz : 1H); 4,91 (m : 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz : 2H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 8,11 (s : 1H); 9,44 (s : 2H); 10,40 (s : 1H).

Le dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 569 mg de 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole dans 6 cm^3 d'acétate d'éthyle agitée à 0°C est additionnée goutte à goutte 6 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 3 M dans l'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité 2 h à une température voisine de 20°C avant d'être concentré sous pression réduite pour donner 608 mg de dichlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazole, sous forme d'une poudre blanche, qui sont immédiatement utilisés.

Le 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 450 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 9 cm^3 de diméthylformamide agitée sous atmosphère d'azote à 0°C sont additionnés 129 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C sont additionnés 621 mg d'ester (1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 80°C puis jeté dans un mélange eau / acétate d'éthyle. Après 5 min d'agitation, le milieu est décanté et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées sur iéna, rincées avec de l'acétate d'éthyle et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 998 mg d'une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de 70 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane / méthanol (98 / 2 en volumes) ; débit : 15 cm^3 / min ; détection : 250 nm]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 956 mg d'un produit qui est de nouveau purifié par chromatographie sur colonne de 90 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle (98 / 2 en volumes) ; débit : 15 cm^3 / min ; détection : 250 nm]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on récupère 575 mg de 3-

benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl -pyrrolidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'une mousse incolore. LCMS (electrospray) : m/z 420 (MH^+), m/z 364 [MH^+ - tBu], m/z 320 [MH^+ - Boc].

L'ester (1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 710 mg de 1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidine et 0,62 cm^3 de triéthylamine dans 14,2 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'azote à −10 °C est additionnée goutte à goutte une solution de 0,33 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle dans 3,2 cm^3 de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 5 min à −10 °C puis 2 h à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La solution est agitée 5 min puis décantée. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 938 mg d'ester (1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique sous forme d'une huile jaune pâle. LCMS (electrospray) : m/z 266 (MH^+), m/z 210 [MH^+ - tBu].

Le 1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidine peut être obtenu de la manière suivante :

A 0,848 cm^3 de 3-hydroxypyrrolidine dans un mélange de 30 cm^3 de tétrahydrofurane et 9,6 cm^3 d'eau est additionnée une solution de 2,78 cm^3 de triéthylamine et 3,27 g de di-tert-butyldicarbonate. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 3 h puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La solution est agitée pendant 5 min puis décantée. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées sur iéna puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,823 g de 1-

tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidine sous forme de cristaux incolores. m/z 188 (MH^+), m/z 132 [MH^+ - tBu].

Exemple 60

1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

A une solution de 263 mg de 3-benzyloxy-1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazole dans 2 cm^3 d'éthanol sont additionnés 3,75 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4 M. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 7 h puis concentré sous pression réduite. L'huile violette obtenue est reprise par trois fois avec 10 cm^3 d'isopropanol puis évaporée à sec sous pression réduite, pour donner 259 mg de résine violette. Cette résine est dissoute dans un mélange de 0,6 cm^3 d'éthanol et 3 cm^3 de 1,4-dioxane. Après ajout de 0,665 cm^3 d'une solution de chlorure d'hydrogène 4 M dans le 1,4-dioxane et agitation à température ambiante le milieu est concentré sous pression réduite à 40°C. Le résidu est dissous dans 10 cm^3 d'eau et la solution obtenue est lavée au dichlorométhane (3x1 cm^3) puis amenée à pH 9-10 par ajout de carbonate de sodium. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite à 35 °C. Le solide rose pâle obtenu (124 mg) est recristallisé à chaud dans l'éthanol pour conduire à 73 mg de 1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme de solide blanc. LCMS (electrospray) : m/z 258 (MH^+). Spectre de RMN ^1H (400MHz, DMSO d6, δ en ppm) : 1,63 (m : 1H) ; 1,76 (m : 2H) ; 1,95 (m : 1H) ; 2,30 (m partiellement masqué : 1H) ; 2,34 (s : 3H) ; 2,82 (m : 1H) ; 3,14 (m : 1H) ; 3,90 (dd, J= 7-14 Hz : 1H) ; 4,11 (dd, J=6-14 Hz : 1H) ; 7,18 (tl, J=8 Hz : 1H) ; 7,35 (tl, J= 8 Hz : 2H) ; 7,57 (s : 1H) ; 7,70 (dl, J= 8Hz : 2H).

Le 3-benzyloxy-1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 283 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 6 cm^3 de diméthylformamide agitée sous atmosphère d'azote à température ambiante, sont ajoutés 136 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 30 min d'agitation à température ambiante est additionnée une solution de 250 mg de chlorhydrate de 1-méthyl-2-(S)-chlorométhyl pyrrolidine dans 6 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 80°C puis refroidi à température ambiante et hydrolysé. Après extraction à l'acétate d'éthyle les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite à 35 °C pour donner 554 mg d'une huile jaune. Après purification par chromatographie sur colonne de 30 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane / méthanol (98 / 2) ; débit : 15 cm^3 / min] et concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 263 mg de 3-benzyloxy-1-[(1-méthyl-pyrrolidin-2-(S)-yl)-méthyl]-4-phényl-1H-pyrazole. LCMS (electrospray) : m/z 348 (MH^+).

Le chlorhydrate de 1-méthyl-2-(S)-chlorométhyl-pyrrolidine peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 250 mg de (S)-(-)-1-méthyl-2-pyrrolidine méthanol dans 2 cm^3 de dichlorométhane refroidie dans un bain d'eau glacée sont ajoutés lentement 388 μl de chlorure de thionyle. La solution obtenue est chauffée au reflux pendant trois heures puis agitée à température ambiante pendant 18 heures. Après évaporation sous pression réduite à 35 °C le résidu brun obtenu est dissous dans l'éthanol puis concentré à sec sous pression réduite. L'extrait sec obtenu est dissous dans 1 cm^3 d'éthanol puis précipité par ajout progressif de 6 cm^3 d'éther éthylique. La suspension obtenue est refroidie par un bain d'eau glacée et le solide filtré puis lavé à l'éther éthylique. Après séchage sous vide, 258 mg de chlorhydrate de 1-méthyl-2-(S)-chlorométhyl pyrrolidine sont obtenus sous forme d'un solide ocre très hygroscopique. Spectre de masse (EI) : m/z 133 ($M^{+\cdot}$).

Exemple 61

Chlorhydrate de 4-phényl-1-pyrrolidin-3-yl-méthyl-1H-pyrazol-3-ol

Dans un réacteur pour four à micro-ondes muni d'une agitation magnétique sont additionnés 163,5 mg de chlorhydrate de 1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol dans 5 cm^3 de méthanol, 139,4 mg de formiate d'ammonium et 10 mg de palladium sur charbon à 10%. Le tube est scellé et placé dans un appareil à micro-ondes pour 60 secondes à une température de 100°C sous une pression de 10,5 bar. Le milieu réactionnel est filtré sur Acodisc GHP Polypro (PALL) puis rincé avec du méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite pour donner une gomme qui est concrétisée à l'éthanol. On obtient ainsi 40 mg d'une poudre blanche. L'opération est répétée au filtrat éthanolique précédent pour donner, après réunification des deux lots, 52 mg d'une poudre blanche. Le dernier filtrat éthanolique est de nouveau concentré à sec, le résidu obtenu est repris par 10 cm^3 d'eau. La solution est glacée puis lyophilisée toute la nuit. Les différents lots sont réunis pour donner 80 mg de chlorhydrate de 4-phényl-1-pyrrolidin-3-yl-méthyl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre de R.M.N. ^1H (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,66 (m, 1H) ; 1,99 (m,1H) ; 2,73 (m, 1H) ; 2,92 (m, 1H) ; de 3,02 à 3,25 (m, 2H) ; 4,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H) ; 7,12 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,99 (s, 1H) ; 8,36 (s large, 1H) ; de 6,70 à 8,70 (m très très étalé, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 244^+ $(M+H)^+$.

Le chlorhydrate de 1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 937 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole et 93 mg de palladium sur charbon à 10% dans 9,4 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à une température voisine de 20°C sous une atmosphère de 1500 mbar pendant 16 h. Le milieu réactionnel est filtré sur hyflosupercel et rincé avec de l'éthanol. Après concentration à sec du filtrat, on obtient 350 mg d'une gomme beige qui est recristallisée dans l'éthanol. Après filtration sur iéna, rinçage à l'éther éthylique puis séchage en étuve sous vide industriel, on obtient 178 mg de chlorhydrate de 1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-

ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol. Spectre de masse (IE) : m/z 334$^+$ [(M+H)$^+$-HCl].

Le chlorhydrate de 3-benzyloxy-1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 450 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 9 cm^3 de diméthylformamide anhydre agitée sous atmosphère d'argon à 0°C sont addditionnés en une fois 129 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 30 mn d'agitation à une température voisine de 20°C, une solution de 630 mg d'ester (1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique dans 9 cm^3 de diméthylformamide anhydre est additionnée. Le milieu réactionnel est agité 4 h à 80°C puis jeté dans un mélange eau / acétate d'éthyle. Après 5 min d'agitation, le milieu est décanté et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois par de l'eau puis une fois par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées sur iéna. Le sulfate de magnésium est rincé par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont évaporées sous pression réduite et le résidu obtenu est séché une nuit sur une pompe à palette pour donner 939 mg d'une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sur colonne de 90 g de silice (irrégulière 15-40 μm Merck) [éluant : dichlorométhane / méthanol (98 / 2 en volumes) ; débit : 10 cm^3 / min ; détection : 250 nm]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 586 mg de 3-benzyloxy-1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole pur à 83% sous forme d'une mousse. Celle-ci est reprise par de l'eau (pH=1) puis additionnée d'acétate d'éthyle. Après 5 min d'agitation, le milieu est décanté et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont amenées à pH=9 avec une solution d'hydroxyde d'ammonium, extraites trois fois par de l'acétate d'éthyle, réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées, rincées puis concentrées à sec sous pression réduite pour fournir 497 mg de 3-benzyloxy-1-(1-benzyl-pyrrolidin-3ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole sous forme de base libre. Le produit est repris par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le milieu est refroidi à 0°C avant addition de 5 cm^3

d'une solution d'acide chlorhydrique 3M dans l'acétate d'éthyle. La solution est concentrée à sec sous pression réduite pour donner une huile brune. Des essais de recristallisation du résidu brut obtenu ont été tentés en vain (acétate d'éthyle, éthanol, méthanol, éther diéthylique ou hexane). On récupère ainsi 940 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl]-4-phényl-1H-pyrazole. Spectre de masse (IE) : m/z 424^{+} $(M+H)^{+}$.

L'ester (1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1 g de (1-benzyl-pyrrolidin-3-yl) méthanol et 0,844 cm^3 de triéthylamine dans 20 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'argon à 0°C est additionnée goutte à goutte une solution de 0,455 cm^3 de chlorure de méthane sulfonique dans 9,7 cm^3 de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité 5 min à 0°C puis 2 h à une température proche de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La solution est agitée 5 min puis décantée. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite pour donner 1,2 g d'ester (1-benzyl-pyrrolidin-3-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique. Spectre de masse (IE) : m/z 270^{+} $(M+H)^{+}$.

Le (1-benzyl-pyrrolidin-3-yl) méthanol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2 g d'ester méthylique de l'acide 1-benzyl-5-oxo-pyrrolidine-3 carboxylique dans 40 cm^3 de tétrahydrofuranne agitée à 0°C sous atmosphère d'azote sont additionnés 17,1 cm^3 d'une solution d'hydrure de lithium et aluminium 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 15 min d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé revenir à une température voisine de 20°C et agité pendant 4 h. Un mélange constitué de 0,65 cm^3 d'eau et de 6,5 cm^3 de tétrahydrofuranne est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. Puis sont successivement ajoutés

0,65 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 15% et 1,95 cm^3 d'eau. Le milieu est agité à une température voisine de 20°C jusqu'à formation d'un solide filtrable, auquel on additionne deux spatules de sulfate de magnésium. Après filtration sur iéna, rinçage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 1,72 g de (1-benzyl-pyrrolidin-3-yl) méthanol sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE) : m/z 192^+ $(M+H)^+$.

Exemple 62

1-((2R)-1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

A une solution de 211 mg de 3-benzyloxy-1-((2R)-1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole dans 1,5 cm^3 d'éthanol sont ajoutés 2,89 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N. Le milieu réactionnel est agité pendant 5h 30 à 110°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'isopropanol et concentré à sec pour donner 136 mg d'une mousse qui est recristallisée dans un minimum d'éthanol à chaud. Après glaçage pendant une nuit, aucune cristallisation n'est apparue. Le résidu est repris par 5 cm^3 d'eau et extrait trois fois par 1 cm^3 de dichlorométhane, amené à pH 9-10 avec du carbonate de sodium solide. La phase aqueuse est de nouveau extraite trois fois par du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 100 mg d'un produit qui est recristallisé dans un minimum d'éthanol. Après une nuit au réfrigérateur, filtration et séchage, on obtient 58 mg de 1-((2R)-1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de R.M.N. ^1H (400MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec une goutte AcOD d4, δ en ppm) : de 1,62 à 2,00 (m, 4H) ; 2,42 (s, 3H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,21 (m, 2H) ; 3,96 (dd, J = 7,0 et 14,0 Hz, 1H) ; 4,13 (dd, J = 5,5 et 14,0 Hz, 1H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,97 (s, 1H). Spectre de masse (IE) : 258(+)=(M+H)(+).Le 3-benzyloxy-1-((2R)-1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 400 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-((2R)-pyrrolidin-2-ylméthyl)-1H-pyrazole, 297 mg de carbonate de potassium, 0,101 cm^3 d'iodure de méthyle dans 4 cm^3 de diméthylformamide est agitée une nuit à une température voisine de 20 °C. Le milieu est dilué avec de l'eau puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un brut réactionnel qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane à 3% de méthanol). Après concentration à sec des fractions, on obtient 215 mg de 3-benzyloxy-1-((2R)-1-méthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl]-4-phényl-1H-pyrazole.

Le chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-((2R)-pyrrolidin-2-ylméthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 500 mg de 3-benzyloxy-1-((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole dans 5 cm^3 de dioxane sont additionnés 3,17 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite pour donner 400 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-((2R)-pyrrolidin-2-ylméthyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (IE) : m/z 334^+ $(M+H)^+$, m/z 667^+ $(2M+H)^+$.

Le 3-benzyloxy-4-phényl-1-((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 251 mg de 3-benzyloxy-4-phényl 1H-pyrazole et 72 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile) dans 5 cm^3 de diméthylformamide est agitée pendant 1 h avant d'additionner une solution de 364 mg de l'ester ((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique dans 5 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité à 80°C pendant 3 h puis versé dans de l'eau. Après extraction par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée trois fois par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec pour fournir 440 mg d'un produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : heptane /

acétate d'éthyle 80 / 20). Après concentration à sec des fractions, on obtient 202 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1-((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)-1H-pyrazole. Spectre de masse (IE) : m/z 456^+ $(M+Na)^+$, m/z 434^+ $(M+H)^+$, m/z 334^+ $[(M+H)^+ - CO_2tBu + H]$.

L'ester ((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3 g de (2R)-1-tert-butoxycarbonyl-2-hydroxyméthylpyrrolidine et 2,27 cm^3 de triéthylamine dans 65 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'azote à -10°C est additionnée goutte à goutte une solution de 1,2 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle dans 20 cm^3 de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé remonter à 20°C avant concentration à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'eau, extrait deux fois par 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois par 20 cm^3 d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 3,75 g d'un mélange d'ester ((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique et de (2R)-1-tert-butoxycarbonyl-2-hydroxyméthylpyrrolidine. Le mélange est remis en réaction dans les mêmes conditions que précédemment mais avec 0,3 eq de triéthylamine et 0,3 eq de chlorure de méthane sulfonyle. Après un traitement similaire, on obtient 3,63 g d'ester ((2R)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique sous forme d'un liquide incolore. Spectre de masse (IE) : m/z 280^+ $(M+H)^+$.

Exemple 63

Chlorhydrate de 4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 130 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazole et 13 mg de palladium sur charbon à 10% dans 4 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à une température voisine de 20°C sous une atmosphère de 1500 mbar pendant 3 h. Le milieu réactionnel est repris par un mélange de 15 cm^3 de

dichlorométhane / méthanol 80 / 20 en volumes, essoré sur Clarcel puis lavé deux fois par 10 cm^3 d'un mélange dichlorométhane / méthanol 80 / 20 en volumes. Après concentration à sec, le produit cristallisé est repris par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle, essoré et repris deux fois par 0,5 cm^3 d'acétate d'éthyle pour fournir 70 mg de chlorhydrate de 4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un produit cristallisé. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,72 à 2,22 (m, 4H) ; 2,86 (m, 1H) ; de 3,10 à 3,57 (m, partiellement masqué, 3H) ; 4,36 (m, 1H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (d large, J = 7,5 H, 2H) ; 8,07 (s, 1H) ; 9,18 (m étalé, 2H) ; 10,4 (s large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 244$^+$ $(M+H)^+$.

Le chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 230 mg de 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl)-4-phényl 1H-pyrazole dans 2 cm^3 d'acétate d'éthyle refroidie à l'aide d'un bain de glace sont additionnés 2 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans l'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est laissé revenir à une température voisine de 20°C puis agité pendant 2 h 30 avant concentration de l'acétate d'éthyle. Le résidu est repris trois fois par 2 cm^3 d'éther diéthylique et l'insoluble est filtré pour donner 150 mg de chlorhydrate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazole. Spectre de masse (IE) : m/z 334$^+$ $(M+H)^+$, m/z 36$^-$/38$^+$ HCl^+.

Le 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 725 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 7 cm^3 de diméthylformamide anhydre agitée sous atmosphère d'azote sont addditionnés en trois fois 153 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 45 mn d'agitation à une température voisine de 20°C, une solution de 890 mg d'ester (1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique dans 4,5 cm^3 de diméthylformamide anhydre est additionnée. Le milieu réactionnel est agité 3 h à 80°C puis, après refroidissement, jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite

quatre fois par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite. Le produit obtenu est repris par du dichlorométhane, qui, après essorage, fournit 380 mg de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole sous forme d'un solide beige. Le filtrat, après concentration à sec, est purifié par chromatographie sur colonne de 70 g de silice (Merck, éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 95 / 5 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 280 mg de 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole avec une pureté de 70%. Ces 280 mg sont de nouveau purifiés par chromatographie sur colonne de 30 g de silice (Merck, éluant : dichlorométhane / heptane 70 / 30 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 230 mg de 3-benzyloxy-1-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole. Spectre de R.M.N. ^1H (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,20 (m, 1H) ; 1,41 (s, 9H) ; de 1,45 à 2,16 (m, 3H) ; 2,93 (m, 1H) ; de 3,00 à 3,40 (m étalé, 1H) ; 3,79 (m, 1H) ; de 3,98 à 4,16 (m, 2H) ; 5,31 (s large, 2H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,45 (m, 5H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,14 (s, 1H).

L'ester (1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 750 mg de 1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypipéridine et 0,570 cm^3 de triéthylamine dans 7 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'azote à -10°C est additionnée goutte à goutte une solution de 0,305 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle. Le milieu réactionnel est laissé remonter à une température voisine de 20°C et agiter pendant 3 h avant concentration à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,9 g d'ester (1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-3-yl) de l'acide méthane sulfonique sous

forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE) : m/z 280$^+$ (M+H)$^+$, m/z 224$^+$ [(M+H)$^+$ - tBu + H].

Exemples 64

Chlorhydrate de 1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 610 mg de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole dans 12 cm^3 d'acétate d'éthyle et 6 cm^3 d'une solution chlorhydrique 4M dans l'acétate d'éthyle est agitée 15 min à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite, on obtient 669 mg du chlorhydrate de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole qui est immédiatement remis en réaction. Une suspension de 669 mg du chlorhydrate précédent et 66 mg de palladium sur charbon à 10 % dans 15 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à une température voisine de 20°C sous une atmosphère de 1500 mbar pendant 3 h. Le milieu réactionnel est repris par un mélange de 25 cm^3 de dichlorométhane / méthanol 80 / 20 puis essoré sur Clarcel. Après concentration à sec, le produit obtenu est dissous dans 20 cm^3 d'eau puis lyophilisé pour donner 500 mg de chlorhydrate de 1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol. Spectre de R.M.N. ^{1}H (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à 353K, δ en ppm) : de 1,37 à 1,87 (m, 6H) ; 2,86 (m large, 4H) ; de 3,32 à 3,60 (m très étalé, 2H) ; 4,24 (m large, 1H) ; 4,50 (m large, 1H) ; 7,16 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,97 (s, 1H) ; de 10,0 à 10,6 (m très étalé, 2H). Spectre de masse (IE) : m/z 272$^+$ (M+H)$^+$, m/z 36$^+$/38$^+$ HCl$^+$.

Exemple 65

Chlorhydrate de 1-(1-méthyl-azepan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Le chlorhydrate de 1-(1-méthyl-azepan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé selon la même méthode utilisée pour la préparation du chlorhydrate de 1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol, mais à partir de 470 mg de

3-benzyloxy-1-(1-méthyl-azépan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole, 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, 5 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans l'acétate d'éthyle, puis de 51 mg de palladium sur charbon à 10% et 15 cm^3 d'éthanol. Selon les mêmes conditions de traitement, on obtient ainsi 400 mg de chlorhydrate de 1-(1-méthyl-azépan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol. Spectre de R.M.N. ^1H (400MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à 343K, δ en ppm) : de 1,62 à 2,32 (m, 6H) ; 2,86 (s large, 3H) ; de 2,92 à 3,76 (m partiellement masqué, 4H) ; de 4,62 à 4,92 (m très étalé, 1H) ; 7,15 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 H, 2H) ; 7,93 (s large, 1H) ; de 9,85 à 10,3 (m étalé, 1H) ; de 10,7 à 11,4 (m très étalé, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z 272^+ $(M+H)^+$.

Les 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl]-4-phényl-1H-pyrazole et 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-azépan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole peuvent être préparés de la manière suivante :

A une solution de 2 g de 3-benzyloxy-4-phényl-1H-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre agitée sous atmosphère d'azote sont addditionnés en trois fois 426 mg d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile). Après 30 min d'agitation à une température voisine de 20°C, est additionné goutte à goutte 1,3 g d'un mélange 75 / 25 de 1-méthyl-2-chlorométhylpipéridine et d'ester (1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique. Le milieu réactionnel est agité 3 h à 80°C puis, après refroidissement, jeté dans un mélange eau / glace. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. Le produit est purifié par deux chromatographies successives sur colonne de 119 g de silice (Merck, éluant : dichlorométhane / méthanol 97 / 3 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 460 mg de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-azépan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole et 650 mg de 3-benzyloxy-1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazole.

3-Benzyloxy-1-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl]-4-phényl-1H-pyrazole. Spectre de R.M.N. ^1H (400MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,12 à 1,65 (m, 6H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,29 (s, 3H) ; 2,34 (m, 1H) ; 2,77 (m, 1H) ; 3,86 (dd, J = 7,5 et 14,0 Hz, 1H) ; 4,25 (dd, J = 5,5 et 14,0 Hz, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 7,14 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,06 (s, 1H).

3-Benzyloxy-1-(1-méthyl-azépan-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazole. Spectre de R.M.N. ^1H (400MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,56 à 1,82 (m, 4H) ; de 1,96 à 2,08 (m, 2H) ; 2,33 (s, 3H) ; de 2,50 à 2,93 (m partiellement masqué, 4H) ; 4,26 (m, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,28 à 7,45 (m, 5H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,65 (d large, J = 7,5 H, 2H) ; 8,11 (s, 1H).

Le mélange de 2-chlorométhyl-1-méthyl-pipéridine et d'ester (1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,31 cm^3 de (1-méthyl-pipéridin-2-yl)-méthanol et 1,53 cm^3 de triéthylamine dans 26 cm^3 de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'azote à -10°C est additionnée goutte à goutte une solution de 0,815 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle. Le milieu réactionnel est laissé remonter à une température voisine de 20°C et agiter pendant 3 h avant concentration à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1,3 g d'un mélange 75 / 25 de 2-chlorométhyl-1-méthyl-pipéridine et d'ester (1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl) de l'acide méthane sulfonique. Spectre de masse (IE) : m/z 148^+ $(M+H)^+$, m/z 208^+ $(M+H)^+$.

Exemple 66

Chlorydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,75 g d' oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 5,9 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 5,9 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température proche de 100°C. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est repris par de l'éthanol, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'éthanol. On obtient 0,357 g de chlorhydrate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,40 (m, 1H) ; de 1,63 à 1,87 (m, 5H) ; 2,92 (m, 2H) ; de 3,36 à 3,52 (m, 4H) ; 4,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,14 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,05 (s, 1H) ; de 10,35 à 10,72 (m étalé, 2H). Spectre IR (KBr) : 2939; 1606; 1581; 1520; 1454; 1444; 1170; 771; 700; 673 et 427 cm^{-1}.

L' oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,166 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,515 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,5 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole. On obtient ainsi 0,754 g d' oxalate de 3-benzyloxy-4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR (KBr) : 2930; 2638; 2542; 1606; 1511; 1454; 1357; 1280; 1181; 763; 721; 697 et 501 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=362 (MH^+) pic de base.

Oxalate de de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,231 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,715 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,4 g de 4-phényl-pyrazole. On obtient ainsi 0,832 g d' oxalate de 4-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme de cristaux blancs.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,60 (m, 2H) ; 1,79 (m, 4H) ; 3,06 (m, 4H) ; 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,48 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,69 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,06 (s, 1H) ; 8,33 (s, 1H) . Spectre IR (KBr) : 2949; 1679; 1713; 1606; 1460; 1187; 955; 763; 703 et 476 cm^{-1}.

Exemple 67

Chlorhydrate de 4-(thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une suspension de 0,15 g de chlorhydrate de 4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol et 5 mg de palladium sur charbon (à 10%) dans 15 cm^3 de méthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 3000 kPa, à une température de 60°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite®, rincé avec du méthanol et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré par de l'oxyde de diisopropyle ; après filtration du solide apparu et séchage sous vide (70 Pa) à une température de 60°C, on obtient 0,1 g de chlorhydrate de 4-(thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre grise fondant vers 180°C (avec décomposition). Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,40 (m, 1H) ; de 1,62 à 1,85 (m, 5H) ; de 2,82 à 3,02 (m large, 2H) ; de 3,30 à 3,52 (m partiellement masqué, 4H) ; 4,40 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,02 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,93 (s large, 1H) ; de 10,1 à 10,65 (m étalés, 2H) . Spectre IR, KBr : 2952; 2539; 1605; 1545; 1455; 1404; 1175; 969 et 697 cm^{-1}.

Exemple 68

Chlorhydrate de 4-(3,4-dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,47 g de 3-benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 3 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 10 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 24 heures à une température proche de 100°C. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le

milieu réactionnel est repris par 3 fois 30 cm^3 de toluène puis 3 fois 30 cm^3 d'acétone l'éthanol, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans 30 cm^3 d'acétone. On obtient 0,26 g de chlorhydrate de 4-(3,4-dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanchâtre. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,32 à 1,92 (m, 6H) ; de 2,85 à 3,60 (m, 6H) ; 4,36 (m large, 2H) ; de 7,55 à 7,68 (m, 2H) ; 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,15 (s large, 1H) ; de 9,35 à 9,48 (m étalé, 1H) ; 10,8 (s large, 1H). Spectre IR, KBr: 2945; 2533; 1604; 1525; 1448; 1180; 1028 et 806 cm^{-1}.

3-Benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,135 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,519 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,45 g de 3-benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-pyrazole. Après chauffage du milieu réactionnel pendant 1 heure à 50°C puis à 20°C pendant 16 heures , le milieu est repris par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle et 150 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm^3 d'eau distillée et 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,6 g de 3-benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune orangée. Spectre RMN 1H (400MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,38 (m, 2H) ; 1,48 (m, 4H) ; 2,38 (m, 4H) ; 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,33 (s, 2H) ; 7,36 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,41 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,57 à 7,65 (m, 2H) ; 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,21 (m, 1H) . Spectre masse (IC) : m/z=430 (MH^+) pic de base.

3-Benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,3 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-1H-pyrazole et 1,6 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 15 cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 0,2 g de 3-benzyloxy-4-(3,4-dichloro-phényl)-

1H-pyrazole sous forme d'une huile qui cristallise. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 5,35 (s, 2H) ; de 7,32 à 7,46 (m, 3H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,70 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,23 (s, 1H) ; 12,3 (m étalé, 1H) . Spectre masse (IE) : m/z=318 ($M^{+\cdot}$), m/z=91($C_7H_7^+$) pic de base.

3-Benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(3,4-dichloro-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,3 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole, 2,29 g d'acide 3,4-dichloro-phényl boronique, 2,547 g de phosphate de tripotassium, 0,421 g de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 40 cm^3 de diméthoxyéthane. Après purification par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 4 cm; hauteur 60 cm), en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (5/95 puis 10/90 en volumes), les fractions 9 à 12 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa).On obtient ainsi 0,3 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(3,4-dichloro-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre masse (IE) : m/z=472 ($M^{+\cdot}$), m/z=317 [(M - $C_7H_7SO_2)^+$], m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

Exemple 69

4-(4-Bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,32 g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole, 3 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 10 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 20 heures à une température proche de 100°C. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est repris par 5 fois 30 cm3 d'acétone. Après concentration à sec sous pression réduite (3 kPa), le résidu est trituré par 30 cm^3 d'oxyde de diisopropyle puis purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 2 cm; hauteur 20 cm), en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis un mélange d'acétate d'éthyle et de

méthanol (95/5 puis 90/10 puis 80/20 en volumes). Les fractions 10 à 28 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,11 mg de 4-(4-bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre blanche. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,32 à 1,55 (m, 6H) ; 2,39 (m, 4H) ; 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,62 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,96 (s, 1H) ; de 10,3 à 10,50 (m étalé, 1H). Spectre IR, KBr : 2941; 1631; 1601; 1529; 1173; 1007; 824 et 510 cm^{-1}.

3-Benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 2,77 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 1,063 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,95 g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-pyrazole. Après chauffage du milieu réactionnel pendant 1 heure à 50°C, le milieu est refroidi à une température proche de 20°C, repris par 300 cm^3 d'acétate d'éthyle et 300 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 3 cm; hauteur 40 cm), en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (5/95 puis 10/95 en volumes). Les fractions 19 à 35 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,32 g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole sous forme d'une huile incolore. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 :

De 1,34 à 1,53 (m, 6H) ; 2,38 (m, 4H) ; 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; de 7,32 à 7,55 (m, 7H) ; 7,60 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,10 (s, 1H). Spectre masse (ES) : m/z=440 (MH^+) pic de base.

3-Benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,5 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole et 7,1 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 50 cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 0,93g de 3-benzyloxy-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanchâtre. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 5,34 (s, 2H) ; 7,35 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,41 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,47 à 7,54 (m, 4H) ; 7,66 (m, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 12,2 (m large, 1H). Spectre masse (IE) : m/z=328 ($M^{+\cdot}$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

3-Benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,817 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole, 2,41 g d'acide 4-bromo-phényl boronique, 2,54 g de phosphate de tripotassium, 0,421 g de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 40 cm^3 de diméthoxyéthane. Après purification par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 4 cm; hauteur 60 cm), en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (5/95 en volumes), les fractions 15 à 30 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 1,5 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-bromo-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune qui cristallise. Spectre RMN 1H (300MHz) -- δ en ppm - dans le DMSO-d6 pour 77 % du mélange : 2,42 (s, 3H) ; 5,33 (s, 2H) ; de 7,33 à 7,50 (m, 7H) ; 7,59 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,72 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,84 (m, 2H) ; 8,86 (s, 1H) . Spectre masse (IE) : m/z=48 ($M^{+\cdot}$), m/z=327 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z=91 ($C_7H_7^+$), pic de base.

Exemple 70

4-(1H-Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On agite pendant 30 minutes, sous atmosphère inerte, à une temperature proche de 70°C, un mélange de 0,5 g de 3-benzyloxy-4-(1H-indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-

éthyl]-1H-pyrazole, 0,5 g de formiate d'ammonium et 0,5 g de palladium sur charbon (à 10%) dans 50 cm^3 d'éthanol. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à une température proche de 20°C, filtré sur Célite®, rincé avec de l'éthanol et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une solution 2 N de méthanol ammoniacale (90/ 10 en volumes). On obtient 0,258 g de 4-(1H-Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme de solide floconneux blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,33 à 1,55 (m, 6H) ; 2,40 (m, 4H) ; 2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,39 (t large, J = 2,5 Hz, 1H) ; de 7,27 à 7,40 (m, 3H) ; 7,81 (m, 2H) ; 10,05 (s large, 1H) ; 10,95 (m large, 1H) . Spectre IR, KBr : 3265; 2944; 1593; 1524; 1242; 1184; 1044; 891; 803; 762; 725 et 437 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=310 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 ($C_6H_{12}N^+$) pic de base.

3-Benzyloxy-4-(1H-indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 37 mais avec 3,39 g de 3-benzyloxy-4-bromo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 3,14 g d'acide 5-indolyl boronique, 3,87 g de carbonate de potassium, 1,2 g de tétrakis(triphényl)phosphine palladium dans 70 cm^3 de toluène et 20 cm3 d'éthanol. Après purification 2 fois sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/ 5 en volumes) , on obtient ainsi 2,17 g de 3-benzyloxy-4-(1H-indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole sous forme d'une huile beige qui cristallise. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,33 à 1,55 (m, 6H) ; de 2,32 à 2,50 (m étalé, 4H) ; 2,72 (m large, 2H) ; 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 6,39 (t large, J = 2,5 Hz, 1H) ; de 7,29 à 7,46 (m, 6H) ; 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 7,93 (s, 1H) ; 11,0 (m large, 1H) .

Exemple 71

4-(5-Bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,592 g d' oxalate de 3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 3,65 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 4 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 2 heures à une température proche de 100°C. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est repris par de l'éthanol, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans de l'oxyde de diisopropyle puis purifié sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'une soluiton 2 N de méthanol ammoniacale (90/ 10 en volumes). On obtient 0,068 g de 4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'une poudre jaune. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,33 à 1,53 (m, 6H) ; 2,37 (m, 4H) ; 2,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; de 10,45 à 10,75 (m très étalé, 1H) . Spectre IR, KBr : 2938; 1593; 1536; 1471; 1173; 981; 798; 758 et 496 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=355 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 ($C_6H_{12}N^+$) pic de base.

Oxalate de 3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,154 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,477 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,62 g de 3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-pyrazole dans 13 cm^3 de diméthylformamide. Après agitation pendant 1 heure à une température proche de 20°C, le milieu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'acétone et 170 mg d'acide oxalique en solution dans 2 cm^3 d'acétone. Le précipité est filtré sur verre fritté, lavé par de l'acétone, séché puis purifié sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 puis 90/ 10 en volumes). On obtient ainsi 0,716 g d'oxalate de 3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole sous

forme d'une poudre jaune. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,48 (m, 2H) ; 1,65 (m, 4H) ; de 2,86 à 3,00 (m étalé, 4H) ; 3,25 (m large, partiellement masqué, 2H) ; 4,30 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; 7,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H) ; de 7,32 à 7,54 (m, 5H) ; 8,09 (s, 1H). Spectre IR, KBr: 2948; 2536; 1724; 1641; 1595; 1532; 1498; 1451; 1363; 1173; 1008; 795 et 702 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=445 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 ($C_6H_{12}N^+$) pic de base.

3-Benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,1 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole et 5 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 40 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone (95/ 5 en volumes), on obtient ainsi 0,624 g de 3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide jaune. Spectre IR, KBr : 3193; 1599; 1503; 1438; 1362; 1238; 1023; 795; 731; 694 et 496 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=334 ($M^{+\cdot}$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

1-(Toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole, 1,32 g d'acide 5-bromo-thiophèn-2-yl boronique, 1,22 g de carbonate de potassium et 309 mg de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 20 cm^3 de toluène et de 5 cm^3 d'éthanol. Après purification par sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (10/90 en volumes), on obtient ainsi 0,85 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(5-bromo-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole sous forme d'une gomme orange. Spectre IR, CCl_4 : 1597; 1527; 1494; 1391; 1190; 1179; 1096; 1081; 695; 671; 595 et 540 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=489 (MH^+), m/z=263 ($HPPh_3^+$) pic de base.

Exemple 72

2-[1-(2-Pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl] benzamide

0,373 g d'oxalate de 4-(4-cyano-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole et 11 cm^3 de soude 0,1 N dans 20 cm^3 de dichlorométhane sont agités à une température proche de 20°C pendant 15 minutes. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 11 cm^3 de toluène. On ajoute 0,287 g de triméthylsilanolate de potassium et chauffe le milieu réactionnel au reflux du solvant pendant 6h30. Le mélange est refroidi à une température proche de 20°C, repris par 40 cm^3 d'acétate d'éthyle et 40 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée par de l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et une solution 2 N de méthanol ammoniacale (95/ 5 en volumes). On obtient 0,081 g de 2-[1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl] benzamide sous forme d'un solide blanc fondant à 168°C.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,33 à 1,55 (m, 6H) ; 2,40 (m, 4H) ; 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; de 7,23 à 7,45 (m, 4H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H) ; 7,75 (m large, 1H) ; 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Spectre IR, KBr: 3380; 3162; 2921; 1646; 1402; 954; 858; 754 et 633 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=299 (MH^+) pic de base.

Oxalate de 4-(4-cyano-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,098 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,305 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,2 g de 4-(4-cyano-phényl)-1H-pyrazole. On obtient ainsi 0,373 g d' oxalate de 4-(4-cyano-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 :

1,50 (m, 2H) ; 1,68 (m, 4H) ; 2,96 (m, 4H) ; 3,33 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,73 (m, 2H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H) ; 8,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Spectre IR, KBr: 2949; 2223; 1747; 1641; 1600; 1225; 1207; 990; 952; 764; 705 et 504 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=281 (MH^+) pic de base.

4-(4-Cyano-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,613 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-cyano-phényl)-1H-pyrazole et 3,8 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 30 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone (90/ 10 en volumes), on obtient ainsi 0,202 g de 4-(4-cyano-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 7,43 (m, 1H) ; de 7,69 à 7,80 (m, 2H) ; 7,88 (m, 1H) ; de 8,00 à 8,30 (m large, 2H) ; 13,3 (m large, 1H). Spectre IR, KBr : 3153; 2966; 2218; 1601; 1516; 1347; 1044; 949; 763; 656 et 501 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=169 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=142 [(M – CHN)$^+$], m/z=115 [(m/z=142 - CHN)$^+$].

1-(Toluène-4-sulfonyl)-4-(4-cyano-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 41 pour la préparation du 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole mais à partir de 0,943 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole, 0,43 g de 2-cyano-1-iodo benzène, 84 mg de tris(dibenzylidèneacétone)palladium et 77 mg de tris(trifuryl)phosphine dans 11 cm^3 de dioxane. Après purification sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20 puis 50/50 en volumes), on obtient ainsi 0,613 g de1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-cyano-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide pâteux jaune orangé. pectre RMN 1H (400MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 2,42 (s, 3H) ; de 7,50 à 7,58 (m, 3H) ; 7,78 (dt, J = 1, 5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,84 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,93 à 7,98 (m, 3H) ; 8,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H) ; 8,98

(d, J = 1,0 Hz, 1H). Sectre IR, KBr : 2225; 1382; 1192; 1176; 1091; 1051; 812; 761; 702; 679; 664; 593 et 541 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=323 ($M^{+\cdot}$), m/z=259 [$(M - SO_2)^{+\cdot}$], m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

1-(Toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 41 pour la préparation du 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole mais à partir de 1,5 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-iodo-1H-pyrazole, 2,65 cm^3 de 1,1,1,2,2,2-hexabutyl-distannane, 58 mg de diacétate de palladium et 136 mg de triphénylphosphine dans 20 cm^3 de DMF. Après 2 purifications sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) en éluant avec du cyclohexane puis un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/5 en volumes), on obtient ainsi 0,743 g de1-(toluène-4-sulfonyl)-4-tributylstannanyl-1H-pyrazole sous forme d'une huile incolore. Spectre IR, CH_2Cl_2 : 2959; 2925; 2873; 2854; 1378; 1175; 1064; 957; 673; 594 et 543 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=511 ($M^{+\cdot}$), m/z=455 [$(M - C_4H_8)^{+\cdot}$] pic de base, m/z=399 [$(m/z=455 - C_4H_8)^{+\cdot}$], m/z=343 [$(m/z=399 - C_4H_8)^{+\cdot}$], m/z=91 ($C_7H_7^+$).

Exemple 73

Chlorhydrate de 4-(2-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

Une solution agitée de 0,582 g d'oxalate de 4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole dans 12 cm^3 de dichlorométhane, sous atmosphère inerte, est refroidie à une température proche de –78°C. On ajoute 4,3 cm^3 de tribromure de bore et continue l'agitation 4 heures à une température proche de -70°C puis 15 heures à une température proche de 20°C. Le milieu réactionnel est repris par 10 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée puis lavée par une solution 1 N de soude jusqu'à pH 8-8,4 (papier Lyphan) et reprise par 20 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est précipité dans de l'oxyde de diisopropyle ; le précipité est purifié sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes) ; la gomme

obtenue est reprise par une solution 1 N d'oxyde de diéthyle chlorhydrique. On obtient 0,172 g de chlorhydrate de 4-(2-hydroxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre rose. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,30 à 1,82 (m étalé, 6H) ; de 2,38 à 3,62 (m très étalé, 6H) ; de 4,22 à 4,60 (m étalé, 2H) ; 6,82 (dt, J = 1, 5 et 8,0 Hz, 1H) ; 6,92 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,03 (dt, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,54 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,98 (s large, 1H) ; 8,23 (s large, 1H) ; de 9,05 à 9,45 (m très étalé, 1H) ; 9,76 (s large, 1H) .

spectre IR, KBr: 3144; 2938; 2539; 1560; 1461; 1351; 1282; 1238; 1111; 954; 856; 747 et 478 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=271 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 [$C_6H_{12}N^+$] pic de base.

Oxalate de 4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,22 mg d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,681 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,46 mg de 4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole. On obtient ainsi 0,582 g d' oxalate de 4-(2-méthoxy-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 pour 50 % du mélange : 1,50 (m, 2H) ; de 1,62 à 1,75 (m étalé, 4H) ; de 2,88 à 3,09 (m, 4H) ; 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,52 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,99 (t large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,10 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,23 (dt, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,63 (dd, J = 1,5 et 8,0 Hz, 1H) ; 8,01 (s large, 1H) ; 8,23 (s large, 1H) . Spectre IR, KBr : 2948; 2537; 1719; 1635; 1493; 1246; 1184; 1028; 952; 756; 721; 704 et 497 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=281 (MH^+) pic de base, m/z=148 ($M'H^+$).

4-(2-Méthoxy-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,08 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole et 7,3 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 58 cm^3 de tétrahydrofurane. Après purification sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un

mélange de dichlorométhane et du méthanol (90/ 10 en volumes), on obtient ainsi 0,463 g de 4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc cassé. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 3,89 (s, 3H) ; 6,97 (dt, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,06 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,21 (m, 1H) ; 7,63 (dd, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,85 à 8,20 (m très étalé, 2H) ; 12,9 (m large, 1H) . Spectre IR, KBr: 3156; 2936; 2832; 1569; 1488; 1466; 1263; 1247; 1148; 1027; 950; 753; 661 et 628 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=174 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=159 [$(M - CH_3)^+$], m/z=131 [$(m/z=159 - CO)^+$].

1-(Toluène-4-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,5 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-iodo-1H-pyrazole, 1,31 g d'acide 2-méthoxy-phényl boronique, 1,74 g de carbonate de potassium et 0,605 g de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 30 cm^3 de toluène et de 7,5 cm^3 d'éthanol. Après purification sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μm) en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20/80 en volumes), on obtient ainsi 1,081 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une gomme orange. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 2,41 (s, 3H) ; 3,92 (s, 3H) ; 7,01 (dt, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,13 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,73 (dd, J = 1,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,93 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,41 (s large, 1H) ; 8,72 (s large, 1H) . Spectre IR, KBr : 2835; 1497; 1372; 1177; 1097; 1039; 1023; 950; 753; 681; 598 et 550 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=328 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=264 [$(M - SO_2)^{+\cdot}$], m/z=173 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z=91 ($C_7H_7^+$).

Exemple 74

4-(1H—Indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1,22 g de 4-iodo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole, 1,93 g d'acide 1H-indol-5-yl boronique, 2,547 g de phosphate de tripotassium, 0,421 g de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 50 cm^3 de

diméthoxyéthane. Après purification par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm; hauteur 60 cm), en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 puis 90/10 en volumes), les fractions 18 à 30 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,23 g de 4-(1H-indol-5-yl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanchâtre. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,34 à 1,56 (m, 6H) ; 2,41 (m, 4H) ; 2,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,41 (m, 1H) ; de 7,27 à 7,40 (m, 3H) ; 7,71 (m, 1H) ; 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H) ; 8,06 (s large, 1H) ; 11,0 (m large, 1H) .

spectre IR, KBr : 2937; 1436; 1363; 1167; 1119; 994; 887; 792; 763; 614 et 430 cm^{-1}

spectre masse (IE) : m/z=294 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 ($C_6H_{12}N^+$) pic de base.

4-Iodo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 4,94 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 19 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 10 g de 4-iodo-pyrazole. Après agitation 16 heures à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est repris par 1000 cm^3 d'acétate d'éthyle et 1000 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 3 fois 1000 cm^3 d'eau et 500 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 6 cm; hauteur 60 cm), en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30/70 en volumes) puis de l'acétate d'éthyle. Les fractions 16 à 20 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 8,2 g de 4-iodo-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune claire. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,34 à 1,52 (m, 6H) ; 2,36 (m,

4H) ; 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,51 (s large, 1H) ; 7,92 (s large, 1H). Spectre masse (IC) : m/z=306 (MH^+) pic de base.

Exemple 75

Chlorydrate de 4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,63 g d' oxalate de 3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole, 4,8 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 4,8 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température proche de 100°C. Après refroidissement à une température proche de 20°C, le milieu réactionnel est repris par de l'éthanol, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans de l'oxyde de diisopropyle. On obtient 0,385 g de chlorydrate de 4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,40 (m, 1H) ; de 1,63 à 1,87 (m, 5H) ; 2,30 (s, 3H) ; de 2,82 à 3,02 (m étalé, 2H) ; de 3,27 à 3,53 (m, 4H) ; 4,38 (t large, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,15 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,54 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,98 (s, 1H) ; 10,05 (m très étalé, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H). Spectre IR, KBr: 2941; 2646; 1597; 1534; 1447; 1179; 1010; 818; 627 et 515 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=285 ($M^{+\cdot}$), m/z=98 ($C_6H_{12}N^+$) pic de base.

Oxalate de 3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 15 mais avec 0,123 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 0,38 g de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine et 0,39 g de 3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-pyrazole. On obtient ainsi 0,632 g d' oxalate de 3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl]-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR, KBr : 2931; 2639; 2543; 1719; 1618; 1580; 1519; 1452; 1279; 1180; 818; 721 et 500 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=376 (MH^+) pic de base.

3-Benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,8 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1H-pyrazole et 4 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 40 cm^3 de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 0,397 g de 3-benzyloxy-4-(4-méthyl-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre IR, KBr : 3187; 2980; 1586; 1498; 1450; 1380; 1233; 1043; 814; 737; 695 et 514 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=264 ($M^{+\cdot}$), m/z=186 [$(M - C_6H_6)^{+\cdot}$], m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

3-Benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-méthyl-phényl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-3-benzyloxy-4-iodo-1H-pyrazole, 0,898 g d'acide 4-méthyl-phényl boronique, 0,913 g de carbonate de potassium et 0,331 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans 13 cm^3 de toluène, 3 cm^3 d'éthanol et 3,3 cm^3 d'eau. On obtient ainsi 0,817 g de 3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-4-(4-méthyl-phényl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide cotonneux beige rosé. Spectre IR, KBr: 1589; 1485; 1377; 1191; 1179; 1098; 813; 702; 672; 580 et 538 cm^{-1}. Spectre masse (IE) : m/z=418 ($M^{+\cdot}$), m/z=263 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

Exemple 76

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 1 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-iodo-1H-pyrazole, 0,797 g d'acide 1H-indol-5-yl boronique, 1,026 g de carbonate de potassium, 0,463 g de dichloro-bis(triphénylphoshine)palladium dans 30 cm^3 de toluène, 6 cm^3 d'éthanol et 3 cm^3 d'eau. Après purification par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne d'alumine CBT1 en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 puis 90/10 puis 80/20 en volumes), les fractions 97 à 110 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est précipité dans un mélange de 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et 25 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient ainsi 0,18 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)--1H-pyrazole sous forme

d'une poudre jaune. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,34 (m, 1H) ; de 1,53 à 1,75 (m, 3H) ; 2,13 (m, 1H) ; de 2,67 à 2,81 (m, 3H) ; 3,02 (m, 1H) ;3,26 (m partiellement masqué, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 6,40 (m, 1H) ; de 7,29 à 7,41 (m, 3H) ; 7,75 (s large, 1H) ; 7,87 (s large, 1H) ; 8,22 (s large, 1H) ; 11,0 (m large, 1H) . Spectre IR, KBr : 3113; 2939; 1587; 1454; 1362; 1165; 1058; 976; 881; 792; 729; 619 et 435 cm^{-1}. Spectre masse (ES) : m/z=293 (MH^+) pic de base.

Les énantiomères sont séparés par HPLC sur chiralpak AD 20 µm avec comme éluant un mélange d'heptane, d'éthanol et de butylamine (40 / 60 / 0,2 en volumes). On obtient 2 énantiomères A et B qui sont purifiés selon le protocole suivant : l'énantiomère A est purifié par extraction avec de l'acétate d'éthyle puis solubilisé dans 100 ml d'eau. Le pH de la solution est ajusté à 10 avec de la soude 0,1 N. La phase organique est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée avec 2 x 50ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. La phase organique est contrôlée par HPLC en polarité de phase inversée sur colonne Thermo hypersil Hypurity C18 250*4.6*5µm ; éluant : gradient 95 / 5 : tampon acétate / acétonitrile pendant 50 minutes. On obtient 42,6 mg de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole, énantiomère A ($[\alpha]^{20}_D$ = -37,3° (solvant : diméthylsulfoxyde, concentration : 0,3)).

L'énantiomère B est purifié par extraction avec de l'acétate d'éthyle puis solubilisé dans 100 ml d'eau. Le pH de la solution est ajusté à 10 avec de la soude 0,1 N. La phase organique est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée avec 2 x 50ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. La phase organique est contrôlée par HPLC en polarité de phase inversée sur colonne Thermo hypersil Hypurity C18 250*4.6*5µm ; éluant: gradient 95 / 5 : tampon acétate / acétonitrile pendant 50 minutes. On obtient 56,3 mg de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-5-yl)-1H-pyrazole, énantiomère B ($[\alpha]^{20}_D$ = +36,2° (solvant : diméthylsulfoxyde, concentration : 0,42)).

1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-iodo-1H-pyrazole

On opère comme à l'exemple 5 mais avec 0,48 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 3,079 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique et 1,94 g de 4-iodo-pyrazole dans 30 cm^3 de diméthylformamide. Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne d'alumine CBT1, en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95/5 puis 90/10 en volumes). Les fractions 29 à 39 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). L'huile obtenue est à nouveau purifiée sur une colonne d'alumine CBT1, en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions 11 à 15 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,33 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-iodo-1H-pyrazole sous forme d'une huile qui cristallise. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,30 (m, 1H) ; 1,46 (m, 1H) ; 1,66 (m, 2H) ; 2,05 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,78 (m, 4H) ; 2,91 (m, 1H) ; 3,21 (m partiellement masqué, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 7,58 (s large, 1H) ; 8,06 (s large, 1H) . Spectre masse (IE) : m/z=303 ($M^{+\cdot}$), m/z=220 [(M - $C_5H_9N)^{+\cdot}$], m/z=109 ($C_7H_{11}N^{+\cdot}$), m/z=97 ($C_6H_{11}N^{+\cdot}$) pic de base.

Exemple 77

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol, isomère A

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,13 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, isomère A, 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 15 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 22 heures à une température proche de 100°C puis refroidi à une température proche de 20°C ; le milieu réactionnel est concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa) puis repris par 2 fois 20 cm^3 d'éthanol et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est précipité dans 20 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient 80 mg de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol, isomère A sous forme d'une poudre grisâtre. Spectre RMN 1H

(300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,62 à 1,98 (m, 4H) ; 2,36 (m, 1H) ; de 3,07 à 3,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 7,03 (m, 2H) ; 8,10 (s large, 1H) ; 10,75 (m large, 1H) . Spectre IR, KBr: 1602; 1536; 1459; 1164; 1005; 795 et 502 cm^{-1}

Spectre de masse (ES) : m/z=310 (MH^+) pic de base. $[\alpha]_D$ = -14° (solvant : MeOH, concentration : 0,1266).

Exemple 78

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol, isomère B

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,13 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, isomère B, 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et 10 cm^3 d'éthanol. Le mélange est chauffé pendant 16 heures à une température proche de 100°C puis refroidi à une température proche de 20°C ; le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa) puis repris par 2 fois 20 cm^3 de toluène et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) ; le résidu est repris par 3 fois 20 cm^3 d'éthanol et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu ainsi obtenu est précipité dans 20 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient 100 mg de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazol-3-ol, isomère B sous forme d'une poudre grisâtre. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,62 à 2,00 (m, 4H) ; 2,38 (m, 1H) ; de 3,05 à 3,53 (m, 4H) ; 3,73 (m, 2H) ; 4,63 (m, 1H) ; 7,03 (m, 2H) ; 8,11 (s large, 1H) ; 10,75 (m large, 1H) . Spectre IR, KBr: 1601; 1536; 1457; 1163; 1004; 794 et 502 cm^{-1}. Spectre masse (IC) : m/z=310 (MH^+) pic de base. $[\alpha]_D$ = -18° (solvant : MeOH, concentration : 0,2168).

1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, isomères A et B

On opère comme à l'exemple 5 mais avec 0,495 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline), 3,178 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique et 1,94 g de 3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-pyrazole dans 70 cm^3 de diméthylformamide. Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3 cm; hauteur 50 cm), en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 puis 90/10 puis 80/20 en volumes). Les fractions 52 à 74 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). L'huile obtenue est à nouveau purifiée sur une colonne d'alumine CBT1, en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10 en volumes). Les fractions 22, 32 et 40 à 50 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). On obtient ainsi 0,5 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile verte qui cristallise pour laquelle les 2 énantiomères sont séparés par HPLC. Spectre masse (IE) : m/z=399 ($M^{+\cdot}$), m/z=308 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z=110 ($C_7H_{12}N^+$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

A partir de 0,45 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, les énantiomères sont séparés par HPLC sur chiralpak AD 20 µm en éluant avec un mélange de 70% heptane / 15% éthanol / 15% méthanol / 0,1% triéthylamine. On obtient 138 mg de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, isomère A ($[\alpha]_D$ = +28,2° (solvant : MeOH, concentration : 0,5)) et 129 mg de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-benzyloxy-4-(5-chloro-thiophèn-2-yl)-1H-pyrazole, isomère B ($[\alpha]_D$ = -24,6° (solvant : MeOH, concentration : 0,5)). Spectre masse (IE) : m/z=399 ($M^{+\cdot}$), m/z=308 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z=110 ($C_7H_{12}N^+$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

Exemple 79

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution de 0,8 g de 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1,8 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N, agitée 30 minutes à température ambiante puis concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). La suspension du résidu obtenu et de 114 mg de palladium sur charbon à 10% dans 20 cm^3 d'éthanol est agitée en autoclave sous une pression d'hydrogène de 100 kPa, à une température de 20°C pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite® et concentré à sec sous pression réduite (3 kPa), pour donner un résidu pâteux, qui est recouvert par 40 cm^3 d'acétone et trituré jusqu'à cristallisation complète. Après filtration du solide apparu et séchage sous vide (70 Pa) à une température de 60°C, on obtient 0,6 g de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol, sous forme de cristaux beiges fondant à une température supérieure à 260°C. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,55 (m, 1H) ; de 1,71 à 1,95 (m, 5H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 3,12 à 3,35 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 4,27 (dd, J = 7,5 et 14,0 Hz, 1H) ; 4,42 (dd, J = 7,5 et 14,0 Hz, 1H) ; 7,12 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,63 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,01 (s, 1H) ; 9,80 (m étalé, 1H) ; 10,45 (m large, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z=283 ($M^{+\cdot}$), m/z=201 [(M - $C_5H_8N)^{+}$], m/z=173 [(M - $C_7H_{12}N)^{+}$], m/z=124 ($C_8H_{14}N^+$) pic de base, m/z=82 ($C_5H_8N^+$), m/z=36 ($HCl^{+\cdot}$).

Le 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 0,95 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 182 mg d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute progressivement la solution de 1,25 g de méthanesulfonate de 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyle dans 20 cm^3 de diméthylformamide anhydre, puis chauffe pendant 24 heures à une température voisine de 110°C. Le mélange est refroidi à température ambiante, puis est additionné lentement de 10 cm^3 d'eau et

enfin concentré au rotavapor. Le résidu obtenu est additionné de 25 cm^3 d'eau et extrait par 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 25 cm^3 d'eau, puis filtrée sur filtre séparateur de phase (Whatman®, référence : 2200 185) et concentrée à sec sous pression réduite (3kPa). Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur alumine, en éluant par du dichlorométhane. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,8 g de 2-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile qui concrétise lentement en solide amorphe. Spectre de masse (IE) : m/z=373 ($M^{+\cdot}$), m/z=282 [(M - C_7H_7)$^+$], m/z=124 ($C_8H_{14}N^+$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base, m/z=82 ($C_5H_8N^+$).

Le méthanesulfonate de 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyle peut être obtenu de la manière suivante :

A la solution de 1 g de (1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-méthanol dans 40 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, à une température voisine de 0°C et sous atmosphère d'argon, 0,69 cm^3 de pyridine puis goutte à goutte 0,66 cm^3 de chlorure de méthanesulfonyle. La suspension est agitée 20 minutes vers 0°C puis 18 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite additionné de 15 cm^3 d'une solution saturée de carbonate de potassium et extrait par 3 fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (3kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur alumine, en éluant par de l'acétate d'éthyle. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,1 g de méthanesulfonate de 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylméthyle sous forme d'une huile incolore. Spectre de masse (IE) : m/z=219 ($M^{+\cdot}$), m/z=140 [(M - SO_2CH_3)$^+$], m/z=124 ($C_8H_{14}N^+$) pic de base.

Le (1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-méthanol peut être obtenu selon la méthode décrite dans le brevet DE 1938546.

Exemple 80

Chlorhydrate de 3-[4-(3,5-difluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane :

A une solution de 0,65 g de 4-(3,5-difluoro-phényl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de diméthylformamide anhydre on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 0,173 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline). Après 0,75 heure d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute goutte à goutte la solution de 1,17 g de 3-[(méthanesulfonyl)oxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 10 cm^3 de diméthylformamide anhydre, puis chauffe pendant 20 heures à une température voisine de 110°C. Le mélange est refroidi à température ambiante, puis est additionné lentement de 5 cm^3 d'eau et concentré sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est repris par 20 cm^3 d'eau et extrait avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 4 fois 20 cm^3 d'eau, puis séchée, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur alumine en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes). Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient une huile, qui est dissoute dans 35 cm^3 d'acétone et additionnée de 20 cm^3 d'éther chlorhydrique 1 M. Après 1 heure d'agitation à température ambiante le solide apparu est isolé par filtration et séché sous vide (70kPa) à une température de 40°C. On obtient ainsi 0,44 g de chlorhydrate de 3-[4-(3,5-difluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme de cristaux blancs hygroscopiques. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) : 1,71 (m, 2H) ; 2,00 (m, 2H) ; 2,42 (m, 1H) ; de 3,20 à 3,48 (m, 4H) ; de 3,75 à 3,95 (m, 2H) ; 4,90 (m, 1H) ; 7,05 (tt, J = 2,5 et 9,5 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 8,17 (s large, 1H) ; 8,60 (s large, 1H) ; 10,6 (m étalé, 1H). Spectre de masse (IE) : m/z=289 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=206 [$(M - C_5H_9N)^{+\cdot}$], m/z=109 ($C_7H_{11}N^{+\cdot}$), m/z=36 ($HCl^{+\cdot}$).

Le 4-(3,5-difluoro-phényl)-1H-pyrazole peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 2,1 g de 4-(3,5-difluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 70 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute, à température ambiante, 15,7

cm^3 d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane 1 M. Le mélange est chauffé au reflux pendant 4,5 heures, puis refroidi à température ambiante et concentré à sec sous pression réduite (3kPa). Le résidu est additionné de 50 cm^3 d'eau et extrait par 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 50 cm^3 d'eau puis par 25 cm^3 de saumure et enfin séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est trituré dans 40 cm^3 de dichlorométhane, puis isolé par filtration sous vide. On obtient ainsi 0,65 g de 4-(3,5-difluoro-phényl)-1H-pyrazole sous forme de cristaux blancs fondant vers 185°C. Spectre de masse (IE) : m/z=180 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=153 [(M - HCN)$^+$], m/z=126 [(m/z=153 - HCN)$^{+\cdot}$].

Le 4-(3,5-difluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A la solution de 3,5 g de 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 100 cm^3 de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, 6,31 g d'acide 3,5-difluoro-phényl-boronique. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C et on ajoute alors 8,5 g de phosphate de potassium tribasique finement broyé et 0,91 g de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, puis maintient le chauffage au reflux pendant 3,5 heures. Le mélange est refroidi à température ambiante, filtré sur Celite®, que l'on lave ensuite avec 500 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 5 fois 100 cm^3 d'eau puis par 2 fois 100 cm^3 de saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (3 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du cyclohexane puis du dichlorométhane. Après concentration des fractions sous pression réduite on obtient 2,2 g de 4-(3,5-difluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'une poudre blanche. Spectre de masse (IE) : m/z=334 ($M^{+\cdot}$), m/z=270 [(M - SO_2)$^{+\cdot}$], m/z=155 ($C_7H_7SO_2^+$), m/z=91 ($C_7H_7^+$) pic de base.

Exemple 81

Chlorhydrate de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 930 mg de 1-[2-(4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans 15 cm^3 d'éthanol est additionnée de 8 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 790 mg de chlorhydrate de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide jaune pâle. Spectre de masse (CI) : 328(+)=(M+H)(+); présence 36(+)/38(+)=HCl(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,42 (m, 1H) ; de 1,65 à 1,89 (m, 5H) ; 2,95 (m, 2H) ; de 3,38 à 3,54 (m, 4H) ; 4,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; de 7,23 à 7,38 (m, 2H) ; 7,50 (s, 1H) ; 7,78 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,90 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,07 (s, 1H) ; de 10,05 à 10,2 (m très étalé, 1H) ; 10,9 (m large, 1H).

La 1-[2-(4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 225 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 30 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, sont ajoutés par portion 860 mg de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1H-pyrazole. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 1 h à une température voisine de 20°C, puis il est additionné par portion de 725 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-

flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 930 mg de 1-[2-(4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,34 à 1,54 (m, 6H) ; 2,40 (m, 4H) ; 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; de 7,23 à 7,48 (m, 6H) ; 7,56 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,73 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,90 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (s, 1H) .

Le 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 1,4 g de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 7,6 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile jaune pâle obtenue (0,98 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 860 mg de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3173; 2950; 1586; 1530; 1501; 1445; 1363; 1304; 1215; 1166; 1022; 818; 745; 736; 727; 693 et 564 cm^{-1}.

Le 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 40 cm^3 de toluène additionnés de 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2,4 g d'acide 2-benzothiènyl boronique, 6,6 cm^3 d'une

solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N et 660 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 5 h de chauffage au reflux du solvant et 16 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (3,8 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le solide crème résultant est trituré dans de l'éther diisopropylique. On obtient, après filtration, 1,4 g de 4-benzo[b]thiophèn-2-yl-3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 460(+)=M(+) ; 305(+)=M(+)-Ts.

Exemple 82

Chlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 640 mg de 1-[2-(3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 6 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 470 mg de chlorhydrate de 1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-4-thiophén-3-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (CI) : 278(+)=(M+H)(+) ; presence 36(+)/38(+)=HCl(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,40 (m, 1H) ; de 1,64 à 1,88 (m, 5H) ; 2,93 (m, 2H) ; de 3,35 à 3,52 (m, 4H) ; 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,35 (dd, J = 1,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 7,49 (dd, J = 1,0 et 3,0 Hz, 1H) ; 7,55 (dd, J = 3,0 et

5,0 Hz, 1H) ; 7,94 (s, 1H) ; de 9,85 à 10,05 (m très étalé, 1H) ; 10,4 (m large, 1H).

La 1-[2-(3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une suspension de 200 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 30 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, sont ajoutés par portion 650 mg de 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazole. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné par portion de 654 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 640 mg de 1-[2-(3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipéridine sous forme d'une huile jaune. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,32 à 1,54 (m, 6H) ; 2,38 (m, 4H) ; 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; de 7,30 à 7,55 (m, 8H) ; 7,98 (s, 1H) .

Le 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 1,35 g de 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 8,5 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est

additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par trois fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu (0,96 g) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 650 mg de 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1H-pyrazole sous la forme d'un solide crème. Spectre de masse (EI) : 256(+)=M(+) ; 91(+)=C7H7(+).

Le 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 40 cm^3 de toluène additionnés de 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1,7 g d'acide 3-thiènyl boronique, 6,6 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N et 660 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 5 h de chauffage au reflux du solvant et 16 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide résultant est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré et cristallisé dans 10 cm^3 d'éthanol. On obtient ainsi 1,35 g de 3-benzyloxy-4-thiophèn-3-yl-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide beige. Spectre de masse (EI) : 410(+)=M(+) ; 255(+)=M(+)-Ts.

Exemple 83

Chlorhydrate de 4-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

Une solution de 442 mg de 4-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 4 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 25 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 52 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (10 bars). Après 8 h d'agitation à 22°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, le filtrat est évaporé et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le solide résultant est filtré, séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 118 mg de chlorhydrate de 4-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous la forme d'un solide crème. Spectre de masse (CI) : 315(+)=(M+H)(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,41 (m, 1H) ; de 1,64 à 1,89 (m, 5H) ; 2,94 (m, 2H) ; de 3,25 à 3,53 (m, 4H) ; 4,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,23 (m étalé, 1H) ; 7,73 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,83 à 7,91 (m, 3H) ; 8,14 (s, 1H) ; de 9,80 à 9,95 (m très étalé, 1H) ; 10,65 (s large, 1H).

Le 4-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 144 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 30 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, sont ajoutés par portion 527 mg de 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné par portion de 465 mg de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide résultant est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré et cristallisé dans de l'acétone. On obtient ainsi 445 mg de 4-[3-benzyloxy-1-

(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,32 à 1,54 (m, 6H) ; 2,39 (m, 4H) ; 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,33 (s, 2H) ; 7,24 (m étalé, 1H) ; de 7,32 à 7,46 (m, 3H) ; 7,52 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,70 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,81 à 7,88 (m, 3H) ; 8,17 (s, 1H) .

Le 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 1,1 g de 4-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 6,5 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace. Après filtration puis sèchage des cristaux résultants sous vide (2,7 kPa), on obtient 527 mg de 4-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc. Spectre IR (KBr) : 3403; 3176; 1667; 1611; 1576; 1553; 1517; 1485; 1393; 1379; 1226; 1040; 1027 et 739 cm^{-1}.

Le 4-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 40 cm^3 de toluène additionnés de 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2,72 g d'acide 4-aminocarbonylphényl boronique, 8,3 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N et 830 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile jaune obtenue (3,7 g) est purifiée

par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (50 / 50 puis 20 / 80 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,1 g de 4-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 447(+)=M(+) ; 91(+)=C7H7(+).

Exemple 84

Chlorhydrate de 3-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide

Une solution de 690 mg de 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 4 cm^3 d'éther diéthylique chlorhydrique 3 N. Après 45 min d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 25 cm^3 d'éthanol . La solution obtenue est introduite dans un autoclave, et elle est additionnée de 80 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis elle est placée sous hydrogène (10 bars). Après 8 h d'agitation à 22°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel, le filtrat est évaporé et le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le solide résultant est filtré, séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 528 mg de chlorhydrate de 3-[3-hydroxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous la forme d'un solide jaune pâle. Spectre de masse (CI) : 315(+)=(M+H)(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,40 (m, 1H) ; de 1,65 à 1,88 (m, 5H) ; 2,94 (m, 2H) ; de 3,41 à 3,54 (m, 4H) ; 4,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,33 (m étalé, 1H) ; 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,64 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,82 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,94 (m étalé, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,14 (s large, 1H) ; de 9,90 à 10,05 (m très étalé, 1H) ; 10,55 (s large, 1H).

Le 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 315 mg d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 30 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, sont ajoutés par portion 1,16 g de 3-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide. Après 30 min de chauffage à 50°C, le mélange est agité 30 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné par portion de 1 g de chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-pipéridine. Le milieu réactionnel est agité 15 h à une température voisine de 20°C, puis il est jeté dans 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile jaune (1,6 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane puis dichlorométhane / méthanol (98 / 2, 95 / 5 puis 90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 700 mg de 3-[3-benzyloxy-1-(2-pipéridin-1-yl-éthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,33 à 1,54 (m, 6H) ; 2,40 (m, 4H) ; 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 5,33 (s, 2H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,53 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,63 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,80 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,92 (m étalé, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,15 (s large, 1H) .

Le 3-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,1 g de 3-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 11,8 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le

résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 1,16 g de 3-(3-benzyloxy-1H-pyrazol-4-yl)-benzamide sous forme d'un solide crème. Spectre IR (KBr) : 3332; 3196; 2975; 1682; 1606; 1581; 1572; 1505; 1447; 1389; 1280; 1232; 1049; 732; 695; 672 et 637 cm^{-1}.

Le 3-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,5 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 40 cm^3 de toluène additionnés de 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 2,72 g d'acide 3-aminocarbonylphényl boronique, 8,3 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N et 830 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace. Après filtration puis sèchage des cristaux résultants sous vide (2,7 kPa), on obtient 2,1 g de 3-[3-benzyloxy-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamide sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 447(+)=M(+) ; 91(+)=C7H7(+).

Exemple 85

Chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 1,44 g de (+)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 1,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 1,2 g de chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 269(+)=M(+); présence 36(+)/38(+)=HCl(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,69 à 2,04 (m, 4H) ; 2,43 (m, 1H) ; de 3,22 à

3,47 (m, 4H) ; de 3,72 à 3,85 (m, 2H) ; 4,67 (m, 1H) ; 7,15 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 10,2 (m étalé, 1H) ; 10,4 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -17.4 +/- 0.6° (*c* 0.5, MeOH).

Le (+)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane et le (-)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peuvent être préparés de la manière suivante : Une solution éthanolique contenant 1,5 g de 3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane est introduite sur une colonne de 6 cm de diamètre contenant 800 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange de 10% éthanol, 10% de méthanol, 0.1% de triéthylamine et de 80% d'heptane. Le débit de la phase mobile étant de 90 ml/min. L'énantiomère dextrogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,66 g d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 :1,30 (m, 1H) ; de 1,50 à 1,71 (m, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,79 (m, 3H) ; 2,99 (m, 1H) ; de 3,15 à 3,42 (m, 2H) ; 4,27 (m, 1H) ; 5,33 (s, 2H) ; 7,15 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,69 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H) . $[\alpha]^{20}_D$ = +27.0 +/- 0.8° (*c* 0.5, MeOH). La solution contenant l'énantiomère lévogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,65 g d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,31 (m, 1H) ; de 1,50 à 1,72 (m, 3H) ; 2,09 (m, 1H) ; de 2,66 à 2,80 (m, 3H) ; 2,99 (m, 1H) ; de 3,16 à 3,43 (m, 2H) ; 4,29 (m, 1H) ; 5,34 (s, 2H) ; 7,14 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,70 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -27.0 +/- 0.8° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 86

Chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 1,44 g de (-)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 20 cm^3 d'éthanol est additionnée de 15 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 1,2 g de chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phényl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre de masse (EI) : 269(+)=M(+) ;presence 36(+)/38(+)=HCl(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,70 à 2,03 (m, 4H) ; 2,43 (m, 1H) ; de 3,22 à 3,47 (m, 4H) ; de 3,72 à 3,86 (m, 2H) ; 4,68 (m, 1H) ; 7,15 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,67 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,19 (s, 1H) ; 10,2 (m étalé, 1H) ; de 10,3 à 10,5 (m très étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +13.7 +/- 0.6° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 87

Chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

Une solution sous agitation de 825 mg de (-)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 700 mg de chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 283(+)=M(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,66 à 1,93 (m, 4H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,52 (m masqué, 1H) ; 2,94 (m, 1H) ; de

3,12 à 3,40 (m, 5H) ; de 3,98 à 4,12 (m, 2H) ; 7,13 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,99 (s, 1H) ; 10,1 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = -36.8 +/- 0.8° (*c* 0.5, MeOH).

Le (-)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane et le (+)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peuvent être préparés de la manière suivante :

A une suspension de 1,9 g d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) dans 50 cm^3 de diméthylformamide on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à une température voisine de 20°C, une solution de 5 g de 3-benzyloxy-4-phényl-pyrazole dans 30 cm^3 de diméthylformamide. Après 1 h d'agitation à une température voisine de 50°C on ajoute par petites portions 5,8 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, puis chauffe pendant 15 heures à une température voisine de 90°C. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C puis il est jeté dans 400 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois de l'eau et de la saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (10 / 90 en volumes), acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,7 g d'une huile jaune pâle. Une solution éthanolique de cette huile est introduite sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiracel OD™ . L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange de 50% éthanol, 0.1% de triéthylamine et de 50% d'heptane. Le débit de la phase mobile étant de 120 ml/min. L'énantiomère lévogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,82 g d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,24 à 1,59 (m, 4H) ; 1,78 (m, 1H) ; 2,14 (m, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; de 2,59 à 2,90 (m, 5H) ; 3,89

(d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 7,14 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,09 (s, 1H) . $[\alpha]^{20}_D$ = -37.8 +/- 0.8° (*c* 0.5, MeOH). La solution contenant l'énantiomère dextrogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,74 g d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,24 à 1,60 (m, 4H) ; 1,78 (m, 1H) ; 2,14 (m, 1H) ; 2,36 (m, 1H) ; de 2,60 à 2,90 (m, 5H) ; 4,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 7,14 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 5H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,09 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -39.1 +/- 0.9° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 88 Chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol

Une solution sous agitation de 740 mg de (+)-3-(3-benzyloxy-4-phényl-pyrazol-1-ylméthyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, puis 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans de l'éther diisopropylique. Le précipité formé est filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 600 mg de chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-phényl-1H-pyrazol-1-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 283(+)=M(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,67 à 1,94 (m, 4H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,52 (m masqué, 1H) ; 2,94 (m, 1H) ; de 3,12 à 3,40 (m, 5H) ; de 3,99 à 4,12 (m, 2H) ; 7,13 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,99 (s, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H) . $[\alpha]^{20}_D$ = +36.5 +/- 0.8° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 89

Chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 430 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane-borane dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 15 h au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'eau. La solution résultante est amenée à pH voisin de 8 avec de la soude 1 N et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide résiduel est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 137 mg de chlorhydrate de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 317(+)/...=M(+)/...(1 Cl). Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,30 à 1,61 (m, 4H) ; 1,78 (m, 1H) ; 2,15 (m, 1H) ; 2,38 (m, 1H) ; de 2,66 à 2,81 (m, 4H) ; 2,88 (m, 1H) ; 3,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,37 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,67 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,00 (s, 1H) ; de 10,35 à 10, 5 (m très étalé, 1H).

Le 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane-borane peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 3 g de 3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole et de 3 g de tert-butylate de potassium dans 30 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte et sous agitation, est chauffée 30 min à 50°C puis elle est additionnée de 3,1 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane. Après 15 h de chauffage au reflux, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile beige (5,3 g) obtenue est purifiée par chromatographie-flash sur

alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (20 / 80 en volumes), acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un solide qui est dissous dans 10 cm^3 de tétrahydrofurane sous atmosphère inerte. La solution, sous agitation et refroidie à -60°C, est additionnée de 3 cm^3 d'une solution 1 N de borane de dans le tétrahydrofurane. Après 2,5 h de réaction à -60°C, on ajoute 15 cm^3 d'eau au milieu réactionnel, laisse remonter la température du mélange à une température voisine de 20°C et extrait la solution avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile (1 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, acétate d'éthyle / méthanol (90 / 10 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 430 mg de 3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane-borane sous la forme d'une huile utilisée sans autre purification pour la suite de la synthèse.

Exemple 90

Chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 690 mg de (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, le mileu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 580 mg de chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre de masse (EI) : 303(+)/...=M(+)/... (1 Cl). Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,68 à 2,03 (m,

4H) ; 2,42 (m, 1H) ; de 3,20 à 3,55 (m, 4H) ; 3,78 (m, 2H) ; 4,66 (m, 1H) ; 7,41 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,71 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,25 (s, 1H) ; 10,35 (m étalé, 1H) ; 10,65 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -19.4 +/- 0.7° (*c* 0.5, MeOH).

Le (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane et le (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peuvent être préparés de la manière suivante :

Une solution éthanolique contenant 0,29 g de (+/-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane est introduite sur colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange d'heptane, d'éthanol, de méthanol et de triéthylamine (80 / 10 / 10 / 0,1) en volumes), le débit de la phase mobile étant de 120 ml / min. L'énantiomère dextrogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 0,69 g de (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'huile.

Spectre de masse (EI) : 393(+)/...=M(+)/...(1Cl) ; 91(+)=C7H7(+). $[\alpha]^{20}_D$ = +25,4 +/- 0,8° (*c* 0.5, MeOH). La solution contenant l'énantiomère lévogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 0,69 g de (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'huile.

Spectre de masse (EI) : 393(+)/...=M(+)/...(1 Cl) ; 91(+)=C7H7(+). Pouvoir rotatoir : $[\alpha]^{20}_D$ = -26,2 +/- 0,8° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 91

Chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 690 mg de (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 10 cm^3 d'éthanol est additionnée de 7

cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, le mileu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 580 mg de chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide beige. Spectre de masse (EI) : 303(+)/...=M(+)/...(1 Cl). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,67 à 2,02 (m, 4H) ; 2,42 (m, 1H) ; de 3,22 à 3,50 (m, 4H) ; 3,79 (m, 2H) ; 4,66 (m, 1H) ; 7,41 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,71 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,25 (s, 1H) ; de 10,2 à 10,3 (m très étalé, 1H) ; 10,65 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +17.7 +/- 0.6° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 92

Chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 135 mg de (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, le mileu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 91 mg de chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 287(+)=M(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,66 à 2,03 (m, 4H) ; 2,42 (m, 1H) ; de 3,20 à 3,49 (m, 4H) ; 3,79 (m, 2H) ; 4,66 (m, 1H) ; 7,19 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,71 (dd large, J = 6,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,17 (s, 1H) ; 10,15 (m étalé, 1H) ; 10,5 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -14.9 +/- 0.7° (*c* 0.5, MeOH).

Le (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane et le (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peuvent être préparés de la manière suivante :

Une solution de 2 g de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazole et de 1 g de tert-butylate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte, est agitée 1,5 h à une température voisine de 20°C puis elle est additionnée d'une solution de 2,3 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 25 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (2,3 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (98 / 2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile orangée (1,5 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol (98 / 2, 95 / 5 puis 90 / 10 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit une huile orange (500 mg) qui est à nouveau purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (10 / 90 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 290 mg de (R,S)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous la forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,28 (m, 1H) ; de 1,49 à 1,71 (m, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,79 (m, 3H) ; 2,98 (m, 1H) ; de 3,14 à 3,44 (m, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 5,33 (m, 2H) ; 7,18 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 3H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,71 (dd large, J = 6,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H).

Une solution éthanolique contenant 0,29 g de (+/-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane est introduite sur colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange d'heptane, d'éthanol, de méthanol et de triéthylamine (80 / 10 / 10 / 0,1) en volumes), le débit de la phase mobile étant de 120 ml / min. L'énantiomère dextrogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,135 g de (+)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,30 (m, 1H) ; de 1,50 à 1,71 (m, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 2,64 à 2,80 (m, 3H) ; 2,99 (m, 1H) ; de 3,16 à 3,43 (m, 2H) ; 4,26 (m, 1H) ; 5,33 (m, 2H) ; 7,17 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 3H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,71 (dd large, J = 6,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = +21,5 +/- 0,5° (*c* 0.5, MeOH). La solution contenant l'énantiomère lévogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 0,137 g de (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane d'huile.

Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,30 (m, 1H) ; de 1,49 à 1,71 (m, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,80 (m, 3H) ; 2,98 (m, 1H) ; de 3,15 à 3,42 (m, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 5,33 (m, 2H) ; 7,18 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,44 (m, 3H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,71 (dd large, J = 6,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = -20,2 +/- 0,6° (*c* 0.5, MeOH).

Le 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 3,5 g de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 20 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 15 h de chauffage au reflux du solvant,

le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu (2,3 g) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 2 g de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 268(+)=M(+).

Le 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 4,8 g de 3-benzyloxy-4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 40 cm^3 de toluène additionnés de 10 cm^3 d'éthanol, on ajoute 4,5 g d'acide 4-fluoro-phényl boronique, 15 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 1,6 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 5 h de chauffage à 100°C et 16 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par trois fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu (9 g) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 3,5 g de 3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide jaune. Spectre de masse (EI) : 422(+)=M(+) ; 267(+)=422(+)-Ts ; 91(+)=C7H7(+).

Exemple 93

Chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol

Une solution sous agitation de 137 mg de (-)-3-[3-benzyloxy-4-(4-fluoro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 5 cm^3 d'éthanol est additionnée de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 7 h au reflux du solvant, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'oxyde de diisopropyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 99 mg de chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(4-fluoro-phényl)-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 287(+)=M(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,69 à 2,03 (m, 4H) ; 2,41 (m, 1H) ; de 3,19 à 3,50 (m, 4H) ; 3,79 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 7,19 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,71 (dd large, J = 6,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,17 (s, 1H) ; de 10,1 à 10,3 (m très étalé, 1H) ; 10,5 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +15.3 +/- 0.6° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 94

Chlorhydrate de 3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

Une solution de 600 mg de 4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole et de 420 mg de tert-butylate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte, est agitée 2 h à une température voisine de 20°C puis elle est additionnée d'une solution de 1,1 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (1 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile orangée (840 mg) qui est purifiée par chromatographie-flash sur

silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, acétate d'éthyle / méthanol (80 / 20 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit un solide crème (250mg) qui est dissous dans de l'acétate d'éthyle. La solution est additionnée de 0,85 cm^3 d'éther chlorhydrique 1 N puis elle est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique et le solide résultant est filtré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 239 mg de chlorhydrate de 3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous la forme d'un solide crème. Spectre de masse (EI) : 287(+)/..=M(+)/...(1 Cl) ; 36(+)/38(+)=HCl(+)=Salification via HCl. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,71 (m, 2H) ; 1,98 (m, 2H) ; 2,41 (m, 1H) ; de 3,20 à 3,46 (m, 4H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,92 (m, 1H) ; 4,89 (m, 1H) ; 7,44 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,46 (s, 1H) ; de 10,05 à 10,35 (m très étalé, 1H).

Le 4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,8 g de 4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 21 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 8 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu (2,1 g) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (50 / 50 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,2 g de 4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (IE) : m/z=178 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=151 [(M - HCN)$^+$], m/z=116 [(m/z=151 - Cl)$^+$], m/z=89 [(m/z=116 - HCN)$^+$].

Le 4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)--1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 5 g de 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 60 cm^3 de toluène additionnés de 15 cm^3 d'éthanol, on ajoute 6,1 g d'acide 4-chloro-phényl boronique, 20 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 2,1 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage à 100°C et 16 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue (10,7 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), le solide résultant est trituré dans de l'éther diisopropylique. On obtient, après filtration et séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 2,8 g de 4-(4-chloro-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous forme d'un solide orangé. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 2,41 (s, 3H) ; de 7,44 à 7,53 (m, 4H) ; 7,80 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,92 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,42 (s, 1H) ; 9,04 (s, 1H) .

Exemple 95

Chlorhydrate de 3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

A une suspension de 345 mg d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) dans 15 cm^3 de diméthylformamide on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à une température voisine de 20°C, une solution de 640 mg de 4-(4-chloro-phényl)-1H-pyrazole dans 25 cm^3 de diméthylformamide. Après 45 min d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute par petites portions

1,4 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane puis chauffe pendant 15 heures à une température voisine de 100°C. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec deux fois de l'eau et de la saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (1,3 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (99 / 1 puis 97 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile (520 mg) qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol ammoniacal 7 N (97 / 3 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit une huile jaune pâle (330 mg) qui est dissoute dans de l'acétate d'éthyle. La solution est additionnée de 0,985 cm^3 d'éther chlorhydrique 1 N puis elle est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est trituré dans de l'éther diisopropylique et le solide résultant est filtré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 353 mg de chlorhydrate de 3-[4-(4-chloro-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 301(+)/...=M(+)/...(1Cl). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,65 à 2,13 (m, 5H) ; 2,58 (m, 1H) ; 2,93 (m, 1H) ; de 3,09 à 3,63 (m, 5H) ; de 4,22 à 4,34 (m, 2H) ; 7,42 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,62 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,28 (s, 1H) ; de 9,90 à 10,2 (m très étalé, 1H).

Exemple 96

3-[4-(3-Chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

A une suspension de 530 mg d'hydrure de sodium (à 75% en masse dans l'huile de vaseline) dans 15 cm^3 de diméthylformamide on ajoute progressivement, sous atmosphère d'argon et à une température voisine de 20°C, une solution de 1,1 g de 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole dans 25 cm^3 de diméthylformamide.

Après 1 h d'agitation à une température voisine de 50°C, on ajoute par petites portions 2,07 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane puis chauffe pendant 15 heures à une température voisine de 100°C. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C puis il est jeté dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec deux fois de l'eau et de la saumure, puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (1,8 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (98 / 2 puis 95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile (550 mg) qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol ammoniacal 7 N (98 / 2 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit une huile jaune pâle (400 mg) qui est à nouveau purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa) on obtient 140 mg de 3-[4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (CI) : 332(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Cl) ; 349(+)=(M+NH4)(+)/.... Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,28 à 1,57 (m, 4H) ; 1,77 (m, 1H) ; 2,15 (m, 1H) ; 2,36 (m, 1H) ; de 2,58 à 2,88 (m, 5H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,50 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,08 (s, 1H).

Le 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 5,2 g de 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 35 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-

ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 6 h de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est additionné d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide orangé obtenu (5,1 g) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (50 / 50 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,84 g de 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide jaune pâle. Spectre de masse (EI) : 208(+)/...=M(+)/...(1 Cl) ; 193(+)/...=M(+)/...-CH3.

Le 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 5,6 g de 4-iodo-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole dans 60 cm^3 de toluène additionnés de 15 cm^3 d'éthanol, on ajoute 9 g d'acide 4-chloro-3-méthoxy-phényl boronique, 24 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 2,45 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 3 h de chauffage à 100°C et 16 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle, d'eau et de noir de charbon, et il est filtré sur supercel. Le filtrat est décanté, puis la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est trituré dans de l'acétate d'éthyle, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,2 g de 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1-(toluène-4-sulfonyl)-1H-pyrazole sous la forme d'un solide beige utilisé sans autre purification à l'étape suivante. Spectre RMN 1H (300 MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 pour 70% du mélange : 2,40 (m, 3H) ; 3,88 (s large, 3H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,71 (dd,

J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,88 à 7,93 (m, 3H) ; 8,41 (s, 1H) ; 8,99 (s, 1H) (pureté évaluée à 70% en R.M.N. ^1H + acide boronique de départ).

Exemple 97

Dichlorhydrate de 4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

Une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 470 mg de 3-[4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-ylméthyl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 20 cm^3 de dichlorométhane est refroidie dans un bain glacé puis elle est additionnée de 12 cm^3 d'une solution de tribromure de bore 1 N dans le dichlorométhane. Après avoir laissé remonter le milieu réactionnel à une température voisine de 20°C, on poursuit la réaction 15 h à cette température puis jette le mélange dans de l'eau additionnée de dichlorométhane. La solution est amenée à pH voisin de 8 par addition de soude 1 N. Le précipité formé est filtré, repris dans de l'éthanol à chaud. Après filtration de la suspension à chaud, le filtrat est additionné de d'eau et de noir de charbon, filtré sur papier Wattman® et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide beige résultant (330 mg) est dissous dans 10 cm^3 d'éthanol et 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N. Après 12 h de chauffage au reflux du solvant, le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C, évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est, à trois reprises, successivement dissous dans de l'éthanol et évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa), puis il est trituré dans de l'éher diisopropylique, filtré et séché sous vide (2,7 kPa) pour donner 370 mg de dichlorhydrate de 4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol sous forme d'un solide crème. Spectre de masse (ESP) : 318(+)/...=(M+H)(+). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : de 1,66 à 1,92 (m, 4H) ; 2,07 (m, 1H) ; 2,60 (m, 1H) ; 2,94 (m, 1H) ; de 3,10 à 3,39 (m, 5H) ; de 4,15 à 4,32 (m, 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,34 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,16 (s, 1H) ; de 9,80 à 10,3 (m très étalé, 2H).

Exemple 98

4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

Une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 750 mg de 3-[4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 25 cm^3 de dichlorométhane est refroidie dans un bain glacé puis elle est additionnée de 11 cm^3 d'une solution de tribromure de bore 1 N dans le dichlorométhane. Après 30 min de réaction à une température voisine de 0°C, 3 h de chauffage à 40°C puis 15 h à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est jeté dans de l'eau additionnée de dichlorométhane. La suspension résultante est filtrée et le solide est repris dans de l'eau. Le mélange est ajusté à pH 8 puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide beige obtenu (800 mg) est purifié par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit un résidu qui est trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 240 mg de 4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (EI) : 303(+)/...=M(+)/....(1 Cl). Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,32 (m, 1H) ; 1,54 (m, 1H) ; 1,70 (m, 2H) ; 2,02 (m, 1H) 2,77 (m, 3H) ; 2,98 (m, 1H) ; de 3,20 à 3,50 (m, 2H) ; 4,42 (m, 1H) ; 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,40 (dd, J = 2,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,87 (s, 1H) ; 8,28 (s, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H).

Le 3-[4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 1,35 g de 4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-1H-pyrazole et de 800 mg de tert-butylate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère inerte, est agitée 1 h à une température voisine de 20°C puis elle est additionnée d'une solution de 2 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide

toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 18 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (2 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : acétate d'éthyle, acétate d'éthyle / méthanol (80 / 20 en volumes) puis dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 480 mg de 3-[4-(3-chloro-4-méthoxy-phényl)-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous forme d'une huile orangée. Spectre de masse (IE) :m/z=317 ($M^{+\cdot}$), m/z=234 [$(M - C_5H_9N)^{+\cdot}$], m/z=109 [$C_7H_{11}N^{+\cdot}$], m/z=97 [$C_6H_{11}N^{+\cdot}$] pic de base.

Exemple 99 et 100

(-)-4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol et (+)-4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol

Une solution éthanolique contenant 0,173 g de 4-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol est introduite sur colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange d'heptane, d'éthanol, de méthanol et de triéthylamine (80 / 10 / 10 / 0,1 en volumes), le débit de la phase mobile étant de 120 ml / min. L'énantiomère lévogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0.093 g de (-)-4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol sous forme d'huile.

Spectre de masse (EI) : 303(+)/...=M(+)/...(1 Cl). Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,31 (m, 1H) ; 1,53 (m, 1H) ; 1,68 (m, 2H) ; 2,09 (m, 1H) ; de 2,67 à 2,80 (m, 3H) ; 2,97 (m, 1H) ; de 3,18 à 3,48 (m, 2H) ; 4,39 (m, 1H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,60 (d, J

= 2,5 Hz, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,23 (s, 1H) ; de 9,98 à 10,15 (m très étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = -4,1 +/- 0,6° (*c* 0.5, MeOH).

La solution contenant l'énantiomère dextrogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0.102 g de (+)-4-[1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-chloro-phénol sous forme d'huile.

Spectre de masse (EI) : 303(+)/...=M(+)/...(1 Cl). Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 : 1,35 (m, 1H) ; 1,54 (m, 1H) ; 1,70 (m, 2H) ; 2,12 (m, 1H) ; de 2,70 à 2,83 (m, 3H) ; 3,00 (m, 1H) ; de 3,21 à 3,51 (m, 2H) ; 4,43 (m, 1H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,87 (s, 1H) ; 8,27 (s, 1H) ; 10,05 (m large, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = +5,3 +/- 0,4° (*c* 0.5, MeOH).

Exemple 101 et 102

(+)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol et (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol

Une solution éthanolique contenant 0,3 g de chlorhydrate de (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol est introduite sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™ 20 µM. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange d'heptane, d'éthanol, de méthanol et de triéthylamine (70 / 15 / 15 / 0,2 en volumes), le débit de la phase mobile étant de 120 ml/mn. L'énantiomère lévogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,109 g de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'huile.

Spectre de masse (IE) : m/z=270 ($M^{+\cdot}$), m/z=187 [$(M - C_5H_9N)^+$] pic de base. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,31 (m, 1H) ; de 1,55 à 1,70 (m, 3H) ; 2,07 (m, 1H) ; de 2,65 à 2,75 (m, 2H) ; 2,90 (m, 1H) ; de 3,14 à 3,39 (m partiellement masqué, 3H) ; 4,21 (m, 1H) ;

7,14 (m, 1H) ; 7,72 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,78 (m, 1H) ; 8,26 (s, 1H) ; 8,45 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 10,9 à 11,1 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = -40.7 +/- 0.8° (*c* 0.5, diméthylformamide).

La solution contenant l'énantiomère dextrogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0.113 g de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol sous forme d'huile.

Spectre de masse (IE) : m/z=270 ($M^{+\cdot}$), m/z=187 [(M - C_5H_9N)$^+$] pic de base. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,32 (m, 1H) ; de 1,56 à 1,68 (m, 3H) ; 2,08 (m, 1H) ; de 2,66 à 2,76 (m, 2H) ; 2,92 (m, 1H) ; de 3,14 à 3,42 (m partiellement masqué, 3H) ; 4,22 (m, 1H) ; 7,14 (m, 1H) ; 7,71 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,78 (m, 1H) ; 8,27 (s, 1H) ; 8,47 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) ; de 10,8 à 11,15 (m étalé, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = +35.4 +/- 0.8° (*c* 0.5, diméthylformamide).

Le chlorhydrate de (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 330 mg de 3-[3-(cyclohex-2-enyloxy)-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane dans 7 cm^3 de dioxane est additionnée de 7 cm^3 de dioxane chlorhydrique 4 N. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, l'insoluble formé est filtré, rincé par de l'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 300 mg de chlorhydrate de (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-pyridin-2-yl-1H-pyrazol-3-ol sous la forme d'un solide blanc. Spectre de masse (IE) : m/z=270 ($M^{+\cdot}$), m/z=187 [(M - C_5H_9N)$^+$] pic de base, m/z=36 ($HCl^{+\cdot}$).

Le 3-[3-(cyclohex-2-enyloxy)-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 2,5 g de 2-[3-(cyclohex-2-enyloxy)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridine et de 1,4 g de tert-butylate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sous

atmosphère inerte, est agitée 1 h à 50°C puis elle est additionnée d'une solution de 4 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 20 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (5,3 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (60 / 40 en volumes), acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 puis 70 / 30 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit 370 mg de 3-[3-(cyclohex-2-enyloxy)-4-pyridin-2-yl-pyrazol-1-yl]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane sous la forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (400MHz) -- δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,35 (m, 1H) ; de 1,59 à 1,70 (m, 4H) ; 1,78 (m, 1H) ; de 1,86 à 2,17 (m, 5H) ; de 2,67 à 2,78 (m, 3H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,19 (m, 1H) ; de 3,27 à 3,37 (m masqué, 1H) ; 4,30 (m, 1H) ; 5,20 (m, 1H) ; de 5,95 à 6,04 (m, 2H) ; 7,10 (m, 1H) ; 7,74 (m, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,47 (d large, J = 5,0 Hz, 1H) .

Exemple 103 et 104

(+)-1-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine et (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

Une solution éthanolique contenant 0,13 g de (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine est introduite sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1180 g de phase stationnaire chirale Chiralpak AD™ 20 µM. L'élution est réalisée à l'aide d'un mélange d'heptane, d'éthanol et de triéthylamine (50 / 50 / 0,1 en volumes), le débit de la phase mobile étant de 120 ml / min.

L'énantiomère lévogyre est élué en première position, la solution est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,035 g de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine sous forme d'huile.

Spectre de masse (IE) : m/z=268 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=185 [(M - $C_5H_9N)^+$], m/z=109 ($C_7H_{11}N^{+\cdot}$). Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,37 (m, 1H) ; de 1,61 à 1,74 (m, 3H) ; 2,11 (m, 1H) ; de 2,71 à 2,85 (m, 3H) ; 3,00 (m, 1H) ; de 3,12à 3,53 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,21 (m, 1H) ; 4,65 (m étalé, 2H) ; 7,13 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,90 (s, 1H) . $[\alpha]^{20}_D$ = - (diméthylformamide).

La solution contenant l'énantiomère dextrogyre élué en deuxième position est évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,039 g de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine sous forme d'huile.

Spectre de masse (IE) : m/z=268 ($M^{+\cdot}$), m/z=185 [(M - $C_5H_9N)^+$], m/z=109 ($C_7H_{11}N^{+\cdot}$) pic de base. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) : 1,34 (m, 1H) ; de 1,60 à 1,73 (m, 3H) ; 2,09 (m, 1H) ; de 2,68 à 2,82 (m, 3H) ; de 2,90 à 3,53 (m partiellement masqué, 3H) ; 4,19 (m, 1H) ; 4,63 (m étalé, 2H) ; 7,12 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,89 (s, 1H) . $[\alpha]^{20}_D$ = + (diméthylformamide).

La (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 280 mg de diallyl-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]-amine dans 10 cm^3 de dichlorométhane sous argon et sous agitation est additionnée de 1,1 g d'acide 1,3-diméthylbarbiturique et de 50 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage au reflux du milieu réactionnel le mélange est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique 1 N et la solution est lavée par 2 fois de

l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse résultante est alcalinisée par de la soude 1 N et extraite par 2 fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par du dichlorométhane et la solution est traitée par du noir de charbon, filtrée sur supercel et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 130 mg de (+/-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine sous la forme d'une huile orange. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) : de 1,20 à 1,38 (m, 1H) ; de 1,58 à 1,71 (m, 3H) ; 2,07 (m, 1H) ; de 2,62 à 2,79 (m, 3H) ; de 2,88 à 3,63 (m partiellement masqué, 3H) ; 4,16 (m, 1H) ; 4,63 (s large, 2H) ; 7,13 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,32 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,89 (s, 1H) .

La diallyl-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]-amine peut être préparée de la manière suivante :

Une solution de 1,3 g de diallyl-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine et de 730 mg de tert-butylate de potassium dans 20 cm^3 de diméthylformamide, sous atmosphère d'argon, est agitée 45 min à 45°C puis elle est additionnée d'une solution de 2,3 g d'ester 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl d'acide toluène-4-sulfonique dans 15 cm^3 de diméthylformamide. Après 15 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est jeté dans de l'eau, et le mélange est extrait par deux fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (1,8 g) est purifiée par chromatographie-flash sur alumine CTB1 sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (60 / 40 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient une huile qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : dichlorométhane / méthanol (50 / 50 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit 280 mg de diallyl-[1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]-amine contenant 20 %

(estimé en RMN 1H) de diallyl-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine sous la forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) :1,29 (m, 1H) ; de 1,53 à 1,69 (m, 3H) ; 2,03 (m, 1H) ; de 2,62 à 2,80 (m, 3H) ; 2,97 (m, 1H) ; 3,17 (m, 1H) ; 2,39 (m, 1H) ; de 3,52 à 3,52 (m, 4H) ; 4,24 (m, 1H) ; de 4,98 à 5,17 (m, 4H) ; de 5,75 à 5,91 (m, 2H) ; 7,17 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,61 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,93 (s, 1H).

La diallyl-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,9 g de diallyl-[4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amine dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 22 cm^3 d'une solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium dans le tétrahydrofurane. Après 18 h de chauffage au reflux du solvant, on ajoute 6,3 cm^3 de solution 1 N de fluorure de tétrabutyl-ammonium et poursuit le chauffage pendant 4 h. Après évaporation à sec du milieu réactionnel sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est additionné d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile brune obtenue (1,8 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (70 / 30 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 1,3 g de diallyl-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-amine sous la forme d'une huile orange. Spectre de masse (IE) : m/z=239 ($M^{+\cdot}$) pic de base, m/z=198 [$(M - C_3H_5)^+$], m/z=41 ($C_3H_5^+$).

La diallyl-[4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 2,9 g de 4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-ylamine dans 60 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute 8,17 g de carbonate de césium et 4,35 cm^3 de bromure d'allyle. Après 15 h

de chauffage au reflux du solvant, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue (4 g) est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (93 / 7 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 2,9 g de diallyl-[4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amine sous la forme d'une huile orange. Spectre RMN 1H (300MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm): -0,03 (s, 9H) ; 0,83 (m, 2H) ; de 3,52 à 3,63 (m, 6H) ; de 5,04 à 5,15 (m, 4H) ; 5,24 (s, 2H) ; de 5,74 à 5,90 (m, 2H) ; 7,21 (tt, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,58 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,96 (s, 1H).

La 4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-ylamine peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 50 cm^3 d'éthanol et 50 cm^3 d'eau est additionné de 3,7 g de fer, 1,8 g de chlorure d'ammonium puis d'une solution de 3,5 g de 3-nitro-4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole dans 50 cm^3 d'éthanol. Après 8 h de chauffage au reflux du solvant et sous agitation et 15 h à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur supercel et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et la solution organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,9 g de 4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazol-3-ylamine sous la forme d'une huile orangée. Spectre RMN 1H (400MHz) - δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm) : -0,01 (s, 9H) ; 0,86 (m, 2H) ; 3,56 (m, 2H) ; 4,75 (s large, 2H) ; 5,17 (s, 2H) ; 7,18 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,35 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,88 (s, 1H).

Le 3-nitro-4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une solution sous atmosphère d'argon et sous agitation de 7,8 g de 4-iodo-3-nitro-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole dans 120 cm^3 de toluène additionnés de 30 cm^3 d'éthanol, on ajoute 8,8 g d'acide phényl boronique, 36 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 2 N, et 3,6 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 h de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C puis il est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par de l'acétae d'éthyle et la solution organique est lavée successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium ; elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 14,3 g d'une huile brune qui purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (90 / 10 puis 70 / 30 en volumes)]. La concentration des fractions appropriées sous pression réduite (2,7 kPa) fournit 4,5 g de 3-nitro-4-phenyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole sous la forme d'une huile jaune. Spectre de masse (IE) : m/z=319 ($M^{+\cdot}$), m/z=246 [(M - $C_3H_9Si)^+$] pic de base, m/z=73 ($C_3H_9Si^+$).

Le 4-iodo-3-nitro-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 1,7 g d'hydrure de sodium (à 75% dans l'huile de vaseline) dans 120 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère d'argon et sous agitation, sont ajoutés par portion 10 g de 3-nitro-4-phenyl-1H-pyrazole. Le mélange est agité 45 min à une température voisine de 20°C, puis il est additionné lentement de 14 cm^3 de chlorure de 2-trimethylsilanyl-ethoxymethyle. Après 15 h d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est jeté dans 500 cm^3 d'eau et le mélange est extrait par trois fois 500 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par deux fois de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de

magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile orange (22 g) qui est purifiée par chromatographie-flash sur silice sous pression d'argon (50 kPa) [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (85 / 15 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 7,8 g de 4-iodo-3-nitro-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazole sous forme d'une huile jaune pâle. Spectre RMN 1H (300MHz) – δ en ppm - dans le DMSO-d6 (référencé à 2,50 ppm): -0,03 (s, 9H) ; 0,87 (m, 2H) ; 3,61 (m, 2H) ; 5,51 (s, 2H) ; 8,52 (s, 1H).

Exemples 105 et 106

Chlorhydrates de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)-1H-pyrazole, énantiomères A et B

On opère comme à l'exemple 38 mais avec 0,78 g de 1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-iodo-1H-pyrazole, 0,51 g d'ester pinacolique de l'acide 1H-indol-4-yl boronique, 0,475 g de carbonate de sodium, 0,13 g de dichloro-1,1'-bis(diphénylphosphinoferrocène)palladium dans 35 cm^3 de dioxane et 5 cm^3 d'eau. Après purification par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa sur une cartouche d'alumine basique (Merck) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50 / 50 puis 25 / 75 puis 10 / 90 en volumes) puis par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95 / 5 en volumes). Les fractions 49 à 120 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Les fractions 192 à 205 sont réunies, lavées par 5 cm^3 et concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa). Les 2 lots, sous forme de poudre orange, sont joints (266 mg) et purifiés par HPLC pour séparation des énantiomères sur colonne Chiralcel OD 20μm avec comme éluant un mélange d'heptane, de méthanol, d'éthanol, de triéthylamine (60 / 10 / 30 / 0,2 en volumes) ; chaque énantiomère est ensuite repris par 10 cm^3 de dichlorométhane et 5 cm^3 d'eau. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentré à sec sous pression réduite (3kPa). Chaque poudre blanche ainsi obtenue est ensuite reprise par 20 cm^3 d'éthanol absolu puis portée à

reflux du solvant pendant 20 minutes. Chaque solution est filtrée, lavée par 5 cm^3 d'éthanol absolu, additonnée de 1 cm^3 d'une solution 1 N d'éther de diéthyle chlorhydrique. Les solutions sont concentrées à sec sous pression réduite, reprises par 5 cm^3 d'éthanol et à nouveau concentrées à sec sous pression ; les résidus sont précipités dans 5 cm^3 d'éther de diisopropyle puis filtrés sur verre fritté. On obtient ainsi 45 mg de chlorhydrate de (+)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)-1H-pyrazole, énantiomère A sous forme d'une poudre beige ($[\alpha]^{20}_D$ = +211,0°, solvant : diméthylsulfoxyde, concentration : 0,5) et 39 mg de chlorhydrate de (-)-1-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-4-(1H-indol-4-yl)-1H-pyrazole, énantiomère B sous forme d'une poudre beige ($[\alpha]^{20}_D$ = -22,7°, solvant : diméthylsulfoxyde, concentration : 0,5).

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constituées par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les composés de formule (I) selon l'invention seront utiles comme médicament dans le traitement des maladies dues à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques alpha 7 ou répondant favorablement à une modulation de ceux-ci ; dans le traitement, la prévention, le diagnostic et/ou le suivi de l'évolution de troubles ou de maladies psychiatriques ou neurologiques du système nerveux central impliquant

des altérations des fonctions cognitives ou du traitement de l'information sensorielle.

Plus particulièrement les maladies ou les troubles traités concernent les capacités cognitives, d'attention, les facultés de concentration, d'apprentissage et/ou de mémorisation, la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs associés, les démences séniles, les démences vasculaires, les altérations cognitives légères, les déficits mnésiques liés à l'age, les altérations cognitives liées aux infections bactériennes ou virales, les déficits de l'attention liés à l'hyperactivité, la schizophrénie, le traitement des syndromes inflammatoires, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, le syndrome du colon irritable, les arthrites, le traitement des douleurs aiguës ou chroniques, les fibromyalgies, le traitement des dégénérescences neuronales aiguës consécutives à un traumatisme, aux accidents vasculaires cérébraux, à l'ischémie ou à l'hypoxie cérébrale, le traitement des dégénérescences neuronales chroniques observées au cours de la maladie de Parkinson, de la chorée de Huntington, de l'atrophie multisystématisée, de la paralysie supranucléaire progressive, de la sclérose latérale amyotrophique, le traitement de l'épilepsie, le traitement des dépressions, de l'anxieté, des psychoses maniaco-depressives, des troubles obsessifs compulsifs, des phobies, des syndromes de stress post-traumatiques, des attaques de panique, du syndrome de Gilles de la Tourettes, de l'anorexie et de la boulimie, les troubles du sommeil.

Les composés de formule (I) peuvent également être utilisées pour instaurer une réduction de la consommation de substances addictives, pour aider au maintien de l'abstinence vis à vis de celles-ci ou pour en atténuer les symptômes du sevrage.

Les composés de formule (I) peuvent également être utilisées comme agent diagnostic.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)	50 mg
- Cellulose	18 mg
- Lactose	55 mg
- Silice colloïdale	1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique	10 mg
- Talc	10 mg
- Stéarate de magnésium	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)	50 mg
- Lactose	104 mg
- Cellulose	40 mg
- Polyvidone	10 mg
- Carboxyméthylamidon sodique	22 mg
- Talc	10 mg
- Stéarate de magnésium	2 mg
- Silice colloïdale	2 mg

- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE C

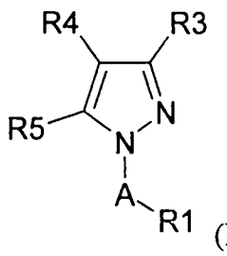
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)	10 mg
- Acide benzoïque	80 mg
- Alcool benzylique	0,06 ml
- Benzoate de sodium	80 mg
- Ethanol à 95 %	0,4 ml
- Hydroxyde de sodium	24 mg
- Propylène glycol	1,6 ml
- Eau q.s.p.	4 ml

DERIVADOS DE PIRAZOL COMO MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DEGENERACIONES NEURONALES AGUDAS O CRÓNICAS

La presente invención se refiere a nuevos ligandos de receptores de la acetilcolina de tipo nicotínico. Estos compuestos se caracterizan más en particular porque son ligandos de receptores nicotínicos de tipo α7. Estas propiedades sugieren que los compuestos de la invención pueden usarse, en los animales incluido el hombre, como tratamiento curativo y/o sintomático para la prevención, el diagnóstico y/o el seguimiento de la evolución de los problemas o enfermedades que impliquen una perturbación del funcionamiento de los receptores nicotínicos o que respondan favorablemente a una modulación de éstos. Más en particular, los compuestos de la invención podrían ser útiles en problemas o enfermedades psiquiátricas o neurológicas del sistema nervioso central que impliquen alteraciones de las funciones cognitivas, de la atención, de las facultades de concentración, de las capacidades de aprendizaje y memorización o del tratamiento de la información sensorial. Asimismo, pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención, el diagnóstico y/o el seguimiento de la evolución de enfermedades que impliquen procedimientos neurodegenerativos espontáneos o consecutivos a lesiones, y de enfermedades que impliquen fenómenos inflamatorios. La presente invención se refiere igualmente a los procedimientos de tratamiento que implican receptores nicotínicos consistentes en la administración a animales, incluido el hombre, de dosis terapéuticamente eficaces de uno o varios compuestos de la invención. La presente invención se refiere igualmente al uso con fines diagnósticos de análogos de estos derivados en los que uno o varios átomos han sido sustituidos por un isótopo de masa atómica o de número másico diferente de la masa atómica o del número másico de los átomos encontrados habitualmente en la naturaleza.

La presente invención tiene así por objeto el uso de derivados de pirazol de fórmula (I)



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos, composiciones farmacéuticas como ligandos de receptores nicotínicos α7.

Existen numerosos trastornos o enfermedades ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos, que pueden así beneficiarse de una modulación de éstos por los compuestos de la invención para corregir los síntomas y/o ralentizar, detener o invertir la evolución. Los compuestos de la invención son a este respecto más particularmente interesantes en el caso de trastornos o de enfermedades psiquiátricos o neurológicos del sistema nervioso central como, por ejemplo, alteraciones de las facultades de aprendizaje, de concentración y de memorización, alteraciones cognitivas leves, demencias seniles, demencias vasculares, demencias por cuerpos de Levy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, degeneraciones neuronales como consecuencia de un traumatismo, accidentes cerebrovasculares, isquemia o hipoxia cerebral, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías periféricas, trastornos motores como discinesias, discinesias tardías, hipercinesias, distonías y epilepsias, déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, depresión, psicosis maniaco-depresiva, ansiedad, fobias, trastornos obsesivos compulsivos, síndrome de estrés postraumático, ataques de pánico, trastornos de la alimentación como anorexia, bulimia y obesidad, y trastornos del sueño, incluidos los asociados a desfases horarios. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para instaurar una reducción del consumo de sustancias adictivas, para ayudar al mantenimiento de la abstención frente a éstas o para atenuar los síntomas de abstinencia. En el marco de la presente invención, el término « sustancia adictiva » se aplica a sustancias lícitas o ilícitas cuyo consumo puede dar lugar a abuso y/o dependencia como, por ejemplo, la nicotina y los productos del tabaco, el

alcohol, los derivados del cannabis, los opiáceos, la cocaína, los barbitúricos, las benzodiazepinas y los psicoestimulantes.

Los compuestos de la invención podrían igualmente presentar un interés en el tratamiento de dolores agudos o crónicos como dolores posquirúrgicos, dolores como consecuencia de una amputación (dolor del miembro fantasma), dolores asociados a lesiones cancerosas, a migrañas, a neuropatías y dolores musculares como las fibromialgias. Además, los compuestos de la invención podrían usarse igualmente en el marco del tratamiento de trastornos o enfermedades que impliquen procesos inflamatorios como, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, diarreas, y además en el organismo, como artritis (incluida la artritis reumatoide) e inflamaciones cutáneas como el acné. Finalmente, los compuestos de la invención podrían ser útiles en los desórdenes endocrinos como el feocromocitoma y los trastornos asociados a la contracción de los músculos lisos.

La presente invención cubre igualmente el uso de compuestos de la invención con fines diagnósticos o de obtención de imágenes médicas. Comprende los procedimientos diagnósticos y de obtención de imágenes consistentes en el análisis por procedimientos no invasivos de la distribución de un compuesto trazador en el interior del cuerpo intacto de un animal, incluido el nombre, con ayuda de medios físicos como la tomografía por emisión de positrones, la tomografía de fotón único, la espectroscopia por resonancia magnética y la obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear, la tomodensitometría de rayos X asistida por ordenador (escáner) o una combinación de estas técnicas. En el marco de la presente invención, el término « compuesto trazador » designa los compuestos de la invención, sus enantiómeros o sus profármacos usados o no bajo una forma marcada que permite su detección por medios físicos como los descritos anteriormente. El marcaje consiste en la sustitución de uno o varios átomos en los compuestos de la invención por un isótopo de masa atómica o de número másico diferente de la masa atómica o el número másico de estos átomos según se encuentran habitualmente en la naturaleza. Puede igualmente consistir en la agregación a los compuestos de la invención de agrupaciones químicas

portadoras de estos isótopos con ayuda, por ejemplo, de reactivos de metilación. Los isótopos usados pueden ser, por ejemplo, radionúclidos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, azufre, cloro, yodo o tecnecio como, por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I respectivamente. Los compuestos marcados pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en las formas de realización de la presente invención sustituyendo uno o varios reactivos en el procedimiento de síntesis por reactivos idénticos que contienen el o los isótopos marcadores.

La presente invención se refiere a derivados de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical H, halógeno, OH, SH, NH_2, ORc, SRc, SORa, SO_2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHSO_2Ra$,

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo,

heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical H, halógeno, CF_3, CHF_2, CH_2F, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquil (C_3-C_7),

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la presente invención se refiere a derivados de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical hidrógeno o Me,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más en particular, la presente invención se refiere a derivados de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes

elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un hidrógeno,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

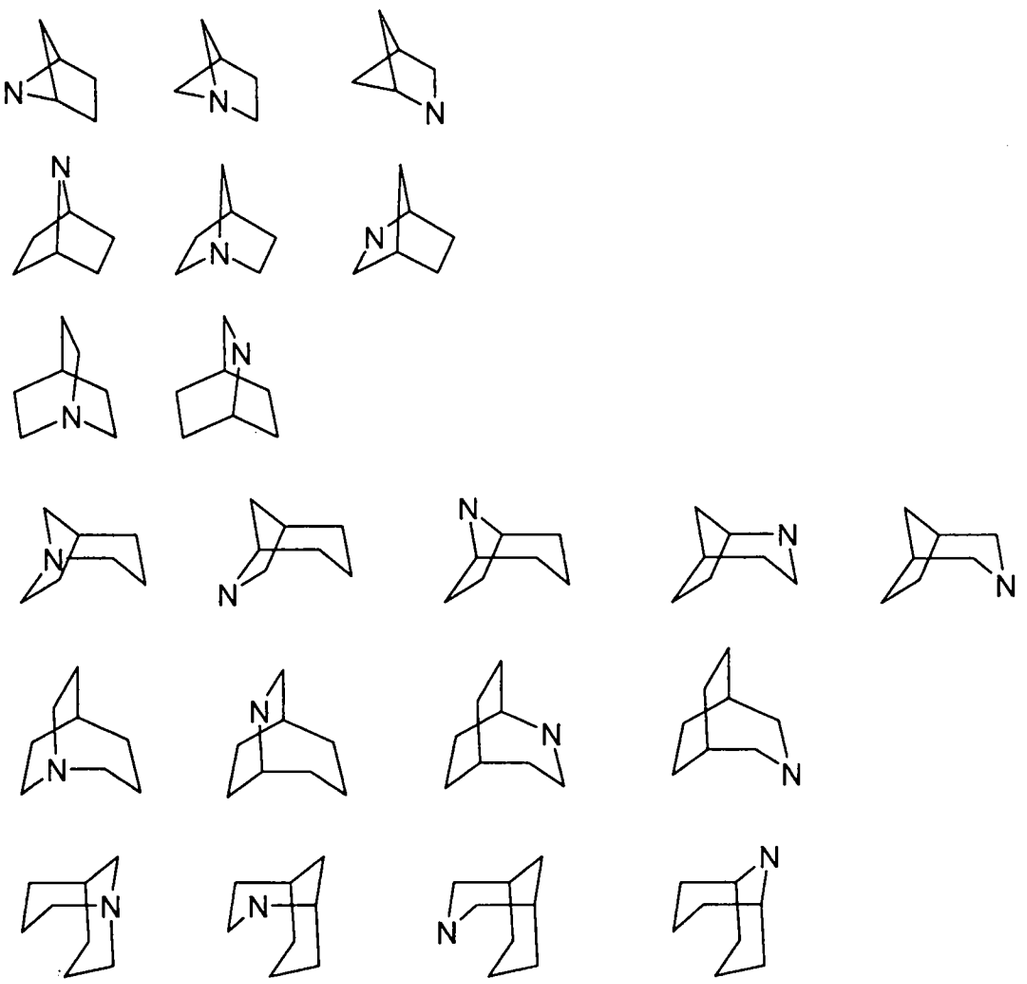
R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En las definiciones precedentes y en las que siguen, los radicales alquilos (C_1-C_6) contienen de 1 a 6 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada; los radicales cicloalquilos (C_3-C_7) contienen 3 a 7 átomos de carbono; los radicales alquenilos contienen de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 2 dobles enlaces conjugados o no en cadena lineal o ramificada, de manera que el doble enlace no está en posición alfa de un heteroátomo; los radicales alquinilos contienen de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 2 triples enlaces conjugados o no en cadena lineal o ramificada, de manera que el triple enlace no está en posición alfa de un heteroátomo; los radicales arilos se eligen entre fenilo, naftilo o indenilo; los radicales heteroarilos contienen de 3 a 10 enlaces, que contienen en su caso uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en particular, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirimidilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

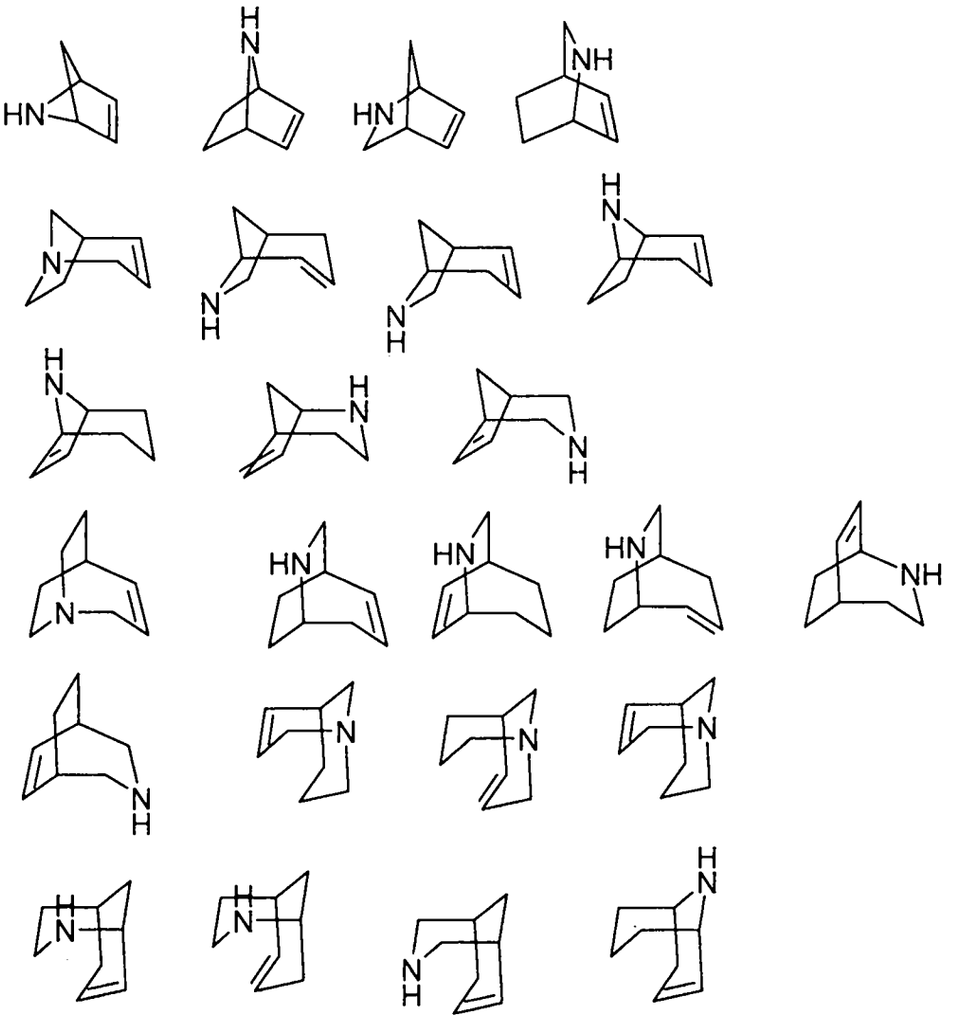
isoxadiazolilo, isotiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, azaindolilo, pirazolilo, indolilo; el radical halógeno es cloro, yodo, flúor, bromo; los radicales azacicloalquilos (C_4-C_7) contienen un nitrógeno y de 4 a 7 átomos de carbono, y en particular azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo; los radicales azacicloalquenilos contienen un nitrógeno y de 5 a 7 átomos de carbono; los radicales azabicicloalquilos (C_5-C_9) contienen de 5 a 9 átomos de carbono y se ilustran de manera no limitativa en la lista (A); los radicales azabicicloalquenilos (C_5-C_9) contienen de 5 a 9 átomos de carbono y se ilustran de manera no limitativa en la lista (B); los radicales heterocicloalquilos (C_4-C_7) contienen de 5 a 7 átomos de carbono y de 1 a varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno; los radicales polifluoroalquilos contienen de 1 a 6 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada que están sustituidos por 1 o varios átomos de flúor, y en particular trifluorometil, difluorometil;

A modo de ilustración se muestran seguidamente las estructuras de la Lista (A), de manera que estas estructuras pueden estar unidas al núcleo principal en cualquiera de sus posiciones:



A modo de ilustración se muestran seguidamente las estructuras de la Lista (B), de manera que estas estructuras pueden estar unidas al núcleo principal en cualquiera de sus posiciones:

5



Los compuestos de fórmula (I) presentan uno o varios carbonos asimétricos y pueden, por tanto, presentarse en forma de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros; éstos forman parte igualmente de la invención, así como sus mezclas.

La presente invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes

elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical H, halógeno, OH, SH, NH_2, ORc, SRc, SORa, SO_2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHSO_2Ra$,

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical H, halógeno, CF_3, CHF_2, CH_2F, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_7),

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la presente invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones

sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical hidrógeno o Me,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más en particular, la presente invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un hidrógeno,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere igualmente al uso a modo de medicamento de derivados de pirazoles de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical H, halógeno, OH, SH, NH_2, ORc, SRc, SORa, SO_2Ra, NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHSO_2Ra$,

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo,

heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical H, halógeno, CF_3, CHF_2, CH_2F, alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquil (C_3-C_7),

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la presente invención se refiere al uso a modo de medicamento de derivados de pirazoles de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un radical hidrógeno o Me,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más en particular la presente invención se refiere al uso a modo de medicamento de derivados de pirazoles de fórmula (I) en la que:

A es, si está presente, un radical alquilo (C_1-C_6), un radical alquenilo (C_3-C_6), un radical alquinilo (C_3-C_6), un radical cicloalquilo (C_3-C_7), un radical cicloalquenilo (C_5-C_7), con estos radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes

elegidos entre alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno,

R1 es una agrupación NR6R7, azacicloalquilo (C_4-C_7), azacicloalquenilo (C_5-C_7), azabicicloalquilo (C_5-C_9), azabicicloalquenilo (C_5-C_9), con estas agrupaciones sustituidas en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_5), halógeno,

A-R1 es tal que el nitrógeno de R1 y el nitrógeno 1 del pirazol están separados obligatoriamente por al menos dos átomos de carbono,

R3 es un radical OH, NH_2, OMe, H

R4 es un radical arilo o heteroarilo que está sustituido en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, SH, COOH, CHO, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, SO_2H, SO_2NH_2, NHCHO, C(O)Ra, C(O)ORa, C(O)NRaRb, C(S)NRaRb, S(O)Ra, SO_2Ra, SO_2NRaRb, ORc, SRc, O-C(O)Ra, -O-C(S)Ra, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHCONH_2$, NHCONRaRb, $NHSO_2Ra$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo (C_4-C_7), polifluoroalquilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), con estos sustituyentes sustituidos en su caso por uno o varios alquilo, halógeno, OH, metoxi,

R5 es un hidrógeno,

Ra es (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Rb es, independientemente de Ra, un hidrógeno, (1-6C) alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, polifluoroalquilo,

Ra y Rb pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N, con este anillo sustituido en su caso por uno o varios radicales alquilo, halógeno,

Rc es un radical, alquilo lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), (hetero)arilalquilo, (hetero)arilo, (poli)fluoroalquilo, C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8,

R6 y R7 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), heterocicloalquilo (C_4-C_7), un arilalquilo, heteroarilalquilo,

R6 y R7 pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 enlaces que tiene o no un heteroátomo como O, S, N y que está sustituido en su caso por uno o varios alquilos, halógenos,

R8 es un radical Ra o NRaRb,

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de fórmula (I) útiles según la invención pueden citarse los compuestos siguientes:

1-[2-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-perhidro-azepin-1-il-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-dimetilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[3-dimetilamino-propil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-dietilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-diisopropilamino-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

1-[2-(3-difluorometoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina

4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina

N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

1-(2-dimetilamino-propil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

5-metil-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

N-{3-[3-hidroxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida

4-(4-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-1H-pirazol-3-ol

4-bifenil-3-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol

4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-ol

3-(4-fenil-pirazol-1-il-metil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-3-il-1H-pirazol-3-ol

4-(4-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(2-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(2-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-Fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(4-Fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

1-[2-(4-Metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

3-(3-Difluorometoxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-(4-Fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-Benzo[b]tiofen-2-il-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-Fenil-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-p-tolil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

(S)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

(R)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-Fenil-1-pirrolidin-3-ilmetil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-ol

4-[3-Hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

3-[3-Hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

1-[(S)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[(R)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)metil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[(1S,4R)-2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[(1R,4S)-2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-((R)-1-Metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-((R)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[1-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.1]hept-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-Fenil-1-piperidin-2-ilmetil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Metil-2-piperidin-1-il-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Dimetilamino-ciclopentil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(R)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(S)-1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(5-Fenil-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-Cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3,5-Dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(6-Cloro-piridin-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(1H-Indol-6-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(1H-Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(1H-Indol-3-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(1-Metil-1H-indol-3-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

N-{4-[3-Hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metanosulfonamida

N-{3-[3-Hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metanosulfonamida

4-[3-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-[4-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-Amino-3-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(3-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(3-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazol-3-ol

2-[1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

N-Metil-2-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

2-[1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-bencenosulfonamida

N-Metil-2-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-bencenosulfonamida

{2-[1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metanol

4-Fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-tiol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

N-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-tiol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-fenol

3-[4-(4-Cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-fenol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

3-(3-Ciclopropilmetoxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-[4-(4-Cloro-fenil)-3-ciclopropilmetoxi-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-3-ciclopropilmetoxi-1H-pirazol-4-il]-fenol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-3-ciclopropilmetoxi-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

3-[4-Fenil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-[4-(4-Cloro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazol-4-il]-fenol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

N-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-tiol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

2-[2-(4-Fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano

2-{2-[4-(4-Cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano

4-{1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-fenol

4-{1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-2-cloro-fenol

1-[2-(2-Etil-4-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-tiol

N-{1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-il}-metanosulfonamida

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

4-(4-Cloro-fenil)-1-[2-(2-etil-4-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-pirazol-3-tiol

N-[1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

1-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-tiol

N-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-tiol

1-(1-Metil-perhidro-azepin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Metilamino-ciclopentil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(3-Dimetilamino-ciclopentil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(3-Metilamino-ciclopentil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Dimetilamino-ciclohexil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(2-Metilamino-ciclohexil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(3-Dimetilamino-ciclohexil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(3-Metilamino-ciclohexil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(Octahidro-indolizin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-((S)-1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-fenil-1-pirrolidin-3-il-metil-1H-pirazol-3-ol

1-((2R) 1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(1H-Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

2-[1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il] benzamida

4-(2-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

4-(1H—Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol

(+) 1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol

(-) 1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

3-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-benzo[b]tiofen-2-il-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-ol

4-[3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

3-[3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

(+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

(+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

3-[4-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

(-)-4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

(+)-4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

(+)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

(+)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

(+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-4-il)-1H-pirazol

(-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-4-il)-1H-pirazol,

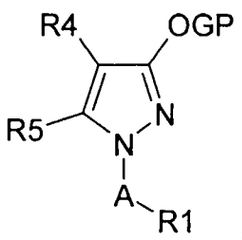
sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

A continuación se ilustran los modos de obtención de los derivados de la presente invención, y para una mejor lectura de los procedimientos, los compuestos de fórmula (I) se dividen en ocho subfamilias: (Ia) para R3 = OH, (Ib) para R3 = ORc, (Ic) para R3 = H, (Id) para R3 = NH_2, (Ie) para R3 = NHCHO, NRaRb, NHC(O)Ra, NHC(S)Ra, $NHSO_2Ra$, (If) para R3 = SH, (Ig) para R3 = SRc, (Ih) para R3 = S(O)Ra, SO_2Ra. Las definiciones de los diferentes sustituyentes son las mismas que las de la fórmula general (I), salvo que se indique lo contrario.

Por facilidad de lectura, las agrupaciones GP, GP', GP'', GP''', GP^{iv} y GP^{v} son agrupaciones protectoras de las funciones sensibles en las condiciones de reacción y se introducen según se define en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic

Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999), susceptibles de no estar afectadas por las etapas siguientes de la síntesis y de estar protegidas en condiciones que no afectan al resto de la molécula.

Los derivados de fórmula (I) para los cuales R3 es un hidroxi (Ia) pueden obtenerse a partir de derivados de fórmula (II) (I con R3 = OGP) para los cuales GP es una agrupación protectora de la función hidroxilo.



(II)

Se entiende por GP una agrupación protectora de función hidroxilo, según se define en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999), susceptible de no estar afectada por las etapas siguientes de la síntesis y de estar protegida en condiciones que no afectan al resto de la molécula. Por ejemplo, la agrupación GP podrá ser un grupo sililado como terc-butil-dimetil-sililo, triisopropil-sililo o difenil-metil-sililo, un residuo alquilo, aralquilo, alquilideno, cicloalquilideno, heteroalquilo o heterocicloalquilo como metilo, alilo, ciclohex-2-enilo, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo. El grupo GP es preferentemente un bencilo o un ciclohex-2-enilo. La desprotección del grupo GP se realiza según los procedimientos descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999).

Por ejemplo, cuando el grupo GP es un bencilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis en presencia de ácido clorhídrico concentrado en un alcohol como etanol, metanol o isopropanol a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en etanol, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Alternativamente, la desbencilación puede realizarse por las operaciones sucesivas siguientes:

a) Formación del clorhidrato del compuesto que se va a desproteger en presencia de ácido clorhídrico en solución acuosa o en solución en un disolvente orgánico como etanol, metanol, dioxano o éter dietílico a una temperatura de 20°C aproximadamente

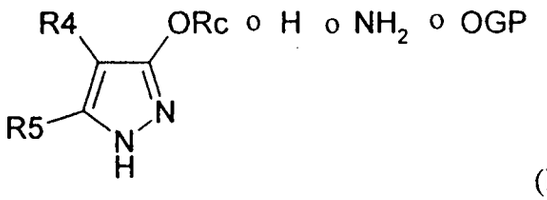
b) Hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón, en un alcohol como etanol, metanol o isopropanol, a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 bar y 20 bares y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La hidrogenólisis de la agrupación bencilo puede efectuarse igualmente en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón, en presencia de ácido clorhídrico concentrado, en un alcohol como etanol, metanol o isopropanol, a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 bar y 30 bares y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción puede realizarse asimismo con formiato de amonio, en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón, en un alcohol como etanol, metanol o isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en metanol a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Cuando el grupo GP es un ciclohexenilo, la desprotección se realiza por hidrólisis en medio ácido, por ejemplo en presencia de una solución de ácido clorhídrico en un éter o un alcohol, en un disolvente como metanol o etanol a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los derivados de fórmula I para los cuales R3 es ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8), H, NH_2 o OGP (Ib), (Ic), (Id) o (II) pueden obtenerse según tres vías de síntesis diferentes.

La primera vía de síntesis consiste en usar compuestos de fórmula (III):

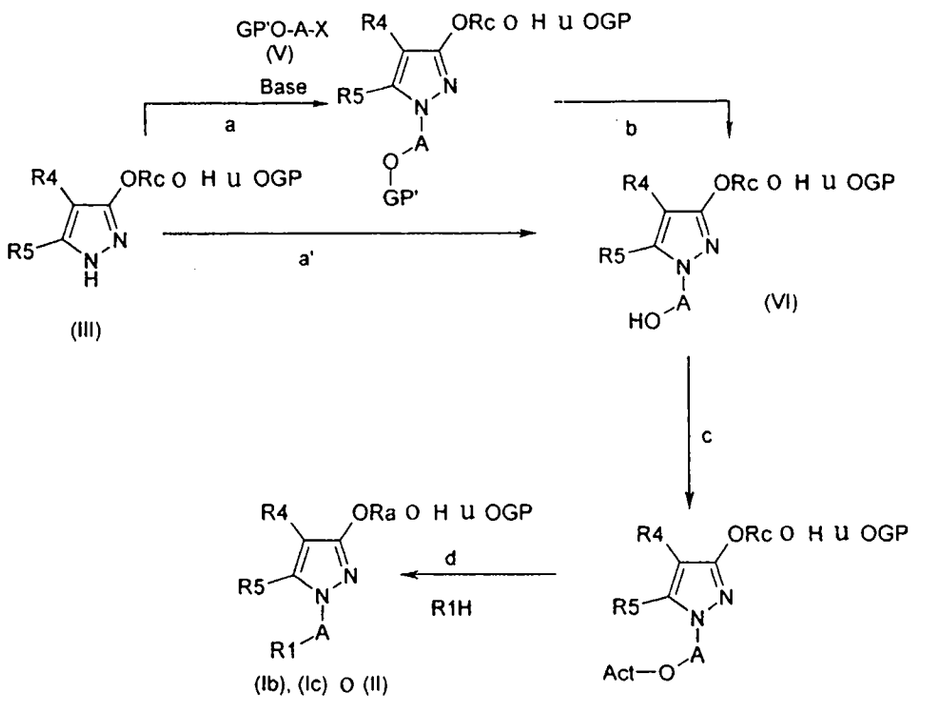


(III)

Los compuestos de fórmula (Ib), (Ic), (Id) o (II) pueden obtenerse a partir de un pirazol de fórmula (III) y de un compuesto de fórmula (IV) R1-A-X para el cual X = una función tal que Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. La alquilación se realiza bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o bajo nitrógeno, en medio básico en un disolvente aprótico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio, en el seno de un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o en presencia de terc-butilato de potasio, en el seno de un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción puede efectuarse igualmente en presencia de carbonato de potasio y, en su caso, de yoduro de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos (IV) están comercializados o pueden obtenerse a partir de alcoholes correspondientes de fórmula R1-A-OH por procedimientos conocidos por el experto en la materia como los descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Los alcoholes de fórmula R1-A-OH están comercializados o pueden obtenerse por adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía usando los conocimientos normales del experto en la materia.

La segunda vía de síntesis puede usarse para los compuestos de fórmula (I) para los cuales R3 es ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8), H u OGP, y R1-A un grupo en el que el radical A está unido a R1 por un átomo de nitrógeno.



Los compuestos de fórmula (Ib), (Ic) o (II) pueden obtenerse en tres o cuatro etapas a partir de pirazoles de fórmula (III) según el protocolo siguiente:

a) Alquilación del pirazol (III) por un compuesto de fórmula (V) GP'O-A-X en el que GP' es una agrupación protectora de función hidroxilo, según se define en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999), susceptible de no sufrir alteración en el curso de la etapa de alquilación y de estar desprotegida en condiciones que no afectan al resto de la molécula (por ejemplo, la agrupación GP' podrá ser un grupo sililado como terc-butil-dimetil-sililo triisopropil-sililo o difenil-metil-sililo, un residuo aralquilo, alquilideno, cicloalquilideno, heteroalquilo, o heterocicloalquilo como alilo, ciclohex-2-enilo, bencilo o tetrahidropiran-2-ilo); el grupo GP' es preferentemente un grupo tetrahidropiran-2-ilo o terc-butil-dimetil-sililo; el radical X es una función como, por ejemplo, Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. La alquilación se efectúa bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o bajo nitrógeno, en medio básico en un disolvente aprótico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio, en el seno de un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura

de ebullición del medio de reacción o en presencia de terc-butilato de potasio, en el seno de un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción puede efectuarse igualmente en presencia de carbonato de potasio y, en su caso, de yoduro de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

b) Obtención de productos intermedios de fórmula (VI) después de escisión del grupo protector GP' según los procedimientos descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999), y que no afecta a otras funciones transportadas por la molécula. Por ejemplo, cuando el grupo GP' es un tetrahidropiran-2-ilo, la desprotección del alcohol puede efectuarse en medio ácido, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente como etanol o metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en presencia de ácido clorhídrico acuoso, en etanol, a una temperatura de 20°C aproximadamente.

a') Alternativamente, cuando A es radical etilo o cicloalquilo (C_5-C_7), con radicales sustituidos en su caso por 1 o varios sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, los productos intermedios de fórmula (VI) pueden obtenerse por reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un epóxido apropiado en presencia de una base como terc-butilato de potasio, en un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según Villalgordo J.M., Synthesis 1999, 1613.

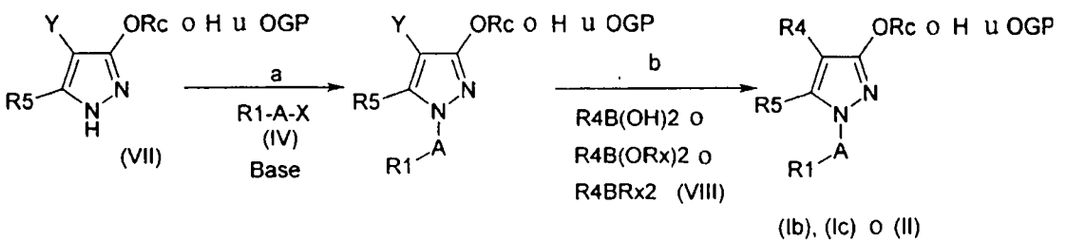
c) Activación del residuo alcohol de compuestos de fórmula (VI), por ejemplo, por formación de un tosilato o de un mesilato denominado Act en el esquema de síntesis. La reacción se efectúa entonces con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo en medio básico, por ejemplo en presencia de piridina, en un disolvente como diclorometano, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de ebullición del medio de

reacción, preferentemente a una temperatura comprendida entre -10°C y una temperatura 20°C aproximadamente.

d) Sustitución del residuo alcohol activado por una amina primaria o secundaria de fórmula R1H. La reacción se realiza en medio básico, por ejemplo en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente polar, como dimetilformamida o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en dimetilformamida, a una temperatura de 80°C aproximadamente.

Los compuestos (V) están comercializados o pueden obtenerse a partir de alcoholes correspondientes de fórmula GP'O-A-OH por procedimientos conocidos por el experto en la materia como los descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Los alcoholes de fórmula GP'O-A-OH están comercializados o pueden obtenerse, por ejemplo, por mono-protección de un dialcohol de fórmula HO-A-OH según procedimientos conocidos por el experto en la materia como los descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Los compuestos de fórmula HO-A-OH están comercializados o accesibles para el experto en la materia por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Una tercera vía de síntesis consiste, cuando R3 es ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8), H u OGP, en realizar la síntesis a partir de un derivado de fórmula (VII) según el esquema de síntesis descrito a continuación.



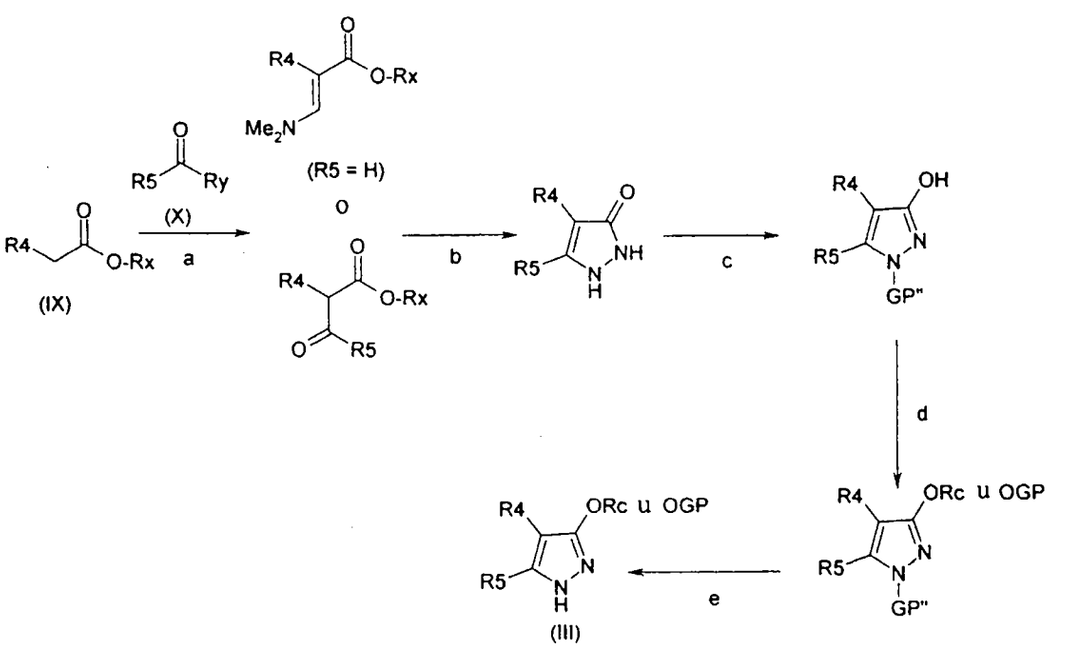
Los compuestos de fórmula (Ib), (Ic), y (II) pueden obtenerse en dos etapas a partir de compuestos de fórmula (VII) para los cuales Y = Br, I o Cl (preferentemente Br o I):

a) Alquilación del 4-halógeno-pirazol de fórmula (VII) por un compuesto de fórmula (IV) como el definido anteriormente. La reacción se efectúa bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o bajo nitrógeno, en medio básico en un disolvente aprótico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio, en el seno de un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o en presencia de terc-butilato de potasio, en el seno de un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción puede efectuarse igualmente en presencia de carbonato de potasio y, en su caso, de yoduro de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción

b) Acoplamiento de Suzuki del producto intermedio obtenido y de un ácido borónico, de un boronato de alquilo, de cicloalquilo o de un (hetero)arildialquilo boro de fórmula (VIII) para el cual Rx es un radical alquilo o cicloalquilo. La reacción se efectúa bajo atmósfera inerte en presencia de una base mineral como K_3PO_4, Na_2CO_3 o $Ba(OH)_2$, de una sal de paladio (catalizador) como bistrifenilfosfindicloro paladio ($PdCl_2(PPh_3)_2$), tetraquistrifenilfosfin paladio ($Pd(PPh_3)_4$) o difenilfosfinferrocenil paladio ($PdCl_2dppf$), en un disolvente como dimetilformamida, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno o etanol, en presencia en su caso de agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (Kotha S. y col., Tetrahedron 2002, *58*, 9633).

Los ácidos borónicos, boronatos de alquilo, cicloalquilo o (hetero)arildialquil boro de fórmula (VIII) están comercializados o se obtienen por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Kabalka G.W. y col., Tetrahedron Letters 1986, *27*, 3843, Nicoud J.F. y col., Tetrahedron Letters 1993, *34*, 8237, Tour J.M. y col., J. Amer. Chem. Soc. 1994, *116*, 11723, o Mueller T.J.J. y col., Synthesis 2002, *9*, 1163.

Los productos intermedios de fórmula (III) en el caso en que se tiene un radical ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8) y OGP en posición 3 del pirazol se obtienen según el esquema de reacción representado a continuación:



Los pirazoles de fórmula (III) pueden obtenerse en cuatro etapas a partir de compuestos de fórmula (IX) según el protocolo siguiente:

a) Condensación de un (hetero)aril-acetato de (aril)alquilo para el cual Rx = alquilo, aralquilo de fórmula (IX) con un agente de amino-metilenación o un agente de carbonilación de fórmula (X) para el cual Ry es un radical Cl, O-alquilo, O-aralquilo u O-CO-alquilo, preferentemente para el cual Ry es un radical O-alquilo. La reacción de amino-metilenación puede realizarse en presencia de un reactivo como

N,N,N',N',N'',N''-hexametil-metanotriamina, C-metoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina o C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina, en ausencia de disolvente o en un disolvente como tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en presencia de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina en tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción de carbonilación entre un (hetero)aril-acetato de (aril)alquilo y un agente de carbonilación de fórmula (X) se efectúa bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o bajo nitrógeno, en medio básico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio, en un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre –20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente a una temperatura de 20°C aproximadamente.

b) Formación del anillo 1H-pirazol-3-ol por reacción del producto intermedio obtenido en la etapa precedente con hidracina, generalmente en forma monohidratada, en un alcohol como etanol, propanol o isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en etanol, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

c) Protección del nitrógeno 1 del 1H-pirazol-3-ol por un grupo protector como, por ejemplo, acetilo, alquiloxicarbonilo o tosilo, preferentemente por un grupo acetilo. La reacción se efectúa con un agente de acetilación, de alquiloxicarbonilación o de tosilación, preferentemente con anhidrido acético sin disolvente o en presencia de un disolvente como piridina, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura de 100°C aproximadamente.

d) Protección de la agrupación hidroxilo del pirazol o introducción del residuo -Rc sobre el hidroxilo del pirazol, seguida de la desprotección del nitrógeno 1 del pirazol. La protección de la agrupación hidroxilo del pirazol y la introducción del residuo -Rc sobre el hidroxilo del pirazol pueden realizarse, por ejemplo, por alquilación de la

agrupación hidroxilo del pirazol con los compuestos de fórmula GP-X o Rc-X para los cuales X es una función como, por ejemplo, Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. En el caso en que Rc = Me o Et, el dimetilsulfato o el dietilsulfato pueden utilizarse asimismo como agentes de alquilación y se elegirán con preferencia. La reacción se efectúa en medio básico, por ejemplo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20° y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción. Cuando Rc = $-CHF_2$, la alquilación puede realizarse con cloro-difluoro-acetato de metilo, en medio básico, por ejemplo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20° y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura de 65°C aproximadamente. La desprotección del nitrógeno 1 del pirazol se realiza según los procedimientos descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un acetilo, la desprotección puede realizarse en presencia de una base como sosa o carbonato de potasio, en un alcohol como etanol o metanol, con adición en su caso de un disolvente como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en presencia de sosa en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano, a una temperatura de 20°C aproximadamente.

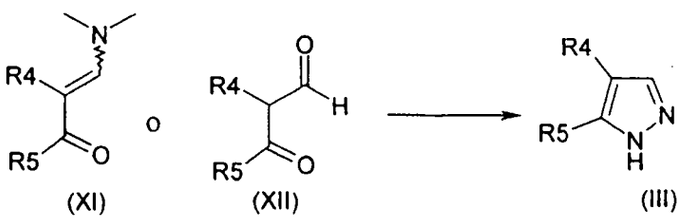
Los compuestos de fórmula (IX) están comercializados o pueden obtenerse por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (X) están comercializados o pueden obtenerse por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula GP-X están comercializados. Los compuestos de fórmula o Rc-X están comercializados o pueden obtenerse a partir de alcoholes correspondientes de fórmula Rc-OH por procedimientos conocidos por el experto en

la materia como los descritos en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Los alcoholes de fórmula Rc-OH están comercializados o pueden obtenerse por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los productos intermedios de fórmula (III) en el caso en que se tiene un hidrógeno en posición 3 del pirazol se obtienen según el esquema de reacción representado a continuación:

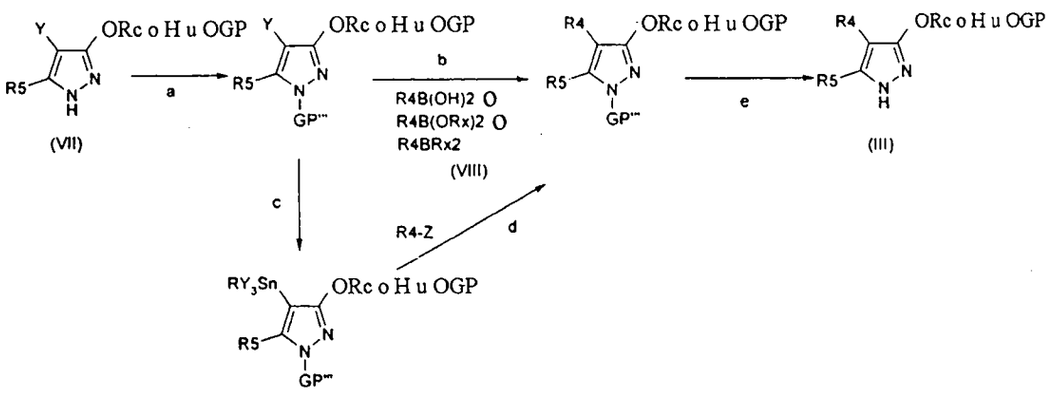


(XI) (XII) (III)

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XI) o (XII) y de hidracina, generalmente en forma monohidratada. La reacción se efectúa, por ejemplo, en un alcohol como etanol, propanol o isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en etanol, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (XI) o (XII) están comercializados o pueden obtenerse por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los productos intermedios de fórmula (III) en el caso en que se tiene un radical ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8) u OGP o H en posición 3 del pirazol pueden obtenerse igualmente según el esquema de reacción representado a continuación:



Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse en tres o cuatro etapas a partir de compuestos de fórmula (VII):

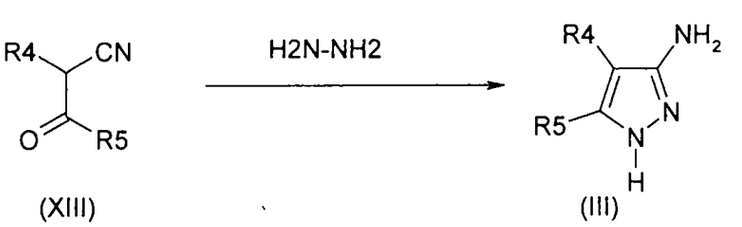
a) Protección de compuestos de fórmula (VII), por ejemplo, por una agrupación tosilo, mesilo o acetilo, preferentemente por una agrupación tosilo. Esta reacción se realiza según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando la agrupación protectora es un tosilo, la reacción se efectúa con cloruro de tosilo en medio básico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio o de terc-butilato de potasio en un disolvente aprótico como dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

b) Introducción del grupo R4 por un acoplamiento de Suzuki o por dos reacciones de Stille consecutivas. La introducción del grupo R4 por un acoplamiento de Suzuki se efectúa a partir del 4-halógeno-pirazol protegido obtenido en la etapa precedente y de un ácido borónico, de un boronato de alquilo, cicloalquilo o de un (hetero)arildialquilo boro de fórmula (VIII) para el cual Rx es un radical alquilo o cicloalquilo, bajo atmósfera inerte, en presencia de una base mineral como K_3PO_4, Na_2CO_3 o $Ba(OH)_2$, de una sal de paladio (catalizador) como bistrifenilfosfin dicloro paladio ($PdCl_2(PPh_3)_2$), tetraquistrifenilfosfin paladio ($Pd(PPh_3)_4$) o difenilfosfinferrocenil paladio ($PdCl_2dppf$), en un disolvente como dimetilformamida, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno o etanol, en presencia en su caso de agua a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de

ebullición del medio de reacción. Alternativamente, la introducción del grupo R4 puede efectuarse por dos reacciones de Stille consecutivas. La primera reacción de Stille se efectúa bajo atmósfera inerte a partir del 4-halógeno-pirazol protegido obtenido en la etapa precedente y de bis(tributilestaño) en presencia de yoduro cuproso, de una sal de paladio (catalizador) como diacetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) y de trifenilfosfina, en un disolvente como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según Scott A.I. y col., Tetrahedron Lett. 1996, *37*, 3247. La segunda reacción de Stille se hace a partir del organoestaño precedente y de un derivado aromático halogenado de fórmula R4-Z para el cual Z es un radical Br, I o Cl (preferentemente Br o I), con una sal de paladio (catalizador) como tris(dibencilideno)dipaladio (Pd2dba3) y tristrifurilfosfina, en un disolvente como dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según U. Hacksell y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1994, 2837.

c) Escisión de la agrupación protector introducida en la primera etapa. Esta reacción se realiza según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando la agrupación protectora es un tosilo, la reacción puede realizarse con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según Sakamoto T. y col., Tetrahedron Lett. 1998, *39*, 595.

Los productos intermedios (III) en el caso en que en posición 3 del pirazol se tiene un radical NH_2 pueden obtenerse según el esquema siguiente:

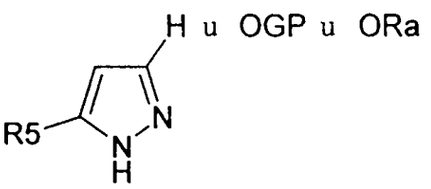


(XIII) (III)

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse por condensación de hidracina, generalmente en forma monohidratada, sobre un 2-(hetero)aril-3-oxo-propionitrilo de fórmula (XIII) en medio ácido, por ejemplo en presencia de ácido acético, en un alcohol como etanol, propanol o isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en etanol, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden obtenerse por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los productos intermedios (VII) para los cuales en posición tres del pirazol se tiene un H, OGP, ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8) se obtienen a partir del derivado de fórmula (XIV)



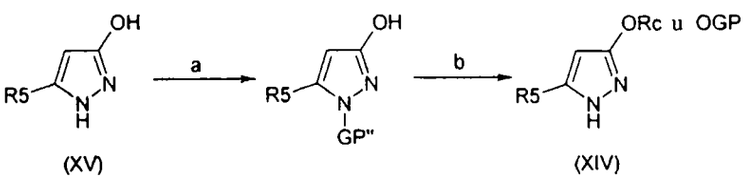
(XIV)

Los productos intermedios (VII) para los cuales Y = Br, I o Cl (preferentemente Br o I) están comercializados o pueden obtenerse a partir de productos intermedios de fórmula (XIV). La reacción se efectúa con un agente de halogenación como bromo o cloruro de yodo en un disolvente como diclorometano o cloroformo, en presencia de una base como carbonato de potasio, a una temperatura comprendida entre –10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente con bromo, en diclorometano, a una temperatura de 20°C aproximadamente.

Los productos intermedios (XIV) para los cuales en posición 3 del pirazol se tiene un hidrógeno están comercializados o se obtienen por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los productos intermedios (XIV) para los cuales en posición 3 del pirazol se tiene un radical OGP o un radical ORc (con Rc diferente de C(O)R8, C(S)R8, SO_2R8) pueden

obtenerse en dos etapas a partir de compuestos de fórmula (XV) según el protocolo siguiente:



(XV) (XIV)

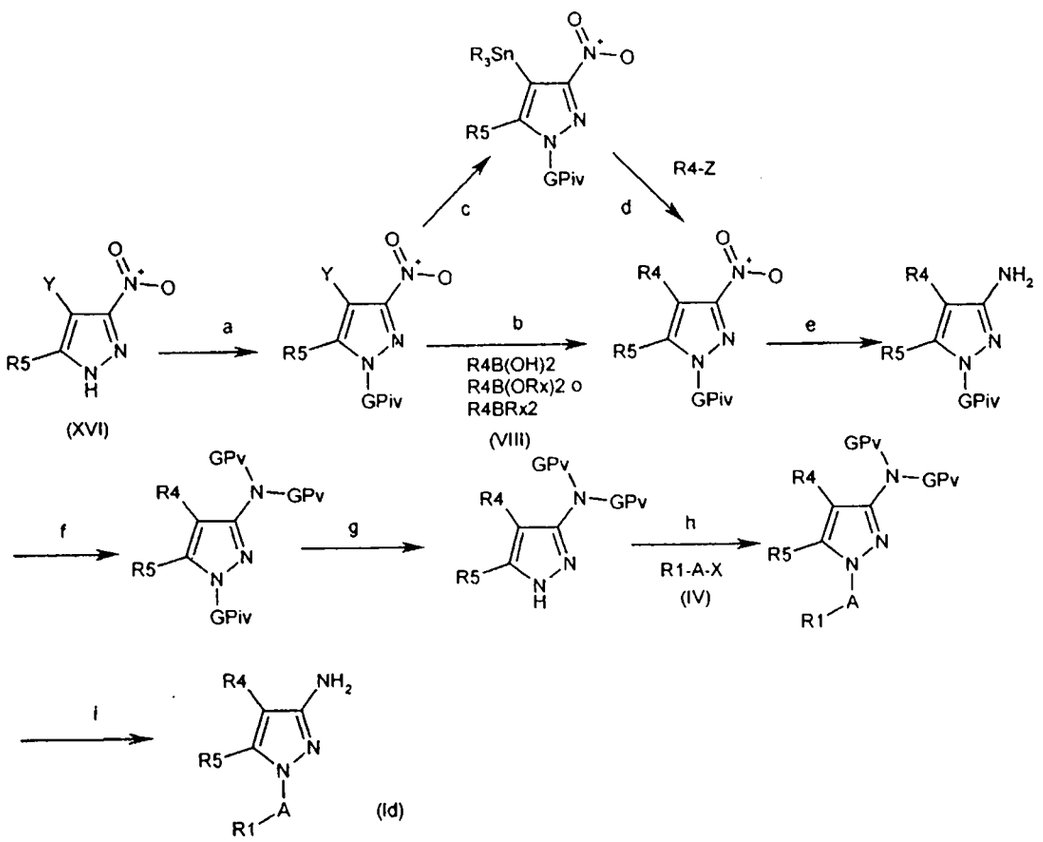
a) Protección del nitrógeno 1 del 1H-pirazol-3-ol por un grupo protector como, por ejemplo, un acetilo, alquiloxicarbonilo o tosilo, preferentemente por un grupo acetilo. La reacción se efectúa con un agente de acetilación, alquiloxicarbonilación o tosilación, preferentemente con anhidrido acético sin disolvente o en presencia de un disolvente como piridina, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura de 100°C aproximadamente.

b) Protección de la agrupación hidroxilo del pirazol o introducción del residuo -Rc sobre el hidroxilo del pirazol, seguida de la desprotección del nitrógeno 1 del pirazol. La protección de la agrupación hidroxilo del pirazol y la introducción del residuo -Rc sobre el hidroxilo del pirazol pueden realizarse por alquilación de la agrupación hidroxilo del pirazol con los compuestos de fórmula GP-X o Rc-X para los cuales X es una función como, por ejemplo, Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf. En el caso en que Rc es una agrupación metilo o etilo, el dimetilsulfato o el dietilsulfato pueden utilizarse asimismo como agentes de alquilación y se elegirán con preferencia. La reacción se efectúa en medio básico, por ejemplo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20° y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción. Cuando Rc es una agrupación CHF_2, la alquilación puede realizarse con cloro-difluoro-acetato de metilo, en medio básico, por ejemplo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20° y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura de 65°C

aproximadamente. La desprotección del nitrógeno del pirazol se realiza según los procedimientos descritos en T. W. Greene y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un acetilo, la desprotección puede realizarse en presencia de una base como sosa o carbonato de potasio, en un alcohol como etanol o metanol, con adición en su caso de un disolvente como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en presencia de sosa en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano, a una temperatura de 20°C aproximadamente.

Los compuestos de fórmula (XV) se obtienen por uso o adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (Id) pueden obtenerse igualmente en siete u ocho etapas a partir de compuestos de fórmula (XVI) para los cuales Y = Br, I o Cl (preferentemente Br o I) según el protocolo siguiente:



a) Protección de 4-halógeno-3-nitro-pirazoles de fórmula (XVI), por ejemplo por una agrupación 2-trimetilsilanil-etoximetilo. Esta reacción se realiza según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, la reacción se efectúa con cloruro de 2-trimetilsilanil-etoximetilo en medio básico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio en un disolvente aprótico como dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

b) Introducción del grupo R4 por un acoplamiento de Suzuki o por dos reacciones de Stille consecutivas. La introducción del grupo R4 por un acoplamiento de Suzuki se efectúa a partir del 4-halógeno-3-nitro-pirazol protegido obtenido en la etapa precedente y de un ácido borónico, de un boronato de alquilo, cicloalquilo o de un (hetero)arildialquilo boro de fórmula (VIII) para el cual Rx es un radical alquilo o cicloalquilo, bajo atmósfera inerte, en presencia de una base mineral como K_3PO_4,

Na_2CO_3 o $Ba(OH)_2$, de una sal de paladio (catalizador) como bistrifenilfosfin dicloro paladio ($PdCl_2(PPh_3)_2$), tetraquistrifenilfosfin paladio ($Pd(PPh_3)_4$) o difenilfosfinferrocenil paladio ($PdCl_2$dppf), en un disolvente como dimetilformamida, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno o etanol, en presencia en su caso de agua a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. Alternativamente, la introducción del grupo R4 puede efectuarse por dos reacciones de Stille consecutivas. La primera reacción de Stille se efectúa bajo atmósfera inerte a partir del 4-halógeno-3-nitro-pirazol protegido obtenido en la etapa precedente y de bis(tributilestaño) en presencia de yoduro cuproso, de una sal de paladio (catalizador) como diacetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) y de trifenilfosfina, en un disolvente como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según Scott A.I. y col., Tetrahedron Lett. 1996, *37*, 3247. La segunda reacción de Stille se hace a partir del organoestaño precedente y de un derivado aromático halogenado de fórmula R4-Z para el cual Z es un radical Br, I o Cl (preferentemente Br o I), con una sal de paladio (catalizador) como tris(dibencilideno)dipaladio (Pd2dba3) y de tristrifurilfosfina, en un disolvente como dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según U. Hacksell y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1994, 2837.

e) Reducción de la función nitro según un protocolo como el descrito en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse con ayuda de hierro en presencia de cloruro de amonio en una mezcla de un alcohol como etanol y agua a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

f) Doble protección del residuo amino obtenido en la etapa precedente por un grupo protector GP^v. El grupo GP^v es un grupo protector de amina según se define en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999) y resistente en las condiciones de desprotección del grupo GP^{iv}. Por ejemplo,

el grupo GP^v puede ser un alilo, un bencilo o un para-metoxi-bencilo. El grupo GP^v se introduce según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP^v es un alilo, la reacción se efectúa con bromuro de alilo en presencia de una base como carbonato de cesio, en un disolvente aprótico como acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

g) Escisión del grupo protector GP^{iv} introducido en la primera etapa según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP^{iv} es un 2-trimetilsilanil-etoximetilo, la reacción puede realizarse con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

h) Alquilación del compuesto obtenido en la etapa precedente por un compuesto de fórmula (IV) R1-A-X según se ha definido anteriormente. La reacción se realiza bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o bajo nitrógeno, en medio básico en un disolvente aprótico, por ejemplo en presencia de hidruro de sodio, en el seno de un disolvente aprótico como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o en presencia de terc-butilato de potasio, en el seno de un disolvente como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción puede efectuarse igualmente en presencia de carbonato de potasio y, en su caso, de yoduro de potasio, en un disolvente como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o dimetilformamida, preferentemente en metiletilcetona, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

i) Escisión del grupo protector GP^v introducido en la etapa f) según procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª edición (1999). Por ejemplo,

cuando el grupo protector GP^v es un alilo, la reacción puede realizarse con una sal de paladio como tetraquistrifenilfosfin paladio ($Pd(PPh_3)_4$) en presencia de un ácido como ácido N,N-dimetilbarbitúrico en un disolvente aprótico como diclorometano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (XVI) están comercializados o se obtienen por analogía con los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los compuestos (Ib) para los cuales Rc es un radical C(O)R8, C(S)R8 o SO_2R8 pueden obtenerse a partir de compuestos (Ia) según protocolos conocidos por el experto en la materia y descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) o Bradford P. Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Los compuestos (Ie) pueden obtenerse a partir de compuestos (Id) según protocolos conocidos por el experto en la materia y descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) o Bradford P. Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Los compuestos (If) pueden obtenerse a partir de compuestos (Ia) por reacción con un agente de tionación como, por ejemplo, el reactivo de Lawesson, y según protocolos descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992).

Los compuestos (Ig) pueden obtenerse a partir de compuestos (If) según protocolos conocidos por el experto en la materia y descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) o Bradford P.

Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988).

Los compuestos (Ih) pueden obtenerse por oxidación de compuestos (Ig) para los cuales Rc = Ra con ayuda de reactivos como, por ejemplo, agua oxigenada, permanganato de potasio u ozono, y según protocolos descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales el grupo R4 está sustituido por uno o varios radicales OH pueden obtenerse por desmetilación de compuestos metoxilados correspondientes según un protocolo que no afecta al resto de la molécula como el descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, Ed. by Wiley, 3ª edición (1999). Esta reacción puede realizarse, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente como diclorometano a una temperatura comprendida entre –5°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales el grupo R4 está sustituido por uno o varios radicales NH_2 pueden obtenerse por reducción de compuestos nitrados correspondientes según un protocolo como el descrito en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse por hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón y, en su caso, de un ácido como ácido clorhídrico, en un alcohol como etanol, metanol o isopropanol, a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 bar y 20 bares y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (Ib), (Ic) o (II) para los cuales el grupo R4 está sustituido por uno o varios radicales NRaRb, NHC(O)Ra, C(O)NRaRb, $NHSO_2Ra$ o NHC(S)Ra pueden obtenerse por reducción de compuestos nitrados correspondientes, seguida de una funcionalización apropiada de los derivados aminados obtenidos. La reducción de compuestos nitrados se efectúa según un protocolo que no afecta al resto de la molécula, como el descrito en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-

Interscience, 4ª edición (1992) o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989). Por ejemplo, esta reacción puede realizarse con un agente reductor como polvo de hierro, en presencia de cloruro de amonio en una mezcla de agua y un alcohol como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente en etanol a la temperatura de ebullición del medio de reacción. La funcionalización de los derivados aminados resultantes se hace siguiendo procedimientos que no afectan al resto de la molécula, conocidos por el experto en la materia y descritos, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 4ª edición (1992), R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989), Bradford P. Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988) o Hartwig J.F., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 2047.

Los compuestos de fórmula (Ib), (Ic) o (II) para los cuales el grupo R4 está sustituido por uno o varios radicales arilo o heteroarilo pueden obtenerse a partir de compuestos halogenados correspondientes (preferentemente, bromados o yodados) y de ácidos borónicos, boronatos de alquilo, cicloalquilo o (hetero)arildialquilo boro apropiados por acoplamiento de Suzuki. Esta reacción se realiza bajo atmósfera inerte en presencia de una base mineral como K_3PO_4, Na_2CO_3 o $Ba(OH)_2$, de una sal de paladio (catalizador) como bistrifenilfosfin dicloro paladio ($PdCl_2(PPh_3)_2$), tetraquistrifenilfosfin paladio ($Pd(PPh_3)_4$) o difenilfosfinferrocenil paladio ($PdCl_2dppf$), en un disolvente como dimetilformamida, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno o etanol, en presencia en su caso de agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (I) se aíslan y pueden purificarse por los procedimientos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse en su caso en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por acción de dicho ácido en el seno de un disolvente

orgánico como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman parte igualmente de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, pueden citarse las sales siguientes: bencenosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, palmoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluensulfonato.

Se han ensayado los compuestos de la invención para conocer su capacidad de unirse a los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α7 con ayuda de una prueba de unión sobre preparados de membranas de cerebro de rata según los procedimientos descritos a continuación:

Preparados de membranas:

Se han conservado muestras congeladas de hipocampo de cerebro de ratas hembra Sprague-Dawley a –20°C hasta su uso. Se han reagrupado los hipocampos de 10 ratas y se han homogeneizado con ayuda de un triturador de tipo Polytron en 10 volúmenes de un tampón enfriados en hielo de la siguiente composición: KCl (11 mM); KH_2PO_4 (6 mM); NaCl (137 mM); Na_2HPO_4 (8 mM); HEPES (20 mM); yodoacetamida (5 mM); EDTA (1,5 mM); PMSF (0,1 mM). El pH se ha ajustado a 7,4 mediante NaOH. Se ha centrifugado la mezcla obtenida a 24.000 g durante 20 minutos a 4°C y se ha puesto el residuo de fondo en suspensión en 20 volúmenes de agua congelada. Después de 60 minutos de incubación a 4°C se ha obtenido un nuevo residuo de fondo por centrifugación a 24.000 g durante 20 minutos a 4°C. Este último se ha vuelto a poner en suspensión en tampón de la composición anterior y se ha congelado a –20°C. El día del ensayo, las membranas se han descongelado, centrifugado a 24.000 g durante 20 minutos, y luego puesto en suspensión a una concentración final de 2 a 5 mg de proteína/mL en tampón fosfato de Dulbecco a pH 7,4 que contenía 0,05% de albúmina sérica de buey.

Medida de la afinidad por los receptores que contienen la subunidad α7:

La unión de compuestos de la invención a receptores que contienen la subunidad α7 se ha medido por competencia frente a [^{3}H]-metillicaconitina ([^{3}H]-MLA), un trazador radiomarcado que reconoce los receptores α7 (Davies y col., Neuropharmacology 1999, *38*, 679-690) según los procedimientos clásicos adaptados al formato de placas de 96 pocillos. La capacidad de los compuestos de la invención de desplazar la unión de [^{3}H]-MLA sobre membranas de hipocampo de rata se ha determinado en duplicado después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente. Cada pocillo contenía una muestra de 150 µg aproximadamente de proteínas de membrana, 5 nM de [^{3}H]-MLA y uno de los compuestos de la invención diluido a una concentración determinada en tampón fosfato de Dulbecco de pH 7,4 que contenía un 0,05% de albúmina sérica de buey para un volumen final de 150 µL. La unión no específica se ha determinado en pocillos específicos que contenían 10 µM de MLA no radiomarcado. Se ha detenido la incubación, filtrando el contenido de cada pocillo a través de filtros en fibras de vidrio (Whatman GF/B) previamente empapadas en una solución de polietilenimina al 0,33% en tampón fosfato de Dulbecco para disminuir la unión no específica. A continuación se han lavado los filtros 3 veces con tampón fosfato de Dulbecco, luego se han secado a 50°C durante 2 horas aproximadamente. Se ha medido la radioactividad retenida en los filtros por aplicación de seguimiento de centelleo (MeltiLex A, Perkin Elmer) de un recuento en luminometría (Trilux 1450 microbeta, Perkin-Elmer).

Análisis de los datos.

Para cada compuesto ensayado, la radioactividad residual sobre los filtros se ha expresado en impactos por minuto. Se han promediado las determinaciones en duplicado y se ha calculado la concentración de compuesto que inhibe a la mitad la unión específica del trazador radiactivo (CI_{50}) por regresión curvilínea con ayuda de un programa informático específico (GraphPad Prism). Las constantes de afinidad aparente Ki de los compuestos de la invención se han calculado por medio de la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, *22*, 3099-3108).

Los compuestos de la invención estudiados en esta prueba presentan un valor de Ki inferior a 10 µM.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitativa.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 1-[2-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

A una solución de 0,25 g de 3-metoxi-4-fenil-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,303 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añaden 0,793 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina en pequeñas partes, y luego se calienta durante 8 horas a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y luego se añaden 10 cm^3 de agua y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo de evaporación en 25 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo oleoso que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (67 / 33 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,3 g de un aceite incoloro, que se disuelve en 15 cm^3 de acetona y se añaden 30 cm^3 de una solución 3 M aproximadamente de éter clorhídrico. El precipitado blanco formado se filtra y luego se seca al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C. Se obtienen así 0,325 g de diclorhidrato de 1-[2-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en forma de un sólido blanco que funde a 208°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mt: 2H); de 3,40 a 3,60 (mt: 4H); 3,95 (s: 3H); 4,47 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,29 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,62 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H); 10,03 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3031; 2945; 2632; 2540; 1606; 1579; 1518; 1456; 1411; 1047; 1030; 764 y 697 cm^{-1}.

El 3-metoxi-4-fenil-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se agita una suspensión de 2 g de 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona, 1,37 g de carbonato de potasio y 1,13 cm^3 (1,5 g) de sulfato de dimetilo en 70 cm^3 de 2-butanona a una temperatura de 70°C durante 4 horas. Se añaden a la mezcla 24 cm^3 de una solución de hidróxido de sodio 1,66 N y se agita 4 horas a temperatura ambiente, luego se concentra parcialmente bajo presión reducida (3 kPa) para desechar la 2-butanona. Se recoge el residuo mediante 10 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo sólido pardo claro, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98,5 / 1,5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,3 g de 3-metoxi-4-fenil-pirazol en forma de un polvo amarillo pálido que funde a 150°C.

La 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 6,4 g de 4-fenil-1H-pirazol-3-ol en 64 cm^3 de piridina precalentada a 100°C se añaden, en 10 minutos, 3,4 cm^3 de anhidrido acético. Después de 30 minutos suplementarios a 100°C se enfría la mezcla y se vierte en 600 cm^3 de mezcla de agua y hielo. El precipitado aparecido se filtra se lava 4 veces con 100 cm^3 de agua helada y luego 4 veces con 100 cm^3 de heptano, y luego se seca al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C. Se obtienen así 5,09 g de 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona en forma de un polvo marrón claro que funde a 215°C.

El 4-fenil-1H-pirazol-3-ol puede obtenerse según el procedimiento descrito por D. L. Selwood y col., J. Med. Chem. 2001, 44, 78-93.

Ejemplo 2

Diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

Una suspensión de 0,67 g de diclorhidrato de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y 0,08 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 500 kPa, a una temperatura de 20°C durante 20 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo pastoso que se recubre con 50 cm^3 de acetona y se tritura durante una noche. Después de filtración del sólido aparecido y secado al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C se obtienen 0,265 g de diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol en forma de cristales higroscópicos de color marrón claro que funden hacia 240°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 1,95 (mt: 4H); de 1,95 a 2,15 (mt: 1H); de 2,40 a 2,60 (mt: 1H); 2,96 (dd ancho, J = 12,5 y 7,5 Hz: 1H); de 3,10 a 3,40 (mt: 5H); 4,03 (dd, J = 13,5 y 7,5 Hz: 1H); 4,10 (dd, J = 13,5 y 7,5 Hz: 1H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,00 (s: 1H); 10,51 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3417; 2940; 2546; 1601; 1474; 1388; 1189; 768; 702 y 611 cm^{-1}.

Ejemplo 3

Diclorhidrato de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una suspensión de 3,84 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, una solución de 5 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 30 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añaden en pequeñas partes 11,78 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, luego se calienta durante 18 horas a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, luego se añaden lentamente 25 cm^3 de agua, y luego se vierte en 300 cm^3 de agua y se extrae 2 veces con 300 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 3 veces con 100 cm^3 de agua, luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El

residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (90 / 10 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 2,81 g de un aceite pardo, que se disuelve en 200 cm^3 de etanol y se añaden 6,25 cm^3 de una solución acuosa aproximadamente 6 M de ácido clorhídrico. La solución se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Por 2 veces, se recoge el residuo mediante 200 cm^3 de etanol y se pone en seco. Se obtienen así 3,01 g de diclorhidrato de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de una suspensión densa marrón clara. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 1,90 (mt: 4H); 2,06 (mt: 1H); de 2,50 a 2,65 (mt: 1H); 2,94 (dd, J = 10 y 5 Hz: 1H); de 3,10 a 3,40 (mt: 5H); 4,11 (dd, J = 10,5 y 6 Hz: 1H); 4,16 (dd J = 10,5 y 6 Hz: 1H); 5,33 (s: 2H); 7,07 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz: 3H); 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H); 10,51 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3031; 2936; 2803; 2564; 1606; 1578; 1569; 1510; 1454; 1435; 1360; 1046; 1024; 764; 697; 615 y 511 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-fenil-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 5,7 g de 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona, 3,9 g de carbonato de potasio y 3,7 cm^3 (5,3 g) de bromuro de bencilo en 250 cm^3 de 2-butanona se agita a la temperatura de ebullición del medio de reacción durante 2,25 horas. El mineral insoluble se elimina por filtración y se concentra en seco el filtrado bajo presión reducida (3 kPa). Se disuelve el residuo en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, con adición de 50 cm^3 de metanol y 1 cm^3 de una solución de hidróxido de sodio 10 N y se agita 0,25 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 5 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo sólido blanco, que se tritura en una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo. Después de filtración y secado al aire se obtienen 4,43 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en forma de un sólido blanco que funde a 163°C.

Ejemplo 4

Clorhidrato monohidrato de 3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una solución de 0,9 g de 3-metoxi-4-fenil-pirazol en 15 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,99 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añaden en pequeñas partes 3,04 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, luego se calienta durante 16 horas a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, luego se añaden lentamente 10 cm^3 de agua y se concentra bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 25 cm^3 de agua y se extrae 3 veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 3 veces con 25 cm^3 de agua, luego se secan, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (90 / 10 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,3 g de un aceite pardo, que se disuelve en 40 cm^3 de acetona y con adición de 35 cm^3 de éter clorhídrico aproximadamente 3 M. La solución se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa) y el residuo pastoso se lava 2 veces con 50 cm^3 de éter etílico y luego se tritura en 50 cm^3 de éter etílico durante una noche. Después de filtración del sólido obtenido y secado al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C se obtienen 0,25 g de clorhidrato monohidrato de 3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un polvo blanco que funde hacia 125°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,60 a 1,90 (mt: 4H); 2,05 (mf: 1H); de 2,45 a 2,60 (mt: 1H); 2,94 (dd ancho, J = 13 y 7 Hz: 1H); de 3,05 a 3,40 (mt: 5H); 3,93 (s: 3H); 4,12 (mt: 2H); 7,17 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,62 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,10 (s: 1H); de 9,40 a 9,90 (mf muy extendido: 1H). Espectro IR (KBr): 2942; 2562; 1609; 1579; 1517; 1458; 1406; 1048; 1030; 759; 698; 601 y 508 cm^{-1}.

Ejemplo 5

Diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,163 g de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, 0,38 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M y 0,024 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo oleoso higroscópico, que se disuelve en 10 cm^3 de agua y se liofiliza. Se obtienen así 0,083 g de diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol en forma de sólido pardo amorfo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 2,05 (mt: 4H); 2,41 (mt: 1H); 3,26 (mt: 3H); 3,40 (mt: 1H); 3,77 (mt: 2H); 4,68 (mt: 1H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,69 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,22 (s: 1H); de 10,15 a 10,75 (mf extendido: 1H); 11,07 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3417; 2956; 2806; 2666; 1607; 1580; 1522; 1450; 1168; 995; 762; 697; 671 y 513 cm^{-1}.

El 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,5 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 30 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,96 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añade gota a gota la solución de 0,725 g de 3-[(metanosulfonil)oxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 5 cm^3 de dimetilformamida anhidra, y luego se calienta durante 20 horas a una temperatura de 110°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, luego se añaden lentamente 5 cm^3 de agua y se concentra bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 10 cm^3 de agua y se extrae con 50 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 10 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en

seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por CLHP preparatoria sobre Kromasil C_8 10µ eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (50 / 50 en volumen) y después de acetonitrilo y metanol amoniacal (7 M) (98 / 2 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,163 g de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite amarillo que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El 3-[(metanosulfonil)oxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede obtenerse según el procedimiento descrito por S. M. Jenkins y col., J. Med. Chem. 1992, *35*, 2392-2406.

Ejemplo 6

Diclorhidrato de 1-(2-perhidro-azepin-1-il-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,65 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-perhidro-azepina, 1,44 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M y 0,092 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 40 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,541 g de diclorhidrato de 1-(2-perhidro-azepin-1-il-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde a 228°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,64 (mt: 4H); 1,84 (mt: 4H); 3,17 (mt: 2H); de 3,25 a 3,55 (mt: 4H); 4,41 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,05 (s: 1H); 10,35 (mf: 1H); 10,49 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3431; 2934; 2638; 2422; 1608; 1582; 1572; 1528; 1452; 1210; 1179; 1013; 760; 692; 673 y 511 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-perhidro-azepina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,29 cm^3 de perhidro-azepina y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de

acetonitrilo se agita durante 3 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente, luego se añaden 0,15 cm^3 de perhidro-azepina y se sigue calentando durante 2 horas. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (96 / 4 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,72 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-perhidro-azepina en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 375 (M^+), m/z 112 (pico base).

El 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 13,7 g de clorhidrato de 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanol en 400 cm^3 de diclorometano se añaden, gota a gota a temperatura ambiente, 59 cm^3 de trietilamina. Se enfría la mezcla de reacción hacia 5°C y se añade, en 0,5 horas, la solución de 22,5 g de cloruro de toluen-4-sulfonilo en 200 cm^3 de diclorometano. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 100 cm^3 de agua y se extrae con (500 + 250) cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 3 veces con 100 cm^3 de agua, luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con diclorometano y luego con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 19 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 448 (M^+), m/z 91 (pico base).

El 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 17 g de 3-benciloxi-4-fenil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol en 750 cm^3 de etanol se añaden a temperatura ambiente 750 cm^3 de ácido clorhídrico al 37%. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Por 3 veces se recoge el residuo mediante 1 dm^3 de etanol y se concentra en seco para dar 13,8 g de 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanol en forma de un sólido que funde a 115°C, que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El 3-benciloxi-4-fenil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 16 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 110 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 3,07 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añade gota a gota la solución de 11,06 cm^3 (15,31 g) de 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano en 40 cm^3 de dimetilformamida anhidra, luego se calienta durante 0,75 horas a una temperatura de 50°C aproximadamente. A continuación se añaden lentamente a la mezcla 25 cm^3 de agua y luego se vierte en 90 cm^3 de agua y se extrae 3 veces con 300 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 3 veces con 100 cm^3 de agua, luego se secan, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 20-45 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (90 / 10 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 17,35 g de 3-benciloxi-4-fenil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol en forma de un sólido pastoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,75 (mt: 6H); de 3,25 a 3,45 (mt: 1H); 3,60 (ddd, J = 11,5 - 8,5 y 3 Hz: 1H); 3,72 (mt: 1H); 3,94 (ddd, J = 10,5 – 6 y 4,5 Hz: 1H); 4,16 (mt: 2H); 4,55 (mt: 1H); 5,32 (s: 2H); 7,14 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz:

1H); de 7,25 a 7,45 (mt: 3H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,63 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,05 (s: 1H).

Ejemplo 7

Diclorhidrato de 1-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,58 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-metil-piperidina, 1,29 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M y 0,082 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 40 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,54 g de diclorhidrato 1-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde a 118°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): 1,29 (d, J = 6,5 Hz: 3H); de 1,35 a 1,95 (mt: 6H); 3,04 (ddd, J = 12 - 9 y 3,5 Hz: 1H); de 3,30 a 3,50 (mt: 3H); de 3,50 a 3,65 (mt: 1H); 4,37 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,64 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,02 (s: 1H). Espectro IR (KBr): 3051; 2949; 2653; 2565; 1606; 1581; 1522; 1441; 1228; 1171; 995; 768; 700; 671 y 587 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-metil-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,46 cm^3 de 2-metil-piperidina y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 6 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 μm), eluyendo con una mezcla

de diclorometano y metanol (97 / 3 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,65 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-metil-piperidina en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 375 (M^+), m/z 112 (pico base).

Ejemplo 8

Diclorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,5 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-4-fluoro-piperidina, 1,1 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M y 0,071 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 40 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,54 g de diclorhidrato 1-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde a 228°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): de 2,00 a 2,25 (mt: 4H); 3,29 (mf: 4H); 3,52 (t, J = 6 Hz: 2H); 4,40 (t, J = 6 Hz: 2H); 4,94 (d ancho, J = 48 Hz: 1H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,99 (s: 1H). Espectro IR (KBr): 3054; 2963; 2633; 2531; 1608; 1582; 1528; 1452; 1177; 1031; 1015; 764; 698 y 509 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-4-fluoro-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,702 g de bromhidrato de 4-fluoro-piperidina y 1,18 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 6 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de

etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98,5 / 1,5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,61 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-4-fluoro-piperidina en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 379 (M^+), m/z 250 y m/z 116 (pico base).

Ejemplo 9

Diclorhidrato de 1-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,57 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-3-metil-piperidina, 1,27 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M y 0,081 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 75 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,198 g de diclorhidrato de 1-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo amarillo pálido que funde a 220°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD, δ en ppm): 0,89 (d, J = 7 Hz: 3H); 1,05 (mt: 1H); de 1,60 a 2,00 (mt: 4H); 2,58 (mt: 1H); 2,83 (t muy ancho, J = 12 Hz: 1H); de 3,30 a 3,55 (mt: 4H); 4,39 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,13 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,63 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,99 (s: 1H). Espectro IR (KBr): 3057; 2960; 2651; 2550; 1607; 1581; 1523; 454; 1179; 761; 697; 614 y 513 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-3-metil-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,46 cm^3 de 3-metil-piperidina y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de

acetonitrilo se agita durante 6 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97 / 3 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,58 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-3-metil-piperidina en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 375 (M^+), m/z 112 (pico base).

Ejemplo 10

Diclorhidrato de 1-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una solución de 0,6 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirrol-1-il)-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina en una mezcla de 5 cm^3 de ácido clorhídrico al 37% y 5 cm^3 de etanol se calienta a 80°C durante 6 horas, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo 4 veces mediante 100 cm^3 de etanol y se concentra en seco. Se tritura el residuo en 40 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,403 g de diclorhidrato de 1-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo pardo que funde a 192°C.. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,29 (d muy ancho, J = 18 Hz: 1H); de 2,40 a 2,60 (mt: 1H); 3,07 (mt: 1H); 3,47 (mt: 1H); 3,55 (mt: 2H); 3,62 (d muy ancho, J = 16,5 Hz: 1H); 3,84 (d ancho, J = 16,5 Hz: 1H); 4,47 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,72 (d ancho, J = 10,5 Hz: 1H); 5,93 (d muy ancho, J = 10,5 Hz: 1H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,06 (s: 1H); de 10,20 a 10,80 (mf extendido: 1H); 10,88 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3422; 2948; 2688; 2579; 1607; 1526; 1452; 1184; 1023; 768; 699; 667; 670 y 511 cm^{-1}.

La 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirrol-1-il)-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,36 cm^3 de 1,2,3,6-tetrahidro-piridina y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 6 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (97 / 3 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,6 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirrol-1-il)-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IC): m/z 360 ($[M+H]^+$) (pico base).

Ejemplo 11

Diclorhidrato de 1-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 0,6 g de 7-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano en 40 cm^3 de etanol se añaden 3 cm^3 de ácido clorhídrico 1 M, se agita durante 0,25 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo obtenido y 0,078 g de paladio sobre carbón (al 10%) se ponen en suspensión en 20 cm^3 de etanol y se agitan en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 25 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,466 g de diclorhidrato de 1-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco que funde a 228°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,66 (mf: 4H); 2,00 (mf: 4H); 3,43 (mt: 2H); 3,93 (s ancho: 2H); 4,43 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,08 (s: 1H); de 10,35 a 10,55 (mf extendido: 1H); 10,47 (mf:

1H). Espectro IR (KBr): 2988; 2789; 2661; 2537; 1608; 1533; 1449; 1279; 1179; 875; 761; 698; 674 y 510 cm^{-1}.

El 7-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,616 g de clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 5 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 30 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 30 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98 / 2 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,6 g de 7-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IC): m/z 374 ($[M+H]^+$) (pico base).

Ejemplo 12

Diclorhidrato de 1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 0,9 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octano en 50 cm^3 de etanol se añaden 2 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M, se agita 0,25 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo obtenido y 0,124 g de paladio sobre carbón (al 10%) se ponen en suspensión en 20 cm^3 de etanol y se agitan en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 25 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,56 g de diclorhidrato de 1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-etil]-4-

fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde a 171°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,50 a 1,75 (mt: 6H); 1,90 (s muy ancho: 1H); de 2,00 a 2,15 (mt: 1H); 2,28 (mt: 1H); 2,86 (dd muy ancho, J = 12 y 4,5 Hz: 1H); de 3,35 a 3,55 (mt: 1H); 3,38 (s muy ancho: 1H); 3,55 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,46 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,04 (s: 1H); 10,84 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 2949; 2870; 2629; 2184; 1608; 1579; 1510; 1455; 1198; 870; 761; 692; 670 y 510 cm^{-1}.

El 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,563 g de clorhidrato de 2-aza-biciclo[2.2.2]octano y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 8 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 30 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 2 veces con 30 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,92 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IC): m/z 388 ($[M+H]^+$) (pico base).

El clorhidrato de 2-aza-biciclo[2.2.2]octano puede obtenerse según el procedimiento descrito por Yokota, M. y col., Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther., 1997, 32 (5), 377-384.

Ejemplo 13

Diclorhidrato de 1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 0,7 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano en 50 cm^3 de etanol se añaden 1,6 cm^3 de ácido clorhídrico 6 M, se agita 0,25 horas a temperatura ambiente, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo obtenido y 0,10 g de paladio sobre carbón (al 10%) se ponen en suspensión en 20 cm^3 de etanol y se agitan en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 1.000 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 40 cm^3 de acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,565 g de diclorhidrato de 1-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde a 173°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, a una temperatura de 363 K, δ en ppm): de 1,45 a 1,55 (mt: 1H); de 1,65 a 1,80 (mt: 3H); de 1,95 a 2,05 (mt: 2H); 2,65 (mt: 1H); de 3,10 a 3,25 (mf extendido: 2H); 3,48 (mt: 1H); 3,59 (mt: 1H); 4,04 (mt: 1H); 4,34 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,62 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,90 (s: 1H). Espectro IR (KBr): 2955; 2827; 2601; 2554; 1607; 1528; 1454; 1177; 1010; 767; 699; 672 y 515 cm^{-1}.

El 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1 g de 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo, 0,51 g de clorhidrato de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano y 0,88 g de carbonato de potasio en 25 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 8 horas a una temperatura de 80°C aproximadamente. La mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 30 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 2 veces con 30 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (granulometría 15-35 μm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,75 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano en forma de un aceite

viscoso incoloro, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masas (IE): m/z 373 (M^+), m/z 110 (pico base).

El clorhidrato de 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano puede obtenerse según el procedimiento descrito por J. R. Malpass y col., J. C. S., Perkin Trans. 1 1977, *8*, 874-884.

Ejemplo 14

Diclorhidrato de 1-[2-dimetilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,10 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dimetil-amina y 0,012 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se obtienen así 0,049 g de diclorhidrato de 1-[2-dimetilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde hacia 135°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,81 (d, J = 5 Hz: 6H); 3,51 (mt: 2H); 4,38 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,16 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,05 (s: 1H); 10,27 (mf: 1H); de 10,30 a 10,70 (mf muy extendido: 1H). Espectro IR (KBr): 3311; 2985; 2558; 2463; 1629; 1582; 1508; 1467; 1409; 1190; 985; 760; 687 y 673 cm^{-1}.

El diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,25 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 3 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,154 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), y luego, una vez que han desaparecido las espumas, 0,5 g de bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se añade lentamente agua a la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y amoniaco al 28% (90 / 8 / 2 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo

presión reducida, se obtienen 0,21 g de un aceite que se disuelve en éter etílico, con adición de 1 cm^3 de una solución aproximadamente 3 M de éter clorhídrico, y luego se pone en seco. Se tritura el residuo en acetona y luego se aísla por filtración. Se obtienen así 0,1 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dimetil-amina en forma de cristales blancos que funden a 105°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,82 (d, J = 5 Hz: 6H); 3,57 (mt: 2H); 4,34 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,36 (s: 2H); 7,18 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,30 a 7,50 (mt: 5H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,17 (s: 1H); 9,68 (mf: 1H).

El bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina puede obtenerse según el procedimiento descrito por L. H. Amundsen y col., J. Am. Chem. Soc. 1941, *63*, 305-307.

Ejemplo 15

Diclorhidrato de 1-[3-dimetilamino-propil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,274 g de diclorhidrato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina y 0,04 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se obtienen así 0,209 g de diclorhidrato de 1-[3-dimetilamino-propil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde hacia 208°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,20 (mt: 2H); 3,5 (d, J = 5 Hz: 6H); 3,07 (mt: 2H); 4,04 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,13 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,99 (s: 1H); 10,82 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3078; 2954; 2591; 2470; 1603; 1476; 1369; 1268; 1188; 881; 763; 700; 570 y 494 cm^{-1}.

El diclorhidrato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 0,38 g de oxalato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina en 10 cm^3 de agua se añaden 3,6 cm^3 de solución de hidróxido de sodio

1 N y se agita durante 0,25 horas, luego se extrae 3 veces con 25 cm^3 de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, y luego se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo obtenido se disuelve en 25 cm^3 de etanol, se añade en exceso una solución aproximadamente 3 M de éter clorhídrico, y luego se pone en seco. Se obtienen así 0,274 g de diclorhidrato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina en forma de un sólido blanco pastoso que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El oxalato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,25 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 15 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,106 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añaden en pequeñas partes 0,316 g de clorhidrato de (3-cloro-propil)-dimetil-amina, y luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en 150 cm^3 de agua y se extrae 3 veces con 150 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 cm^3 de agua, luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido (0,8 g) se disuelve en 10 cm^3 de éter etílico y se añade una solución de 0,09 g de ácido oxálico en 5 cm^3 de éter etílico. El precipitado blanco formado se filtra y luego se seca al vacío (70 Pa) a temperatura ambiente. Se obtienen así 0,395 g de oxalato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina en forma de un sólido blanco que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,15 (mt: 2H); 30 (s: 6H); 2,98 (mt: 2H); 4,08 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,33 (s: 2H); 7,16 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,30 a 7,45 (mt: 3H); 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,09 (s: 1H).

Ejemplo 16

Diclorhidrato de 1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,123 g de diclorhidrato de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina y 0,014 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se obtienen así 0,075 g de diclorhidrato de 1-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde hacia 206°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, a una temperatura de 403K, δ en ppm): 1,36 (d, J = 6,5 Hz: 6H); 1,57 (mt: 1H); de 1,65 a 1,90 (mt: 5H); 3,28 (mf: 2H); 3,49 (mf: 2H); 4,36 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,15 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,00 (s: 1H). Espectro IR (KBr): 3428; 3058; 2978; 2942; 2657; 2571; 1606; 1580; 1521; 1452; 1388; 1173; 997; 914; 766; 699; 671 y 511 cm^{-1}.

El diclorhidrato de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,117 g de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina en 25 cm^3 de etanol se añaden 0,5 cm^3 de una solución aproximadamente 3 M de éter clorhídrico, y luego se pone en seco. Se obtienen así 0,123 g de diclorhidrato de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina en forma de una pasta incolora que se usa tal cual en la etapa siguiente.

La (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,25 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añade progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,211 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C

aproximadamente se añade en pequeñas partes 0,636 g de clorhidrato de (2S,6R)-1-(2-cloro-etil)-2,6-dimetil-piperidina, y luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en 150 cm^3 de agua y se extrae 2 veces con 150 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 cm^3 de agua, luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se disuelve en 25 cm^3 de éter etílico y se añade una solución de 0,09 g de ácido oxálico en 25 cm^3 de éter etílico. El producto pastoso formado se lava 3 veces con 25 cm^3 de éter etílico, luego se recoge con 25 cm^3 de agua y se añaden 4 cm^3 de solución de hidróxido de sodio 1 N y se agita durante 0,25 horas, luego se extrae 2 veces con 25 cm^3 de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, y luego se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (80 / 20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,117 g de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina en forma de un aceite incoloro que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,08 (d, J = 6,5 Hz: 6H); 1,17 (t desdoblado ancho, J = 12 y 3 Hz: 2H); 1,28 (mt: 1H); 1,53 (d ancho, J = 12 Hz: 2H); 1,62 (mt: 1H); 2,48 (mt: 2H); 2,95 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,98 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,32 (s: 2H); 7,15 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); de 7,30 a 7,45 (mt: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,42 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,10 (s: 1H).

El clorhidrato de (2S,6R)-1-(2-cloro-etil)-2,6-dimetil-piperidina amina puede obtenerse según el procedimiento descrito por R. Dahlbom y col., Acta Pharmaceutica Suecica 1969, *6* (3), 413-418.

Ejemplo 17

Diclorhidrato de 1-[2-dietilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,31 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina y 0,04 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se

obtienen así 0,139 g de diclorhidrato de 1-[2-dietilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco que funde hacia 174°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,23 (t, J = 7 Hz: 6H); 3,12 (q muy ancho, J = 7 Hz: 4H); 3,46 (t muy ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,40 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,07 (s: 1H); 10,46 (mf: 1H); de 10,60 a 10,85 (mf extendido: 1H). Espectro IR (KBr): 3065; 2974; 2589; 2484; 1609; 1530; 1454; 1179; 1012; 765; 693; 677 y 508 cm^{-1}.

El diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,31 g de oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina. Se obtienen así 0,31 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina bajo la forma de una goma incolora que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,211 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) y 0,516 g de clorhidrato de (2-cloro-etil)-dietil-amina. Se obtienen así 0,376 g de oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina en forma de un polvo blanco que funde a 133°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,12 (t, J = 7 Hz: 6H); 2,98 (q ancho, J = 7 Hz: 4H); 3,35 (t muy ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,31 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 5,35 (s: 2H); 7,17 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (mt: 3H); 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,14 (s: 1H).

Ejemplo 18

Diclorhidrato de 1-(2-diisopropilamino-etil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,21 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina y 0,025 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se obtienen así 0,122 g de diclorhidrato de 1-[2-diisopropilamino-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde hacia 220°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,32 (d ancho, J = 7 Hz: 6H); 1,34 (d ancho, J = 7 Hz: 6H); 3,47 (mf: 2H); 3,71 (mt: 2H); 4,40 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,12 (s: 1H); 9,96 (mf: 1H); 10,49 (s ancho: 1H). Espectro IR (KBr): 2984; 2654; 2507; 2469; 1607; 1580; 1531; 1453; 1193; 759; 693; 673 y 511 cm^{-1}.

El diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,31 g de oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina. Se obtienen así 0,21 g de diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina bajo la forma de un semisólido marrón claro que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,211 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) y 0,6 g de clorhidrato de (2-cloro-etil)-diisopropil-amina. Se obtienen así 0,312 g de oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina en forma de un polvo blanco que funde a 134°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): 1,21 (d, J = 6 Hz: 12H); 3,39 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 3,57 (mt: 2H); 4,30 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,35 (s: 2H); 7,17 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,35 (mt: 3H); 7,41 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,49 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,10 (s: 1H).

Ejemplo 19

Diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 2 pero con 0,285 g de diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol y 0,037 g de paladio sobre carbón (al 10%). Se obtienen así 0,101 g de diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo marrón claro que funde hacia 173°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,80 a 2,10 (mt: 4H); de 2,90 a 3,10 (mf: 2H); de 3,45 a 3,65 (mf: 4H); 4,34 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,02 (s: 1H); de 10,30 a 10,60 (mf extendido: 1H); 10,43 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3416; 3054; 2973; 2670; 2585; 2476; 2405; 1608; 1581; 1527; 1453; 1247; 1175; 1011; 768; 702; 673 y 514 cm^{-1}.

El diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,34 g de oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol. Se obtienen así 0,285 g de diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol bajo la forma de una goma marrón clara que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,211 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) y 0,51 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina. Se obtienen así 0,354 g de oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco que funde a 144°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,87 (mt: 4H); 3,10 (mt: 4H); 3,46 (mt: 2H); 4,33 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,35 (s: 2H); 7,18 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (mt: 3H); 7,43 (t

ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,13 (s: 1H).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una solución de 1,2 g de 3-metoxi-4-fenil-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añade progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 1,94 g de *terc*-butilato de potasio. Después de 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente se añade gota a gota la solución de 2,8 g de 3-[(metanosulfonil)oxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra, luego se calienta durante 16 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y luego se concentra bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 30 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 30 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (90 / 10, y luego 75 /25 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,36 g de un aceite, que se disuelve en 15 cm^3 de acetona y se añaden 5 cm^3 de una solución aproximadamente 1 M de éter clorhídrico. El precipitado aparecido se tritura durante una noche y luego se aísla por filtración. Se obtienen así 0,308 g de clorhidrato de 3-(3-metoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un polvo marrón claro higroscópico que funde hacia 207°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 2,05 (mt: 4H); 2,42 (mt: 1H); 3,28 (mt: 3H); de 3,35 a 3,55 (mt: 1H); 3,80 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,75 (mt: 1H); 7,18 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,30 (s: 1H); 10,76 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3430; 2939; 2907; 2666; 2584; 1607; 1580; 1570; 1518; 1454; 1409; 1049; 1028; 764; 698; 623 y 513 cm^{-1}.

Ejemplo 21

Clorhidrato de 1-[2-(3-difluorometoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

Se actúa como en el ejemplo 1 pero con 0,25 g de 3-difluorometoxi-4-fenil-1H-pirazol, 0,303 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) y 0,6 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina, y luego eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen). Se obtienen así 0,175 g de clorhidrato de 1-[2-(3-difluorometoxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en forma de un sólido blanco que funde hacia 174°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mf: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mf: 2H); 3,47 (d muy ancho, J = 12 Hz: 2H); 3,54 (mf: 2H); 4,55 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,29 (tt, J = 7,5 y 2,5 Hz: 1H); 7,41 (t, J = 72 Hz: 1H); 7,44 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,59 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,30 (s: 1H); de 10,00 a 10,20 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3100; 2931; 2644; 2543; 1609; 1581; 1507; 1482; 1456; 1364; 1181; 1125; 1100; 1076; 761; 694 y 513 cm^{-1}.

El 3-difluorometoxi-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 2,55 g de 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona, 1,75 g de carbonato de potasio y 1,82 g de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo en 40 cm^3 de dimetilformamida se agita, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego a una temperatura de 65°C durante 8 horas. Después de enfriamiento se añaden a la mezcla 10 cm^3 de una solución de hidróxido de sodio 10 N y se agita 1 hora a temperatura ambiente, luego se concentra bajo presión reducida (3 kPa). El residuo se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 3 veces la fase orgánica con 25 cm^3 de agua, se seca y se concentra bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (99 / 1 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,8 g de 3-difluorometoxi-4-fenil-1H-pirazol bajo la forma de un sólido amarillo que funde a 125°C. Espectro de masas (IE): m/z 210 (M^+) (pico base), m/z 160 $[M - CF_2]^+$.

Ejemplo 22

Diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina

A una solución de 0,2 g de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en 10 cm^3 de metanol se añaden 10 cm^3 de una solución 1N de éter clorhídrico en exceso, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo suministra, después de trituración en éter etílico, 0,244 g de diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en forma de cristales blancos que funde hacia 120°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,55 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,95 (mf: 2H); 3,44 (mf: 2H); 3,51 (mt: 2H); 4,53 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,27 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,42 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,56 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,07 (s: 1H); 10,46 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3277; 2945; 2630; 2545; 1612; 1540; 1451; 1099; 1005; 768; 707; 572 y 559 cm^{-1}.

La 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 1,59 g de 4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina, 2,2 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina, 4 g de carbonato de potasio y 1,66 g de yoduro de potasio en 50 cm^3 de 2-butanona se agita a la temperatura de ebullición del medio de reacción durante 22 horas. Después de enfriamiento la mezcla se pone en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 40 cm^3 de solución 0,5 N de hidróxido de sodio y se extrae con 50 cm^3 de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso amarillo se purifica por cromatografía sobre alúmina básica eluyendo sucesivamente con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (50 / 50 en volumen) y luego con acetato de etilo puro. Se obtienen así 0,2 g de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en forma de un sólido blanco que funde a 96°C y que tiene un Rf de 0,4 (acetato de etilo, placa de óxido de aluminio de referencia 105731, Merck). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 2H); 1,49 (mt: 4H); 2,39 (t ancho, J = 5 Hz: 4H); 2,64 (t, J = 6,5 Hz:

2H); 3,98 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,63 (s: 2H); 7,15 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,49 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,74 (s: 1H).

La 4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina puede prepararse según el procedimiento descrito por S. A. Lang, Jr. y col., J. Heterocyclic Chem. 1977, *14*, 65-69.

Ejemplo 23

Diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina

A una solución de 0,25 g de N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-formamida en 10 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro se añaden progresivamente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 2 cm^3 de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio. Después de 66 horas de agitación a temperatura ambiente se añade a la mezcla progresivamente 1 cm^3 de solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrae con 20 cm^3 de acetato de etilo. Después de eliminación del gel por filtración la fase orgánica se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina básica eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (80 / 20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtiene un aceite incoloro, que se disuelve en 10 cm^3 de éter etílico y se añade 1 cm^3 de una solución aproximadamente 6 N de dioxano clorhídrico, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en acetona y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,045 g de diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en forma de un sólido blanco que funde hacia 165°C (con descomposición). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mf: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 1,6 (s: 3H); 2,94 (mf: 2H); de 3,40 a 3,65 (mt: 4H); 4,42 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,20 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,37 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,47 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,89 (s: 1H); 9,93 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3289; 2943; 2600; 2534; 2481; 1627; 1530; 1446; 1342; 1189; 850; 770; 706 y 499 cm^{-1}.

El N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-formamida puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 0,24 g de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en 10 cm^3 de formiato de etilo se agita a la temperatura de ebullición del medio de reacción durante 23 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,31 g de N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-formamida en forma de una laca incolora, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, a una temperatura de 373 K, δ en ppm): 1,42 (mt: 2H); 1,52 (mt: 4H); 2,45 (t, J = 5 Hz: 4H); 3,6 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,17 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,24 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,38 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,49 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,96 (s: 1H); 8,30 (d ancho, J = 5 Hz: 1H); 9,49 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 34434; 3218; 2955; 2799; 1683; 1631; 1607; 1325; 1289; 765; 698 y 592 cm^{-1}.

Ejemplo 24

Oxalato de N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

A una solución de 0,27 g de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en 5 cm^3 de cloroformo se añaden 0,1 cm^3 de anhidrido acético, y luego se agita a temperatura ambiente durante 100 horas. Después de concentración en seco de la mezcla bajo presión reducida (3 kPa), se añaden al residuo 15 cm^3 de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con 20 cm^3 de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se disuelve en 10 cm^3 de acetona y se añaden 0,1 g de ácido oxálico. La solución obtenida se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa) y se tritura el residuo en éter etílico y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,05 g de oxalato de N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida bajo la forma de un sólido blanco higroscópico. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,52 (mt: 2H); 1,70 (mt: 4H); 2,01 (s ancho: 3H); 3,01 (mf: 4H); 3,36 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H): 4,44 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,25 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,38 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,47 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,11 (s ancho: 1H); 9,66 (mf: 1H). Espectro IR (KBr): 3258; 3026; 2952; 2683; 2540; 1725; 1640; 1525; 1447; 1373; 1202; 1008; 765 y 700 cm^{-1}.

Ejemplo 25

N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida

A una solución de 0,18 g de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina en 5 cm^3 de cloroformo se añaden 0,06 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo, y luego se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añaden a la mezcla 0,04 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden a la mezcla 15 cm^3 de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con 25 cm^3 de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina básica eluyendo sucesivamente con acetato de etilo puro, y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (30 / 1 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtiene un residuo incoloro, que se hace cristalizar por trituración en éter etílico y se aísla por filtración. Se obtienen así 0,05 g de N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-metanosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 121°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,40 a 1,55 (mt: 6H); 2,41 (t ancho, J = 5 Hz: 4H); 3,1 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,11 (s: 3H); 4,18 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,23 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,38 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,69 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,06 (s: 1H); de 9,00 a 9,70 (mf muy extendido: 1H). Espectro IR (KBr): 3105; 2928; 1610; 1440; 1321; 1149; 976; 765; 699; 524 y 518 cm^{-1}.

Ejemplo 26

Diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-propil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 0,42 g de {2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina en 5 cm^3 de metanol a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añade progresivamente 1 cm^3 de una solución clorhídrica 4 N en dioxano. Después de 15 horas de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida

(2,7 kPa) y se seca a 40°C bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,37 g de diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-propil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco que funde a 189°C. Espectro de masas (IC): m/z 246 (MH^+) pico base.

La {2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión agitada bajo atmósfera de argón de 1,3 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 5 cm^3 de dimetilformamida, se añade una solución de 1 g de 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-1H-pirazol en 5 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 minutos de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego 30 minutos a 50°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se añaden bajo agitación 1,3 g de clorhidrato de (2-cloro-1-metil-etil)-dimetil-amina, y luego se lleva la mezcla durante 15 horas a 50°C. Después de adición de 0,14 g de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina y 0,7 g de clorhidrato de (2-cloro-1-metil-etil)-dimetil-amina suplementarios, se prosigue con la reacción 15 horas a 50°C, y luego se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo obtenido en 100 cm^3 de agua; se extrae la fase acuosa resultante 3 veces con 30 cm^3 de diclorometano, y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,2 g de un aceite marrón que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración en seco de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 0,42 g de {2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite [CCM: eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 en volumen), Rf = 0,13]. Espectro de masas (IE): m/z 325 (M^+), m/z 72 (C_4H10N^+).

El 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A 20 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden 2,02 g de 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona, 1,27 cm^3 de 3-bromo-ciclohexeno y 1,52 g de carbonato de potasio. Después de 3

horas de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo obtenido en una mezcla de 20 cm^3 de tetrahidrofurano y 20 cm^3 de metanol, y luego se añaden bajo agitación 2 cm^3 de sosa 5 N. Después de 30 minutos de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, el medio de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), lo que conduce a un residuo que se solubiliza en 100 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la solución orgánica 2 veces con 20 cm^3 de agua y con 20 cm^3 de agua saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el sólido obtenido con 5 cm^3 de acetato de etilo en caliente bajo agitación; se añaden a la solución 40 cm^3 de éter diisopropílico, llevada a reflujo del disolvente durante 15 minutos, y luego enfriada a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se filtra un primer chorro de cristalización, se lava con 10 cm^3 de éter diisopropílico y 10 cm^3 de pentano, y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,07 g de 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. El filtrado de cristalización se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico y se añaden 20 cm^3 de pentano; se filtra un segundo chorro de cristalización y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa), para dar 0,33 g de un lote idéntico al precedente [CCM: eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen), Rf = 0,23]. Espectro de masas (IE): m/z 240 (M^+), m/z 160 [$(M-C_6H8)^+$].

Ejemplo 27

1-(1-Metil-piperidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A 20 cm^3 de etanol a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden 0,86 g de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina, 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%, 10 cm^3 de ciclohexeno y 20 cm^3 de etanol. Después de 15 horas a 50°C, se añaden al medio de reacción 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% y 10 cm^3 de ciclohexeno; se lleva la mezcla a reflujo del disolvente durante 1 hora, y luego se añaden otros 15 cm^3 de ciclohexeno y se prosigue con la reacción a reflujo del

disolvente durante 5 horas. El catalizador se filtra sobre supercel, y se evapora en seco la solución bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,48 g de un sólido que se tritura en 10 cm^3 de una mezcla de éter diisopropílico y pentano. Se obtiene después de filtración 0,3 g de un sólido que se lleva a reacción con 10 cm^3 de etanol, 10 cm^3 de ciclohexeno y 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% bajo agitación y a reflujo del disolvente durante 15 horas. El catalizador se filtra sobre supercel, y se evapora el filtrado en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,3 g de un sólido que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol / solución acuosa de amoniaco al 38% (88 / 10 / 2 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 0,15 g de un sólido amarillento que se recoge en 70 cm^3 metanol a una temperatura de 20°C aproximadamente. A la solución se añade 1 cm^3 de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se agita durante 15 minutos a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,19 g de una suspensión densa que se tritura en éter diisopropílico y se filtra. El sólido delicuescente se recoge con 1 cm^3 de sosa 1 N, y se lava la fase acuosa con diclorometano, se evapora parcialmente bajo presión reducida (2,7 kPa), se ajusta a un pH 8 por adición de ácido clorhídrico 0,1 N, y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,15 g de 1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de una suspensión densa crema que funde a 132°C. Espectro de masas (ES): m/z 272 (MH^+).

La 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1 g de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 10 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden progresivamente, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 0,4 g de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina, y luego se lleva la mezcla 10 minutos a 50°C. Después de adición de 1,5 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-metilpiperidina, se calienta el medio de reacción durante 15 horas a 80°C, luego se enfría a una

temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la mezcla con diclorometano; se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,6 g de un aceite marrón que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano, metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida en seco (2,7 kPa), se obtienen 0,86 g de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina en forma de un aceite amarillo [CCM: eluyente: diclorometano / metanol / solución acuosa de amoniaco al 38% (88 / 10 / 2 en volumen), Rf = 0,41]. Espectro de masas (IE): m/z 361 (M^+), m/z 270 [$(M-C_7H_7)^+$].

Ejemplo 28

Diclorhidrato de 5-metil-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 0,3 g de 1-{2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 10 cm^3 de metanol, se añaden progresivamente bajo agitación, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 1,5 cm^3 de una solución clorhídrico 4 N en dioxano. Después de 15 horas de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en éter diisopropílico, se filtra, y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) a 40°C durante 2 horas para dar 0,19 g de diclorhidrato 5-metil-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido crema que funde a 222°C. Espectro de masas (IC): m/z 286 (MH^+).

La 1-{2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 0,46 g de 3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-1H-pirazol en 15 cm^3 de dimetilformamida bajo agitación y bajo atmósfera de argón, se añaden progresivamente, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 0,2 g de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina. Después de 5 minutos de calentamiento a 50°C, se añaden a la mezcla de reacción 0,67 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina, y

luego se calienta la solución a 80°C durante 15 horas. Se vierte el medio de reacción en 100 cm^3 de agua; la fase acuosa se extrae con diclorometano que se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite marrón (0,8 g) resultante se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración en seco de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 0,3 g de 3-(ciclohex-2-en-1-iloxi)-5-metil-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo [CCM: eluyente diclorometano / metanol (90 / 10 en volumen), Rf = 0,27]. Espectro de masas (IC): m/z 366 (MH^+).

El 3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo agitación de 0,8 g de 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etanona en una mezcla de 20 cm^3 de metanol y 20 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden progresivamente, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 0,54 cm^3 de sosa 5 N. Después de 6 horas de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y se recoge el residuo mediante 100 cm^3 de diclorometano y 10 cm^3 de agua; se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,46 g de 3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-1H-pirazol en forma de una goma amarilla [CCM: eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen), Rf = 0,19]. Espectro de masas (IE): m/z (254 M^+), m/z 174 [$(M-C_6H8)^+$].

La 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A 100 cm^3 de metiletilcetona a 20°C bajo agitación, se añaden 2 g de 1-(3-hidroxi-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona, 1,3 g de carbonato de potasio y 1,06 cm^3 de 3-bromo-ciclohexeno. Después de 5 horas de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 100

cm^3 de agua y 100 cm^3 de diclorometano; se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite marrón resultante (2,7 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración en seco de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 0,8 g de 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etanona en forma de un aceite amarillo [CCM: eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen), Rf = 0,74]. Espectro de masas (IE): m/z 296 (M^+), m/z 174 [(216-$C_2H_2O)^+$].

La 1-(3-hidroxi-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1,74 g de 5-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-ol (N° CAS: 64754-67-2) en 17 cm^3 de piridina bajo agitación y llevada a 100°C, se añaden 0,85 cm^3 de anhidrido acético. Después de 30 minutos de calentamiento a esta temperatura, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se vierte en 100 cm^3 de una mezcla de hielo y agua. Se extrae la solución 2 veces con 50 cm^3 de acetato de etilo; se reúnen las fases orgánicas, se lavan 2 veces con 100 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en seco bajo presión reducida (2,7 kPa); se obtienen 2 g de 1-(3-hidroxi-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona en forma de un aceite amarillo anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 216 (M^+), m/z 174 [(M-$C_2H_2O)^+$].

Ejemplo 29

Triclorhidrato de 4-(3-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una mezcla de 860 mg de formiato de amonio y 50 mg de hidróxido de paladio al 10% en 15 cm^3 de metanol se añade una solución de 500 mg de {2-[3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 15 cm^3 de metanol, y luego se calienta 3 h a reflujo del disolvente bajo agitación. A continuación se filtra el medio de reacción sobre supercel, y se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa).

Se recoge el producto en bruto de la reacción con diclorometano y se lava la mezcla resultante sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se reúnen las fases acuosas y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo obtenido con metanol y se filtra la suspensión. Después de evaporación del filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa), se tritura el sólido residual en etanol clorhídrico 3 N. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 110 mg de triclorhidrato de 4-(3-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro IR (KBr): 3432; 2839; 2689; 2586; 1627; 1603; 1523; 1462; 1178; 786 y 696 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,80 (s: 6H); 3,45 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,41 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,10 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,42 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,58 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,67 (s ancho: 1H); 8,10 (s: 1H); de 9,50 a 10,40 (mf muy extendido: 1H); 10,50 (mf: 1H); 10,73 (mf: 1H).

La{2-[3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 1,13 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 50 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 3,45 g de 3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se enfría en un baño de hielo y se añade una solución de 4,5 g de bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina en 50 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y 1,5 h a 50°C, luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 400 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, luego acetato de etilo / metanol (90 / 10 en

volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,7 g de {2-[3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 366 (M^+), m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 71 ($C_4H_9N^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

El 3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 4,1 g de 1-[3-hidroxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona en 50 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 2,75 g de carbonato de potasio y 2,2 cm^3 de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 2,5 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa) y se recoge el residuo mediante 25 cm^3 de tetrahidrofurano y 25 cm^3 de metanol, luego se añade 1 cm^3 de hidróxido de sodio 10 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto de la reacción en diclorometano. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite que se tritura en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 3,47 g de 3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,40 (s: 2H); 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,44 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,55 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,64 (t, J = 8 Hz: 1H); 8,00 (dd, J = 8 y 2 Hz: 1H); 8,13 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,33 (s: 1H); 8,62 (t, J = 2 Hz: 1H); de 12,00 a 12,80 (mf muy extendido: 1H).

La 1-[3-hidroxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 3,8 g de 4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio en 40 cm^3 de piridina bajo atmósfera de argón y bajo agitación se calienta a 90°C, y luego se añade gota a gota 1,5 cm^3 de anhidrido acético. Después de 1 h de calentamiento a 90°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y

se vierte en 100 cm^3 de agua helada. Se filtra el precipitado formado, se lava tres veces con agua y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 4,33 g de un sólido que se lleva a reacción con 40 cm^3 de piridina y 0,39 cm^3 de anhidrido acético siguiendo el protocolo enunciado anteriormente. Se obtienen 4,1 g de 1-[3-hidroxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona bajo la forma de un sólido amarillo pálido. Espectro IR (KBr): 3118; 3082; 2669; 1730; 1604; 1520; 1390; 1349; 1256; 1223; 1101; 748 y 719 cm^{-1}.

El 4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio puede prepararse de la manera siguiente:

Se calienta una solución bajo agitación de 9,3 g de éster bencílico de ácido 3-dimetilamino-2-(3-nitro-fenil)-acrílico y 1,4 cm^3 de monohidrato de hidracina en 100 cm^3 de etanol durante 3 h a reflujo del disolvente, y luego se enfría en un baño de hielo. Se filtra el sólido formado, se lava con agua, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 4,44 g de 4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio en forma de un sólido anaranjado. Espectro IR (KBr): 3346; 3199; 3071; 2855; 2685; 2386; 1583; 1538; 1469; 1350; 934; 766; 747 y 681 cm^{-1}.

El éster bencílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-nitro-fenil)-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 10 g de éster bencílico de ácido 2-(3-nitro-fenil)-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 11,5 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina, y se calienta 15 h a reflujo del disolvente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo, y se lava 3 veces la solución orgánica con agua, y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 9,3 g de éster bencílico del ácido 3-dimetilamino-

2-(3-nitro-fenil)-acrílico en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 326 (M^+), m/z 235 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

Ejemplo 30

Diclorhidrato de N-{3-[3-hidroxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida

A una solución de 400 mg de N-{3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida en 20 cm^3 de etanol se añaden 1,8 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 15 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 50 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca en hidrógeno (5 bares). Después de 2 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra el medio de reacción sobre supercel y se evapora el filtrado. Se disuelve el aceite amarillo obtenido (440 mg) en 20 cm^3 de etanol y se lleva a reacción con 50 mg de paladio sobre carbón al 10%, bajo hidrógeno (5 bares), a 40°C y bajo agitación durante 4 h. A continuación se filtra el medio de reacción sobre supercel, se evapora el filtrado, y se tritura el residuo en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado, se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 289 mg de diclorhidrato de N-{3-[3-hidroxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro IR (KBr): 3242; 3130; 2967; 2573; 2464; 1678; 1614; 1588; 1525; 1462; 1258; 1187; 787 y 690 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,05 (s: 3H); 2,80 (s ancho: 6H); 3,48 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,35 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,23 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,31 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,38 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,89 (s ancho: 1H); 7,95 (s: 1H); de 9,60 a 9,85 (mf extendido: 1H); 9,91 (s ancho: 1H); 10,45 (s ancho: 1H).

El N-{3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida puede prepararse de la manera siguiente: a una solución de 500 mg de 3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenilamina y 0,418 cm^3 de trietilamina en 20 cm^3

de diclorometano bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden 0,116 cm^3 de cloruro de acetilo manteniendo la temperatura del medio a 5°C. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden a la mezcla de reacción 0,1 cm^3 de trietilamina y 0,1 cm^3 de cloruro de acetilo suplementarios y se prosigue con la reacción durante 2 h. Entonces se lava el medio de reacción sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 540 mg de N-{3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida en forma de aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 3444; 3305; 2945; 2822; 2773; 1670; 1614; 1588; 1549; 1502; 1452; 1423; 1357; 1177; 1018; 695 y 537 cm^{-1}.

La 3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenilamina puede prepararse de la manera siguiente:

A una mezcla bajo agitación de 840 mg de hierro en polvo, 200 mg de cloruro de amonio en 15 cm^3 de etanol y 15 cm^3 de agua, calentada a reflujo del disolvente, se añade una solución de 1,1 g de {2-[3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 15 cm^3 de etanol. Se prosigue con la agitación durante 3 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado. Se recoge el residuo mediante una mezcla de acetato de etilo, agua y sosa 1 N. Se decanta la fase orgánica, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1 g de 3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenilamina en forma de aceite anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 336 (M^+), m/z 265 [(M - $C_7H_7)^+$], m/z 91($C_7H_7^+$), m/z 71($C_4H_9N^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

Ejemplo 31

Diclorhidrato de 4-(4-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 250 mg de {2-[3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 20 cm^3 de etanol se añaden 1,2 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 20 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 36 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (7 bares). Después de 5 h de agitación a 40°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, se evapora el filtrado y se tritura el residuo en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado, se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 169 mg de diclorhidrato de 4-(4-amino-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3372; 3296; 3205; 3025; 1627; 1592, 1522; 1514; 1451; 1280; 1177; 828; 612 y 525 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,75 (s: 6H); 3,42 (mt: 2H); 4,27 (t, J = 6 Hz: 2H); de 4,70 a 5,30 (mf extendido: 2H); 6,55 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 7,75 (s: 1H); 10,08 (mf: 1H).

La {2-[3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 980 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 50 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 3 g de 3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se enfría en un baño de hielo y se añade una solución de 4,7 g de bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina en 50 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en 400 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, y luego acetato de etilo /

metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,2 g de {2-[3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite pardo. Espectro de masas (IE): m/z 366 (M^+), m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 71 ($C_4H_9N^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

El 3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 4,5 g de 1-[3-hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona en 50 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 3 g de carbonato de potasio, y 2,2 cm^3 de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 2,5 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa) y se recoge el residuo mediante 25 cm^3 de tetrahidrofurano y 25 cm^3 de metanol, luego se añaden 2 cm^3 de hidróxido de sodio 10 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto de la reacción en diclorometano. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite que se tritura en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 3 g de 3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido ocre. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,41 (s: 2H); de 7,30 a 7,60 (mt: 5H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 2H); 8,23 (d, J = 9 Hz: 2H); 8,36 (s: 1H); 12,49 (mf: 1H).

La 1-[3-hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 4,85 g de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio en 40 cm^3 de piridina bajo atmósfera de argón y bajo agitación se calienta a 90°C, y luego se añade gota a gota 2 cm^3 de anhidrido acético. Después de 1 h de calentamiento a 90°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se vierte en 100 cm^3 de agua helada. Se filtra el precipitado formado, se lava tres veces con agua y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 4,5 g de 1-

[3-hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona bajo la forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3370; 3128; 2980; 2587; 1721; 1615; 1600; 1509; 1341; 1224; 1111; 855; 757 y 643 cm^{-1}.

El 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución bajo agitación de 10,7 g de éster metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(4-nitro-fenil)-acrílico y 2,1 cm^3 de monohidrato de hidracina en 120 cm^3 de etanol se calienta 3 h a reflujo del disolvente, y se enfría en un baño de hielo. Se filtra el sólido formado, se enjuaga con éter diisopropílico, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 5 g de 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio en forma de un sólido anaranjado. Espectro IR (KBr): 3188; 3089; 2909; 2728; 2423; 1603; 1589; 1567; 1538; 1501; 1345; 1330; 1212; 1112; 923; 880; 761 y 581 cm^{-1}.

El éster metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(4-nitro-fenil)-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 10,5 g de éster metílico del ácido 2-(4-nitro-fenil)-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 16,6 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina, y se calienta 2,5 h a reflujo del disolvente. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo, y se lava 3 veces la solución orgánica con agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 10,7 g de éster metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(4-nitro-fenil)-acrílico en forma de un aceite pardo. Espectro IR (CCl_4): 2949; 1693; 1603; 1519; 1433; 1344; 1219; 1095; 1048 y 855 cm^{-1}.

Ejemplo 32

Diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 300 mg de {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 20 cm^3 de etanol se añaden 1,2 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 14 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (7 bares). Después de 5 h de agitación a 30°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, y se evapora el filtrado. Se añade al residuo éter diisopropílico, lo que conduce a una suspensión que se calienta a reflujo del disolvente y se filtra en caliente. El sólido resultante se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 84 mg de diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3049; 2962; 2682; 2355; 1608; 1514; 1460; 1221; 1184; 1162; 843; 804; 703 y 560 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,76 (s ancho: 6H); 3,45 (mt: 2H); 4,32 (t ancho, J = 6 Hz: 2H); 7,32 (t, J = 8,5 Hz: 2H); de 7,35 a 7,50 (mt: 2H); 7,66 (mt: 1H); 7,70 (dd, J = 9 y 6 Hz: 2H); 7,90 (s ancho: 1H); 8,14 (s: 1H); 9,76 (mf: 1H); 10,50 (s ancho: 1H).

La {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 620 mg de {2-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 25 cm^3 de tolueno bajo atmósfera de argón, se añaden 860 mg de ácido 4-fluoro-fenil borónico, 1,3 g de fosfato de potasio y 330 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se añade acetato de etilo y agua, luego se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente con hidróxido de sodio 0,5 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (1,3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 300 mg de {2-[3-

benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl4): 2823; 2773; 1610; 1571; 1515; 1462; 1358; 1235; 1158; 1014; 837; 696 y 559 cm^{-1}.

La {2-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 2,25 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 70 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 7,67 g de 3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol en 70 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se enfría en un baño de hielo y se añade una solución de 10,85 g de bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina en 100 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y 3 h a 50°C, luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 500 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 2,4 g de {2-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IC): m/z 400 (MH^+), m/z 322 [$(M - Br + 2H)^+$].

El 3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 4,4 g de 1-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etanona en 50 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 2,6 g de carbonato de potasio y 2,05 cm^3 de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 2,5 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa), y se recoge el residuo mediante 25

cm^3 tetrahidrofurano y 25 cm^3 de metanol, luego se añaden 1 cm^3 de hidróxido de sodio 10 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto de la reacción en diclorometano. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 3,3 g de 3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido crema. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,35 (s: 2H); de 7,25 a 7,40 (mt: 3H); 7,42 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,71 (dt, J = 7,5 y 2 Hz: 1H); 7,93 (s ancho: 1H); 8,18 (s: 1H); 12,25 (mf: 1H).

La 1-[4-(3-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 4,3 g de 4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol en 40 cm^3 de piridina bajo atmósfera de argón y bajo agitación se calienta a 90°C, y luego se añade gota a gota 1,6 cm^3 de anhidrido acético. Después de 1 h de calentamiento a 90°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 100 cm^3 de agua helada. Se filtra el precipitado formado, se lava tres veces con agua y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 4,42 g de 1-[4-(3-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona en forma de un sólido crema. Espectro IR (KBr): 3125; 2687; 2577; 1729; 1616; 1529; 1391; 1318; 1256; 1219; 945; 791; 715 y 629 cm^{-1}.

El 4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución bajo agitación de 12,22 g de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico y 2,1 cm^3 de monohidrato de hidracina en 100 cm^3 de etanol se calienta 3 h a reflujo del disolvente. La mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) y se tritura el residuo en éter diisopropílico. Se filtra el

sólido formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 5,1 g de 4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio en forma de un sólido crema. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa), se tritura el residuo en éter diisopropílico, y se filtra el sólido formado, y se seca al vacío (2,7 kPa), lo que conduce a 4,3 g de 4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido crema. Espectro IR (KBr): 3099; 2768; 2668; 1620; 1590; 1410; 1241; 1081; 787; 712 y 689 cm^{-1}.

El éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 10,5 g de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 14,4 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina y se calienta 2,5 h a reflujo del disolvente. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo, y se lava 3 veces la solución orgánica con agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 12,22 g de éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 2947; 2813; 1691; 1603; 1432; 1285; 1221; 1098 y 694 cm^{-1}.

Ejemplo 33

Diclorhidrato de 4-bifenil-3-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 121 mg de {2-[3-benciloxi-4-bifenil-3-il-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 20 cm^3 de etanol se añade 1 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 11 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (7 bares). Después de 5 h de agitación a 30°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, y se evapora el filtrado. Se añade al residuo éter diisopropílico, lo que conduce a una suspensión

que se calienta a reflujo del disolvente y se filtra en caliente. El sólido resultante se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 69 mg de diclorhidrato de 4-bifenil-3-il-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3054; 2959; 2685; 2299; 1606; 1522; 1457; 1298; 1182; 760; 698 y 671 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,79 (mf: 6H); 3,43 (mf: 2H); 4,31 (mf: 2H); de 7,25 a 7,55 (mt: 5H); 7,68 (mt: 3H); 7,94 (s ancho: 1H); 8,15 (s: 1H); de 9,45 a 9,65 (mf extendido: 1H); 10,49 (s ancho: 1H).

La {2-[3-benciloxi-4-bifenil-3-il-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 550 mg de {2-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 25 cm^3 de tolueno bajo atmósfera de argón, se añaden 503 mg de ácido fenil borónico, 891 mg de fosfato de potasio, y 217 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se añaden 168 mg de ácido fenil borónico, 297 mg de fosfato de potasio, y 148 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio al medio de reacción, y se prosigue con la reacción a la misma temperatura durante 15 h. A continuación se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añade acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente con hidróxido de sodio 0,5 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (1,2 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 300 mg de un aceite anaranjado que se lleva a reacción durante 15 h con 25 cm^3 de tolueno, 503 mg de ácido fenil borónico, 891 mg de fosfato de potasio, y 217 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio según el protocolo descrito anteriormente. Se obtiene un aceite pardo (800 mg) que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 120 mg

de {2-[3-benciloxi-4-bifenil-3-il-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 3065; 3033; 2823; 2774; 1609; 1579; 1505; 1450; 1240 y 699 cm^{-1}.

Ejemplo 34

Diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 200 mg de {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 20 cm^3 de etanol se añaden 0,06 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Se introduce la mezcla en un autoclave, se añaden 28 mg de paladio sobre carbón al 10%, luego se coloca bajo hidrógeno (5 bares). Después de 4 h de agitación a 40°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, y se evapora el filtrado. Se tritura el residuo en éter diisopropílico. El sólido obtenido, disuelto en 20 cm^3 de etanol, se lleva a reacción en un autoclave con 10 mg de paladio sobre carbón al 10% y bajo hidrógeno (7 bares). Después de 5 h de agitación a 35°C, se filtra la mezcla de reacción sobre supercel, y se evapora el filtrado. Se tritura el residuo en éter diisopropílico, se filtra y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 77 mg de diclorhidrato de 1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro IR (KBr): 2964; 2676; 2468; 1611; 1585; 1528; 1514; 1493; 1460; 1234; 1161; 826; 810 y 511 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,79 (s ancho: 6H); 3,48 (mf: 2H); 4,36 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,30 (t ancho, J = 9 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 8 Hz: 2H); de 7,70 a 7,80 (mt: 4H); 8,09 (s: 1H); 9,92 (mf: 1H); 10,52 (s ancho: 1H).

La {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente

A una solución agitada de 500 mg de {2-[3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en 25 cm^3 de tolueno bajo atmósfera de argón, se añaden 770 mg de ácido 4-fluoro-fenil borónico, 1,19 g de fosfato de potasio, y 290 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se

añade acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente con hidróxido de sodio 0,5 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (800 mg) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 220 mg de {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 415 (M^+), m/z 344 [(M – $C_4H_9N)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

La {2-[3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 1,36 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 50 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 5,2 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se enfría en un baño de hielo y se añade una solución de 5,5 g de bromhidrato de (2-bromo-etil)-dimetil-amina en 50 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 400 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite pardo que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 2,3 g de {2-[3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 399 (M^+), m/z 328 [(M – $C_4H_9N)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$), m/z 58 ($C_3H_8N^+$).

El 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 6,58 g de 1-[3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etanona en 70 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 3,88 g de carbonato de potasio y 3,1 cm^3 de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 2,5 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa), y se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de tetrahidrofurano y 50 cm^3 de metanol, luego se añaden 1,5 cm^3 de hidróxido de sodio 10 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto de la reacción en diclorometano. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido obtenido se tritura en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 2,9 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido marrón claro. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa) y se recoge el residuo mediante diclorometano. Se lava la solución orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el sólido resultante en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 2,3 g suplementarios de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido marrón claro. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,35 (s: 2H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,42 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,51 (d ancho, J = 8,5 Hz: 2H); 7,65 (d ancho, J = 8,5 Hz: 2H); 8,09 (s: 1H).

La 1-[4-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 6 g de 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol en 50 cm^3 de piridina bajo atmósfera de argón y bajo agitación se calienta a 90°C, y luego se añaden gota a gota 2,25 cm^3 de anhidrido acético. Después de 1 h de calentamiento a 90°C, se enfría el

medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 150 cm^3 de agua helada. Se filtra el precipitado formado, se lava tres veces con agua y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 6,6 g de 1-[4-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3132; 2968; 2696; 2653; 1714; 1621; 1533; 1417; 1392; 1328; 1279; 1231; 1008; 949; 822; 645 y 508 cm^{-1}.

El 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución bajo agitación de 11,5 g de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico y 1,9 cm^3 de monohidrato de hidracina en 100 cm^3 de etanol se calienta 3 h a reflujo del disolvente. La mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) y se tritura el residuo en éter diisopropílico. Se filtra el sólido formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 6 g de 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3299; 3123; 2958; 2674; 1606; 1579; 1517; 1488; 1399; 1163; 1080; 1008; 824 y 509 cm^{-1}.

El éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 10 g de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 13,5 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina y se calienta 3 h a reflujo del disolvente. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo, y se lava 3 veces la solución orgánica con agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 11,3 g de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IC): m/z 298 (MH^+).

Ejemplo 35

Diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 1,6 g de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en 20 cm^3 de dioxano se añaden 10 cm^3 de dioxano clorhídrico 4 N. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la suspensión se filtra, y el sólido se enjuaga una vez con dioxano, luego tres veces con óxido de diisopropilo, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 55 mg de diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3037; 2943; 2644; 2541; 1633; 1606; 1577; 1454; 1179; 782 y 685 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,95 (mt: 2H); de 3,35 a 3,55 (mt: 4H); 4,57 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,58 (mt: 1H); 8,15 (d ancho, J = 7Hz: 1H); 8,31 (t ancho, J = 7 Hz: 1H); 8,61 (d ancho, J = 5 Hz: 1H); 8,69 (s ancho: 1H); 10,64 (mf: 1H).

La 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 500 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 15 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una suspensión de 1,5 g de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1H-pirazol-4-il]-piridina en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añade una solución de 1,6 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,6 g de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro de masas (IE): m/z 352 (M^+), m/z 271 [$(M - C_6H_9)^+$], m/z 111 ($C_7H_{13}N^+$), m/z 98 ($C_6H_{12}N^+$).

La 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1H-pirazol-4-il]-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 7,1 g de 1-(3-hidroxi-4-piridin-2-il-pirazol-1-il)-etanona en 70 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 5,4 g de carbonato de potasio, y 4,6 cm^3 de 3-bromo-ciclohexeno. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 4 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 50 cm^3 de tetrahidrofurano y 50 cm^3 de metanol, luego se añaden 7 cm^3 de hidróxido de sodio 5 N y agua hasta solubilización total del medio. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto de la reacción con acetato de etilo y agua. El sólido insoluble se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 5,3 g de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1H-pirazol-4-il]-piridina en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3180; 2928; 2723; 1602; 1533; 1497; 1463; 1288; 1065; 786 y 700 cm^{-1}.

La 1-(3-hidroxi-4-piridin-2-il-pirazol-1-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente: :

Una solución agitada y bajo atmósfera de argón de 7,3 g de clorhidrato de 4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol en 70 cm^3 de piridina se calienta a 100°C, y luego se añaden gota a gota 3,75 cm^3 de anhidrido acético. Después de 1,5 h de calentamiento a 100°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se vierte en 150 cm^3 de agua helada. Se filtra el precipitado formado, se lava tres veces con agua y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 7,1 g de 1-(3-hidroxi-4-piridin-2-il-pirazol-1-il)-etanona en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro IR (KBr): 3157; 2396; 1719; 1608; 1391; 1274; 1223; 1000; 929; 790 y 618 cm^{-1}.

El clorhidrato de 4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución bajo agitación de 18 g de éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-2-il-acrílico y 3,95 cm^3 de monohidrato de hidracina en 120 cm^3 de etanol se calienta 3 h a reflujo del disolvente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida (2,7 kPa), se añade etanol clorhídrico 3 N, luego se enfría en un baño de hielo. Se filtra el sólido formado, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 11,3 g de clorhidrato de 4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3166; 1644; 1620; 1587; 1551; 1430; 1209; 1159; 907; 774 y 518 cm^{-1}.

El éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-2-il-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 13 g de éster etílico del ácido 2-piridin-2-il-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 20 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina, y se calienta 15 h a reflujo del disolvente, luego se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo resultante se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 18 g de éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-2-il-acrílico en forma de un aceite anaranjado. Espectro IR (CCl_4): 2980; 2929; 1686; 1619; 1602; 1297; 1271; 1219; 1096 y 1085 cm^{-1}.

Ejemplo 36

Diclorhidrato monohidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol

Una solución agitada de 720 mg de 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en 7 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). La operación se repite dos veces, y luego se añade etanol al sólido y se calienta la mezcla a reflujo del disolvente. Después de enfriamiento de la solución en

un baño de hielo, los cristales formados se filtran y se secan al vacío (2,7 kPa) para dar 300 mg de diclorhidrato monohidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3495; 3414; 3197; 2934; 2652; 2545; 1637; 1599; 1540; 1513; 1206; 813 y 523 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,30 a 1,60 (mf muy extendido: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); de 2,85 a 3,05 (mf: 2H); de 3,30 a 3,45 (mt: 2H); 3,49 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,54 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 8,12 (d ancho, J = 7 Hz: 2H); 8,67 (s: 1H); 8,69 (d ancho, J = 7 Hz: 2H); 11,75 (mf: 1H).

La 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 230 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 10 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 720 mg de 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-piridina en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añade una solución de 740 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10, y luego 80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 720 mg de 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro IR (CH_2Cl_2): 2940; 1604; 1573; 1513; 1453; 1363; 1172; 992; 815; 676 y 534 cm^{-1}.

La 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 2,4 g de 1-(3-hidroxi-4-piridin-4-il-pirazol-1-il)-etanona en 25 cm^3 de metiletilcetona bajo agitación, se añaden 1,8 g de carbonato de potasio, y 1,55 cm^3 de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 3 h, se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo resultante se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / ciclohexano (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 720 mg de 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-piridina en forma de un sólido blanco. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,27 (s: 2H); 7,36 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,44 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 2H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (dd, J = 5 y 2 Hz: 2H); 8,33 (s: 1H); 8,47 (dd, J = 5 y 2 Hz: 2H); de 12,25 a 12,50 (mf: 1H).

La 1-(3-hidroxi-4-piridin-4-il-pirazol-1-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 2,5 g de clorhidrato de 4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol en 25 cm^3 de piridina bajo agitación y bajo atmósfera de argón se calienta a 100°C, y luego se añaden gota a gota 1,25 cm^3 de anhidrido acético. Después de 2 h de calentamiento a 100°C, se enfría el medio de reacción en un baño de hielo. Se filtra el sólido formado, se lava con agua, y luego con heptano, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar la 1-(3-hidroxi-4-piridin-4-il-pirazol-1-il)-etanona que se usa directamente en la etapa siguiente.

El clorhidrato de 4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución bajo agitación de 12,46 g de éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acrílico y 2,75 cm^3 de monohidrato de hidracina en 80 cm^3 de etanol se calienta 3 h a reflujo del disolvente. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, se filtra el sólido formado y se recoge con agua. Se ajusta la suspensión a pH 6 con ácido clorhídrico 1 N, y luego se filtra. Se lava con agua el sólido obtenido y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 5,1 g de clorhidrato de 4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol

en forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3355; 2464; 2059; 1965; 1637; 1575; 1527; 1207; 1193; 1075; 1022; 914; 838 y 519 cm^{-1}.

El éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acrílico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 15 cm^3 de éster etílico del ácido 2-piridin-4-il-acrílico en 100 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 24 cm^3 de C-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina y se calienta 15 h a reflujo del disolvente, luego la mezcla de reacción se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo, y se lava la solución orgánica 2 veces con agua, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 12,46 g de éster etílico del ácido 2-piridin-4-il-acrílico en forma de un aceite anaranjado. Espectro IR (CCl_4): 2981; 1690; 1596; 1280; 1218; 1095 y 1051 cm^{-1}.

Ejemplo 37

4-(4-Fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se introducen 0,5 g de clorhidrato de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en un autoclave con 12,8 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y 25 cm^3 de etanol. Se coloca el aparato bajo una presión de hidrógeno de 500 kPa a una temperatura de 25°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra el medio de reacción sobre supercel; el filtrado se lava 3 veces con 100 cm^3 de etanol, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 1 cm; altura 25 cm), eluyendo con una mezcla de diclorometano y una solución 2 N de metanol amoniacal (93 / 7 en volumen). Se concentra bajo presión reducida (2 kPa); se

obtienen 160 mg de 4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,30 a 1,55 (mt: 6H); 2,40 (t ancho, J = 5,5 Hz: 4H); 2,65 (t, J = 7 Hz: 2H); 4,00 (t, J = 7Hz: 2H); 7,15 (t, J = 9 Hz: 2H); 7,65 (dd, J = 9 y 5,5 Hz: 2H); 7,91 (s: 1H); 10,32 (s ancho: 1H). Espectro de masas (IE): m/z 289 (M^+), m/z 98 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 0,80 g de 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 1,12 g de ácido 4-fluoro-fenil borónico, 0,20 g de diclorobis(trifenilfosfin)paladio y 1,88 g de fosfato de potasio en 30 cm^3 de 1,2-dimetoxietano se agita, bajo atmósfera de argón, a la temperatura de ebullición del medio de reacción durante 14 horas. Después de enfriamiento se añaden a la mezcla 30 cm^3 de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con 30 cm^3 de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (30 / 1 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 0,57 g de un aceite amarillento, que se usa tal cual en la etapa siguiente. Se recogen 0,57 g de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol con 5 cm^3 de óxido de dietilo y 0,5 cm^3 de una solución 4 N de ácido clorhídrico en óxido de dietilo. Se filtra el precipitado formado sobre secado. Se obtienen 0,5 g de clorhidrato de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,85 (mt: 5H); 2,91 (mt: 2H); 3,44 (d muy ancho, J = 12,5 Hz: 2H); 3,52 (mt: 2H); 4,47 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 5,34 (s: 2H); 7,72 (t, J = 9 Hz: 2H); de 7,30 a 7,45 (mt: 3H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,68 (dd, J = 9 y 6 Hz: 2H); 8,16 (s: 1H); de 9,70 a 10,00 (mf: 1H).

El 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 8 g de clorhidrato de 3-benciloxi-4-bromo-1H-pirazol en 100 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añade, progresivamente y a una temperatura de 5°C aproximadamente, 5,6 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) y 25 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se añade, en pequeñas partes, 6,93 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina y 30 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de 21 horas de agitación a temperatura ambiente se destruye el exceso hidruro de sodio por adición lenta de agua, y luego se vierte el medio de reacción en 1 dm^3 de agua y se extrae 2 veces con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo oleoso obtenido con 20 cm^3 de acetona y se vierte sobre una solución de 3,6 g de ácido oxálico en 30 cm^3 de acetona. Se tritura el sólido formado, luego se aísla por filtración y se seca a temperatura ambiente, para dar 11,3 g de oxalato de 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol. A 5 g de este oxalato se añaden 50 cm^3 de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla con 2x100 cm^3 de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 3,84 g de 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un aceite claro. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,55 (mt: 6H); 2,35 (t ancho, J = 5 Hz: 4H); 2,61 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,04 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 5,20 (s: 2H); de 7,30 a 7,50 (mt: 5H); 7,81 (s: 1H).

El clorhidrato de 3-benciloxi-4-bromo-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 8,76 g de 3-benciloxi-1H-pirazol y 11 g de carbonato de sodio en 100 cm^3 de diclorometano, enfriada y mantenida a aproximadamente 5°C bajo agitación, se añade, gota a gota en 0,5 horas, una solución de 2,6 cm^3 de bromo en 50 cm^3 de diclorometano. Después de 0,5 horas de agitación a esta temperatura, se

añaden a la mezcla 20 cm^3 de una solución 0,1 N de tiosulfato de sodio y se agita 1 hora más a 5°C aproximadamente, y luego se añaden 100 cm^3 de diclorometano y se decanta. Se extrae de nuevo la fase orgánica con 50 cm^3 de agua y se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo oleoso obtenido con 10 cm^3 de dioxano clorhídrico 6 N y se tritura el sólido formado en éter etílico y se aísla por filtración. Se obtienen así 12,5 g de clorhidrato de 3-benciloxi-4-bromo-1H-pirazol en forma de un sólido blanco que funde hacia 80°C (con descomposición). Espectro de masas (IE): m/z 252 (M^+), m/z 91 (pico base). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,22 (s: 2H); de 7,30 a 7,50 (mt: 5H); 7,81 (s: 1H); de 11,80 a 12,70 (mf muy extendido: 1H).

El 3-benciloxi-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A 10,6 g de clorhidrato de 3-benciloxi-1H-pirazol se añaden 50 cm^3 de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla con 2x150 cm^3 de diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa) para dar 8,76 g de 3-benciloxi-1H-pirazol en forma de un aceite que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El clorhidrato de 3-benciloxi-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 11 g de 1-(3-hidroxi-pirazol-1-il)-etanona, 12,5 g de carbonato de potasio y 11,3 cm^3 (16,25 g) de bromuro de bencilo en 250 cm^3 de 2-butanona se agita a la temperatura de ebullición de la mezcla durante 1,25 horas. A continuación se elimina el mineral insoluble por filtración y se concentra en seco el filtrado bajo presión reducida (3 kPa). El residuo oleoso obtenido se disuelve en una mezcla de 150 cm^3 de tetrahidrofurano y 100 cm^3 de metanol, y luego se añaden 4 cm^3 de una solución 10 M de hidróxido de sodio. Después de 0,65 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo pastoso obtenido con 250 cm^3 de acetato de etilo y se lava 2 veces con 10 cm^3 de salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (3 kPa). Se añaden al residuo 100 cm^3 de

éter clorhídrico 1 N y se tritura el sólido formado, y luego se aísla por filtración. El sólido se solubiliza en 250 cm^3 de isopropanol hacia 60°C, y luego se concentra la mezcla parcialmente hasta la aparición de los primeros cristales, se añaden 5 cm^3 de acetato de isopropilo y se enfría hacia 0°C. Después de filtración y secado se obtienen 10,6 g de clorhidrato de 3-benciloxi-1H-pirazol en forma de cristales de color rosa salmón que funde a 100°C. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,16 (s: 2H); 5,75 (d, J = 3 Hz: 1H); de 7,30 a 7,50 (mt: 5H); 7,57 (d, J = 3 Hz: 1H).

La 1-(3-hidroxi-pirazol-1-il)-etanona puede prepararse de la manera siguiente:

A la solución de 8,4 g de 1H-pirazol-3-ol (N° CAS 60456-92-0) en 38 cm^3 de piridina previamente calentada a 95°C se añade lentamente, en 0,33 horas, una solución de 9,5 cm^3 de anhidrido acético en 18 cm^3 de piridina, y luego se mantiene esta temperatura durante 1 hora. A continuación se concentra la mezcla bajo presión reducida (3 kPa). Se añaden a la suspensión residual 100 cm^3 de éter etílico y se tritura para finalizar la cristalización. Después de filtración y secado se obtienen 11 g de 1-(3-hidroxi-pirazol-1-il)-etanona en forma de cristales blanquecinos que se subliman a 215°C aproximadamente. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,50 (s: 3H); 6,02 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,15 (d, J = 3 Hz: 1H); de 10,80 a 11,20 (mf: 1H).

Ejemplo 38

Diclorhidrato de 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se llevan a reflujo 600 mg de 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en 4,5 cm^3 de etanol y 4,5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N a una temperatura de 100°C aproximadamente durante 7 horas. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, el medio de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); el residuo se precipita en una mezcla de óxido de diisopropilo y acetona. Se obtienen 464 mg de diclorhidrato de 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3428; 2951; 2642; 2538; 1615; 1591; 1533; 1456; 1275; 1219; 1159; 1012;

856 y 806 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,41 (mt: 1H); de 1,60 a 1,85 (mt: 5H); 2,94 (mf: 2H); 3,46 (mt: 4H); 4,41 (mt: 2H); 7,34 (d ancho, J = 8 Hz: 2H); 7,76 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,09 (s: 1H); 10,04 (mf extendido: 1H); 10,62 (s ancho: 1H).

El 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se enfría, bajo agitación, a una temperatura de –5°C aproximadamente y bajo atmósfera inerte, 560 mg de 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol en 15 cm^3 de dimetilformamida anhidra; se añaden por partes 140 mg de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina al medio de reacción y se deja volver a la temperatura de 20°C aproximadamente. A continuación se añaden 431 mg de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y se mantiene la agitación a esta temperatura durante 15 horas. Se recoge el medio de reacción con 300 cm^3 de agua helada y 300 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con 200 cm^3 de agua y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen). Se purifica de nuevo el producto obtenido sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98 / 2 en volumen). Se obtienen 600 mg de 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IC): m/z 446 ($[M+H]^+$) (pico base).

El 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se calientan 1,07 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, 5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 50 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo agitación, a reflujo del disolvente durante 15 horas. Se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge con 300 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo sobre cartucho

de sílice FC50SI-HP eluyendo con diclorometano. Se obtienen 560 mg de 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de un polvo. Espectro de masas (IE): m/z 334 (M^+), m/z 91 (pico base).

El 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1,5 g de 3-benciloxi-4-yodo 1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en una mezcla de 40 cm^3 de tolueno y etanol (4 / 1 en volumen) en un tricol, se añaden 2,04 g de ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico, 4,96 cm^3 de una solución acuosa 2 N de carbonato de potasio y 496 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. El tricol que contiene el medio de reacción se coloca en un baño precalentado a una temperatura de 120°C aproximadamente; se continúa con la agitación durante 90 minutos a esta temperatura. A continuación se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra sobre supercel. Se recoge el filtrado con 300 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90 / 10 en volumen). Se obtienen 1,07 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de un polvo amarillo. Espectro de masas (IC): m/z 489 ($[M+H]^+$), m/z 335 (pico base).

El 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se enfrían agitando, bajo atmósfera inerte, a una temperatura de –5°C aproximadamente, 5 g de 3-benciloxi-4-(4-yodo-fenil)-1H-pirazol en 110 cm^3 de dimetilformamida. Se añaden por partes 587 mg de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina y se deja volver a una temperatura de 20°C aproximadamente. A continuación se añaden 4,4 g de cloruro de para-tolueno sulfonilo y se mantiene la agitación a esta temperatura durante 15 horas. Se recoge el medio de reacción con 300 cm^3 de agua helada y 500 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con 300 cm^3 de agua y 300 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se cristaliza el residuo en óxido de diisopropilo. Se obtienen 7,24 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un polvo. Espectro de masas (IE): m/z 454 (M^+), m/z 299, m/z 91 (pico base).

El 3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 0,32 g de 3-benciloxi-1H-pirazol, 0,3 g de acetato de sodio y 0,65 g de yodo en 50 cm^3 de cloroformo se agita a temperatura ambiente durante 26 horas. A continuación se añaden a la mezcla 50 cm^3 de una solución 0,5 N de tiosulfato de sodio, se agita hasta decoloración y se decanta. Se extrae la fase acuosa de nuevo con 25 cm^3 de cloroformo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80 / 20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtiene un aceite incoloro que cristaliza rápidamente y suministra 0,4 g de 3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol en forma de un sólido blanco, que tiene un Rf de 0,6 [mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50 / 50 en volumen), placa de gel de sílice 60 F254 referencia 105719, Merck]. Espectro de masas (IE): m/z 300 (M^+) (pico base). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,22 (s: 2H); de 7,30 a 7,50 (mt: 5H); 7,74 (s: 1H); de 12,20 a 12,60 (mf extendido: 1H).

Ejemplo 39

Diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-ol

A una mezcla de 150 mg de 1-{2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-piperidina en 5 cm^3 de metanol anhidro, se añaden, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 2 cm^3 de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. Se agita el medio de reacción a esta temperatura durante 20 horas, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa), y se recoge con 20 cm^3 de diclorometano. La solución se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se precipita el residuo con 20 cm^3

de óxido de diisopropilo. Se obtienen 110 mg de diclorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-propil)-1H-pirazol-3-ol, en forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3431; 2949; 2651; 2521; 1606; 1580; 1527; 1451; 1175; 1121; 1012; 765; 698 y 672 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,24 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,44 (mt: 1H); de 1,65 a 1,95 (mt: 5H); 2,95 (mt: 1H); 3,10 (mt: 1H); de 3,35 a 3,55 (mt: 2H); 3,71 (mt: 1H); 4,21 (dd, J = 14,5 y 7,5 Hz: 1H); 4,43 (dd, J = 14,5 y 5,5 Hz: 1H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 8,01 (s: 1H); 9,51 (mf: 1H); 10,51 (s: 1H).

La 1-{2-[3-(Ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

Una mezcla de 0,5 g de éster de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil del ácido metanosulfónico, 0,4 cm^3 de piperidina y 1,0 g de carbonato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, se calienta agitando a una temperatura de 80°C aproximadamente durante 6 horas y luego 15 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se recoge el medio de reacción con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45µ; diámetro 2 cm; altura 40 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80/20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2 kPa), se obtienen 150 mg de 1-{2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 365 (M^+), m/z 112 (pico base).

El éster de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 550 mg de 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-propan-2-ol en 30 cm^3 de diclorometano, a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden 1 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo y 2,59 cm^3 de trietilamina. Se agita el medio de reacción 7 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge con 50 cm^3 de agua destilada y 50 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 KPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45µ; diámetro 4 cm; altura 60 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80 / 20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2 kPa), se obtienen 300 mg de éster de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil del ácido metanosulfónico en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 376 (M^+), m/z 296 (pico base).

El 1-[3-(Ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-propan-2-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Se disuelve, bajo atmósfera inerte, y agitando, 2,4 g de 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-1H-pirazol en 25 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Se añaden, a una temperatura de 20°C aproximadamente, 2,24 g de terc-butilato de potasio y luego 0,7 cm^3 de metil oxirano. Se calienta el medio de reacción a una temperatura de 60°C aproximadamente durante 1 hora. Después se añaden otros 0,7 cm^3 de metil oxirano y se calienta 1 hora a una temperatura de 60°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge con 200 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 3 veces con 200 cm^3 de agua y 200 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45µ; diámetro 4 cm; altura 50 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80 / 20 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2 kPa),

se obtienen 450 mg de 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-propan-2-ol en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 298 (M^+), m/z 218, m/z 173 (pico base)

Ejemplo 40

Diclorhidrato de 3-(4-fenil-pirazol-1-il-metil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Se añade una solución de 0,4 g de 3-(pirazol-1-il-metil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 5 cm^3 de dimetilformamida) a una mezcla de 0,4 g de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina y 10 cm^3 de dimetilformamida. Se calienta el medio de reacción a una temperatura de 50°C aproximadamente durante aproximadamente 1 hora y luego se enfría la solución a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añade lentamente 1,75 g de 3-cloro-metilquinuclidina, se calienta el medio de reacción a una temperatura de 50°C aproximadamente durante 16 horas y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. La mezcla se recoge con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de alúmina CTB1 (diámetro 3 cm; altura 40 cm), eluyendo con acetato de etilo y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (98 / 2, 95 / 5, y luego 90 / 10 en volumen) y recogiendo las fracciones de 60 cm^3. Se concentran bajo presión reducida las fracciones 14 a 20. Se purifica el residuo una segunda vez por cromatografía, bajo presión de nitrógeno (50 kPa), sobre una columna de alúmina CTB1 (diámetro 3 cm; altura 40 cm), eluyendo con acetato de etilo y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (98 / 2, 95/5 y luego 90/10 en volumen) y recogiendo las fracciones de 60 cm^3. Se concentran bajo presión reducida las fracciones 14 a 20. Se obtienen 150 mg de 3-(4-fenil-pirazol-1-il-metil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. El diclorhidrato se prepara con 1,2 cm^3 de una solución 4,7 N de ácido clorhídrico en óxido de isopropilo y 5 cm^3 de etanol. Se obtienen 230 mg de diclorhidrato de 3-(4-fenil-pirazol-1-il-metil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. Espectro de RMN ^1H (300 MHz,

$(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 1,95 (mt: 4H); de 2,00 a 2,15 (mt: 1H); 2,62 (mt: 1H); 2,97 (dd ancho, J = 13 y 7 Hz: 1H); de 3,10 a 3,40 (mt: 5H); 4,25 (dd, J = 13 y 8 Hz: 1H); 4,32 (dd, J = 13 y 8 Hz: 1H); 7,21 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,59 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,94 (s: 1H); 8,25 (s: 1H); 10,44 (mf: 1H). Espectro de masas (IE): m/z 267 (M^+) (pico base), m/z 183, m/z 123.

El 4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se calientan 1,044 g de 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 7 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 35 cm^3 de tetrahidrofurano a una temperatura de 70°C aproximadamente durante 6 horas. Se añaden otros 3,5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y se sigue calentando durante 15 horas a esta temperatura. Se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa) y luego se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se recoge el residuo obtenido con 20 cm^3 de diclorometano. Se filtra el precipitado y se seca. Se obtienen 0,4 g de 4-fenil-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (IE): m/z 144 (M^+) (pico base).

El 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 8,7 g de 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 200 cm^3 de 1,2-dimetoxietano bajo atmósfera inerte, se añaden 11,72 g de ácido fenil borónico. Se calienta el medio de reacción a 110°C y luego se añade 20,63 g de fosfato de potasio tribásico finamente molido y 2,18 g de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio; la mezcla se calienta a reflujo del disolvente durante 3 horas, luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y a continuación se filtra sobre supercel. Se recoge el filtrado con 250 cm^3 de acetato de etilo y se lava 8 veces con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra

y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45µ; diámetro 6 cm; altura 45 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70 / 30 en volumen) y recogiendo las fracciones de 20 cm^3. Se concentran bajo presión reducida las fracciones 6 a 12. Se obtienen 4,04 g de 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol bajo la forma de cristales blancos. Espectro de masas (IE): m/z 298 (M^+) (pico base), m/z 234, m/z 91.

El 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución agitada de 10 g de 4-yodo-1H-pirazol en 300 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte, se enfría a una temperatura de –3°C aproximadamente. Se añaden en 5 minutos 1,8 g de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina y se deja recuperar la temperatura de aproximadamente 20°C. A continuación se añaden 13,9 g de cloruro de paratoluensulfonilo y se mantiene la agitación durante 3 horas a esta temperatura. Se recoge el medio de reacción con 100 g de hielo y luego con 700 cm^3 de agua y 700 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 9 veces con 300 cm^3 de agua y 2 veces con 100 cm^3 de una solución acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y luego se concentra bajo presión reducida (2 kPa). Se cristaliza el residuo en 1.000 cm^3 de óxido de diisopropilo. Se obtienen 10,9 g de 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de cristales blancos. Espectro de masas (IE): m/z 348 (M^+), m/z 284, m/z 91 (pico base).

Ejemplo 41

Clorhidrato de 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol, a partir de 400 mg de 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 3,3 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 3,3 cm^3 de etanol. El medio se recoge con óxido de diisopropilo y se filtra sobre vidrio sinterizado. Se precipita el filtrado en etanol. Se obtienen 160 mg del producto esperado en forma de un polvo. Espectro de RMN ^1H

(300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); de 2,80 a 3,00 (mf: 2H); de 3,35 a 3,50 (mt: 4H); 4,40 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,00 (d, J = 5,5 Hz: 1H); 7,03 (d, J = 5,5 Hz: 1H); 7,97 (s: 1H); de 10,00 a 10,30 (mf: 1H); 10,78 (s ancho: 1H). Espectro de masas (IC): m/z 312 ($[M+H]^+$) (pico base).

El 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Se prepara el producto siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, a partir de 345 mg de 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, 100 mg de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina, 305 mg de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 10 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen), se obtienen 400 mg del producto esperado en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IC): m/z 402 ($[M+H]^+$) (pico base).

El 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, a partir de 740 mg de 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 3,8 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 38 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen), se obtienen 345 mg del producto esperado en forma de un polvo de color crudo. Espectro de masas (IE): m/z 290 (M^+), m/z 91 (pico base)

El 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1,8 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol en 20 cm^3 de dioxano, se añaden, agitando y bajo atmósfera inerte, 589 mg de 2-bromo-5-cloro-tiofeno, 32,5 mg de tris(trifuril)fosfina y 34,7 mg de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. Se calienta el medio de reacción a una temperatura de 100°C aproximadamente durante 15 horas. A continuación se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra sobre supercel. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa), se recoge con ciclohexano; se filtra el insoluble sobre vidrio sinterizado, se concentra en seco el filtrado bajo presión reducida (2 kPa); se purifica el residuo sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90 / 10 en volumen). Se obtienen 200 mg de 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un polvo amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 444 (M^+), m/z 289 y m/z 91 (pico base).

El 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 4,4 g de 3-benciloxi-4-yodo 1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 45 cm^3 de dimetilformamida, se añaden, agitando y bajo atmósfera inerte, 325 mg de trifenilfosfina, 5,9 cm^3 de 1,1,1,2,2,2-hexabutil-diestannano y 141,3 mg de diacetato de paladio. Se calienta el medio de reacción a una temperatura de 80°C aproximadamente durante 1 hora. A continuación se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se filtra sobre supercel. Se recoge el filtrado con 200 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 3 veces con 100 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45µ; diámetro 2 cm; altura 40 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (95 / 5 en volumen). Se obtienen 4,5 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 618 (M^+), m/z 561 (pico base).

Ejemplo 42

Clorhidrato de 4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol, a partir de 760 mg de 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 6,5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 6,5 cm^3 de etanol. El medio se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en etanol. Se obtienen 232 mg del producto esperado en forma de un polvo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mf: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); de 2,80 a 3,05 (mf: 2H); de 3,35 a 3,55 (mf: 4H); 3,78 (s: 3H); 4,38 (mt: 2H); 6,72 (ddd, J = 7 - 6 y 3 Hz: 1H); de 7,15 a 7,30 (mt: 3H); 8,05 (s: 1H); de 9,80 a 10,10 (mf extendido: 1H); 10,45 (mf: 1H). Espectro de masas (IE): m/z 301 (M^+), m/z 98 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, a partir de 590 mg de 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol, 176 mg de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina, 542 mg de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 10 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (98 / 2 en volumen), se obtienen 760 mg del producto esperado en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 391 (M^+), m/z 98 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, a partir de 1,32 g de 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 6,94 cm^3 de una

solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 80 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación por precipitación en óxido de dietilo y purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen), se obtienen 590 mg del producto esperado. Espectro de masas (IE): m/z 280 (M^+), m/z 91 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, a partir de 1,5 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 1,5 g de ácido 3-metoxi-fenil borónico, 496 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio, 4,96 cm^3 de una solución acuosa 2 N de carbonato de potasio en una mezcla de 30 cm^3 de tolueno y etanol (4 / 1 en volumen). Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90 / 10 en volumen), se obtienen 1,13 g del producto esperado en forma de cristales de color amarillo pálido. Espectro de masas (IE): m/z 434 (M^+), m/z 279 y m/z 91 (pico base).

Ejemplo 43

Clorhidrato de 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol, a partir de 450 mg de 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 3,8 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 3,8 cm^3 de etanol. El medio se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en acetonitrilo. Se obtienen 380 mg del producto esperado en forma de un polvo amarillo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mt: 2H); de 3,30 a 3,60 (mt: 4H); 3,86 (s: 3H); 4,44 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,95 (t desdoblado, J = 7,5 y 1 Hz: 1H); 7,05 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,17 (t desdoblado, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,91 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 8,03 (s: 1H); de 10,10 a 10,30

(mf: 1H); de 10,20 a 10,45 (mf extendido: 1H). Espectro de masas (IC): m/z 302 ($[M+H]^+$) (pico base).

El 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, a partir de 382 mg de 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol, 114 mg de hidruro de sodio al 75% en aceite de vaselina, 351 mg de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 11 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen), se obtienen 450 mg del producto esperado en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro de masas (IE): m/z 391 (M^+), m/z 98 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, a partir de 720 mg de 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 3,5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 50 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95 / 5 en volumen), se obtienen 382 mg del producto esperado en forma de un sólido marrón claro rosado. Espectro de masas (IE): m/z 280 (M^+), m/z 91 (pico base).

El 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

El producto se prepara siguiendo el modo de actuación descrito para la preparación del 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol, a partir de 1 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol, 1 g de ácido 2-metoxi-

fenil borónico, 330 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio, 3,3 cm^3 de una solución acuosa 2 N de carbonato de potasio en una mezcla de 15 cm^3 de tolueno y etanol (4 / 1 en volumen). Después de purificación sobre cartucho de sílice FC50SI-HP eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (80 / 20 en volumen), se obtienen 720 mg del producto esperado en forma de un polvo marrón claro. Espectro de masas (IC): m/z 435 ([M+H]+) y m/z 281 (pico base).

Ejemplo 44

Clorhidrato de 4-(3-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Una solución agitada de 516 mg de clorhidrato de 4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en 13 cm^3 de diclorometano, bajo atmósfera inerte, se enfría a una temperatura de –78°C aproximadamente. Se añaden 4,38 cm^3 de tribromuro de boro y se continúa la agitación 15 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se recoge la solución con metanol y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de agua y 20 cm^3 de diclorometano. Se decanta la fase orgánica; se lava la fase acuosa con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8-8,4 (pH-metro) y luego se recoge con diclorometano. Se decanta la fase orgánica y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se recoge el polvo blanco obtenido con 0,4 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 5 cm^3 de dioxano. Se agita la mezcla 10 minutos y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se obtienen 198 mg de clorhidrato de 4-(3-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo de color crudo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90(mt: 5H); 2,94 (mt: 2H); de 3,30 a 3,55 (mt: 4H); 4,40 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,55 (ddd, J = 8 - 3 y 1,5 Hz: 1H); de 7,00 a 7,15 (mt: 3H); 8,06 (s: 1H); de 9,10 a 9,40 (mf extendido: 1H); de 9,90 a 10,10 (mf: 1H); de 10,30 a 10,45 (mf: 1H). Espectro de masas (IE): m/z 287 (M^+), m/z 98 (pico base).

Ejemplo 45

Clorhidrato de 4-(4-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

filtra el medio de reacción sobre supercel y se evapora el filtrado. Se añade al residuo éter diisopropílico, lo que conduce a una suspensión que se calienta a reflujo del disolvente y se filtra en caliente. El sólido resultante se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 400 mg de diclorhidrato de 4-(4-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 3052; 2933; 2655; 2559; 1578; 1569; 1518; 1501; 1453; 1248; 1170; 1020; 837; 810; 652 y 528 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,30 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); de 2,80 a 3,05 (mt: 2H); 3,46 (mt: 4H); 3,76 (s: 3H); 4,37 (t ancho, J = 6 Hz: 2H); 6,93 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 7,92 (s ancho: 1H); de 9,75 a 9,95 (mf extendido: 1H); 10,32 (s ancho: 1H)..

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 1,2 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en 60 cm^3 de 1,2-dimetoxi-etano bajo atmósfera de argón, se añaden 2 g de ácido 4-metoxi-fenil borónico, 2,85 g de fosfato de potasio y 750 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, y luego se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (3,6 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 700 mg de -{2-[3-benciloxi-4-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 391(M^+), m/z 280 [$(M - C_7H_{13}N)^+$], m/z 111 ($C_7H_{13}N^+$), m/z 98 ($C_6H_{12}N^+$), m/z 91($C_7H_7^+$).

Ejemplo 47

Diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se llevan a pH 7 (papel Lyphan), con una solución acuosa de sosa 1 N, 200 mg de clorhidrato de 4-(4-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol. Se extrae la fase orgánica con diclorometano y se concentra en seco bajo presión reducida (2kPa). Se recoge el residuo mediante 5 cm^3 de diclorometano. Se enfría la solución agitada a una temperatura de –78°C aproximadamente. Se añaden 1,7 cm^3 de tribromuro de boro y se continúa con la agitación 15 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se recoge la solución con 20 cm^3 de agua helada y 10 cm^3 de diclorometano. Se decanta la fase orgánica; se lava la fase acuosa con diclorometano y luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8-8,4 (pH-metro), y luego se recoge con diclorometano. Se decanta la fase orgánica y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se recoge el polvo blanco obtenido con 300 µl de ácido clorhídrico 12 N y 5 cm^3 de dioxano. Se agita la mezcla 10 minutos y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se obtienen 101 mg de clorhidrato de 4-(4-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo de color crudo. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,25 a 1,50 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,92 (mt: 2H); de 3,30 a 3,50 (mt: 4H); 4,38 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,75 (d ancho, J = 8,5 Hz: 2H); 7,45 (d ancho, J = 8,5 Hz: 2H); 7,85 (s: 1H); de 9,10 a 9,35 (mf extendido: 1H); de 10,00 a 10,20 (mf: 1H); de 10,15 a 10,30 (mf: 1H). Espectro de masas (IE): m/z 287 (M^+), m/z 98 (pico base).

Ejemplo 46

Diclorhidrato de 4-(4-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 640 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 20 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 1 N. Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 87 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (8 bares). Después de 8 h de agitación a una temperatura de 30°C aproximadamente, se

A una solución agitada de 400 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 3,5 cm^3 de etanol se añaden 3,5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se seca el residuo al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 1 h, y se tritura en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 350 mg de diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2951; 2647; 2540; 1619; 1586; 1530; 1456; 1267; 1178; 882; 785; 687 y 523 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): 1,42 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,95 (mt: 2H); de 3,40 a 3,55 (mt: 2H); 3,50 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 4,39 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,95 (tdd, J = 7,5 - 3 y 1 Hz: 1H); de 7,30 a 7,50 (mt: 3H); 8,09 (s: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en una mezcla de 20 cm^3 de tolueno y 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,15 g de ácido 3-fluoro-fenil borónico, 4,1 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 475 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a reflujo del disolvente y 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden al medio de reacción acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (2,1 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 400 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 2939; 2854; 2802; 1617; 1586; 1509; 1463; 1432; 1359; 1272; 1187; 1169; 1160; 1043; 883; 695 y 687 cm^{-1}.

Ejemplo 48

Diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 470 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 5 cm^3 de etanol se añaden 5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se seca el residuo al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 1 h, y se tritura en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 350 mg de diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro IR (KBr): 2955; 2629; 2533; 1619; 1533; 1325; 1188; 1170; 1117; 1076; 800; 696 y 688 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mt: 2H); de 3,30 a 3,55 (mt: 4H); 4,43 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,59 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,95 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 8,01 (s ancho: 1H); 8,22 (s: 1H); 10,24 (mf: 1H); de 10,60 a 10,90 (mf extendido: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1 g de 1-[2-(3-benciloxi-4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en una mezcla de 20 cm^3 de tolueno y 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,58 g de ácido 3-trifluorometil-fenil borónico, 4,1 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 475 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7

kPa), se obtiene un residuo que se recoge con acetato de etilo. La solución se trata con negro de carbón, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 470 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite anaranjado. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,30 a 1,55 (mt: 6H); 2,40 (mf: 4H); 2,70 (mf: 2H); 4,10 (mf: 2H); 5,34 (s: 2H); de 7,30 a 7,55 (mt: 6H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,92 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 8,03 (s ancho: 1H); 8,25 (s: 1H).

Ejemplo 49

Diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-3-il-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 720 mg de 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en 7 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). Se repite la operación dos veces, y luego se seca el sólido al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 1 h, y se tritura en acetona. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 190 mg de diclorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-piridin-3-il-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2970; 2434; 2931; 1601; 1551; 1460; 1307; 1178; 825; 691 y 624 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mt: 3H); de 3,25 a 3,65 (mt: 3H); 4,50 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,88 (dd ancho, J = 8 y 5 Hz: 1H); 8,39 (s: 1H); 8,55 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,60 (d ancho, J = 5 Hz: 1H); 9,02 (d ancho, J = 1,5 Hz: 1H); 10,60 (mf: 1H); 11,20 (mf: 1H).

La 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 950 mg de 1-[2-(3-benciloxi-4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en 100 cm^3 de dioxano y bajo atmósfera de argón, se añaden 580 mg de 3-dietilboranil-piridina, 690 mg de carbonato de sodio disuelto en 20 cm^3 de agua, y

390 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añade acetato de etilo y agua, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (2 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (97 / 3 en volumen), luego acetato de etilo]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 220 mg de 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 2940; 2854; 2801; 1599; 1575; 1505; 1453; 1362; 1167; 1020; 708 y 702 cm^{-1}.

Ejemplo 50

Diclorhidrato de 4-(4-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 470 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 3,5 cm^3 de etanol se añaden 3,5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se seca el residuo al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 2 h, luego se tritura en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 430 mg de diclorhidrato 4-(4-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2952; 2640; 2534; 1607; 1578; 1552; 1521; 1455; 1191; 1093; 1011; 830; 818 y 516 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,39 (mt: 1H); de 1,60 a 1,85 (mt: 5H); 2,92 (mt: 2H); de 3,35 a 3,45 (mt: 2H); 3,46 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,42 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,39 (dmt, J = 8,5 Hz: 2H); 7,67 (dmt, J = 8,5 Hz: 2H); 8,08 (s: 1H); 10,39 (mf: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 132 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 15 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 440 mg de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden 400 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo pálido que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5, y luego 90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 470 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro IR (CCl_4): 2938; 1574; 1509; 1482; 1452; 1358; 1171; 1094; 1037; 1014; 834; 695 y 511 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 800 mg de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 2 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 2 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se añaden 0,5 cm^3 de solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano al medio de reacción que se mantiene 15 h a 60°C. Se añaden otros 0,5 cm^3 de solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano a la solución que se calienta a reflujo del disolvente 2 h suplementarias. Entonces se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa).

Se añade al residuo acetato de etilo, y se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido amarillo resultante se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (80 / 20 en volumen), y luego acetato de etilo]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 440 mg de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (IE): m/z 284 (M^+), m/z 206 [$(M - C_6H_6)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

El 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1,1 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de tolueno con adición de 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,15 g de ácido 4-cloro-fenil borónico, 3,6 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 360 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añaden al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (2,6 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 800 mg de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido anaranjado. Espectro de masas (IC): m/z 456 (MNH_4^+), m/z 439 (MH^+).

Ejemplo 51

Diclorhidrato de 4-(3-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 550 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 5 cm^3 de etanol se añaden 5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se seca el residuo al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 2 h, luego se tritura en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 460 mg de diclorhidrato 4-(3-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2951; 2637; 2436; 1394; 1603; 1565; 1521; 1454; 1.180; 778 y 689 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,40 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,95 (mt: 2H); de 3,35 a 3,55 (mt: 4H); 4,40 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 7,20 (dmt, J = 8 Hz: 1H); 7,37 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,62 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,73 (t, J = 2 Hz: 1H); 8,14 (s: 1H); 9,90 (mf: 1H); 10,69 (mf: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 142 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 15 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 500 mg de 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añade una solución de 500 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 550 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-

etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 2938; 2853; 1603; 1574; 1507; 1452; 1357; 1260; 1174; 1046; 997; 695 y 687 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 810 mg de 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 4,6 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite resultante (0,7 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 500 mg de 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3148; 2957; 1601; 1505; 1446; 1422; 1355; 1237; 1229; 1046; 785; 729; 682 y 597 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de tolueno con adición de 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,03 g de ácido 3-cloro-fenil borónico, 3,3 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 380 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 2,5 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añaden al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (2 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano /

acetato de etilo (97 / 3 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) se obtienen 810 mg de 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo. Espectro IR (KBr): 3098; 1604; 1508; 1372; 1357; 1189; 1.180; 1094; 991; 790; 672; 586; 554 y 536 cm^{-1}.

Ejemplo 52

Diclorhidrato de 4-(2-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 800 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 10 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el producto en bruto con etanol, y luego se evapora la mezcla en seco bajo presión reducida (2,7 kPa); la operación se repite dos veces. Se tritura el residuo en éter diisopropílico, y se filtra el precipitado formado, luego se disuelve en caliente en etanol. Los cristales aparecidos después de enfriamiento de la solución en un baño de hielo se filtran y se secan al vacío (2,7 kPa) para dar 470 mg de diclorhidrato 4-(2-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2947; 2621; 2540; 1620; 1538; 1463; 1231; 1186; 1093; 970; 761 y 656 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD3)_2SO$ d6, δen ppm): 1,41 (mt: 1H); de 1,60 a 1,90 (mt: 5H); 2,94 (mt: 2H); de 3,35 a 3,55 (mt: 4H); 4,46 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); de 7,15 a 7,30 (mt: 3H); de 7,90 a 8,05 (mt: 2H); 10,15 (mf: 1H); 10,65 (s ancho: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 200 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 10 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 650 mg de 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30

min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden 625 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo (1,1 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 800 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro IR (CCl_4): 2938; 2855; 2801; 1572; 1512; 1486; 1358; 1175; 1044; 1027 y 696 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1,25 g de 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 7,4 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite resultante (0,92 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 650 mg de 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3161; 2954; 2691; 1572; 1474; 1440; 1353; 1264; 1045; 1036; 1027; 759; 729 y 654 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1,5 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en una mezcla de 20 cm^3 de tolueno y 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,4 g de ácido 2-fluoro-fenil borónico, 5 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 500 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (2 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,25 g de 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 422 (M^+), m/z 267 [$(M - C_7H_7O_2S)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

Ejemplo 53

Clorhidrato de 4-(2-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 570 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en 7 cm^3 de etanol se añaden 5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). La operación se repite dos veces, y luego se seca la laca obtenida al vacío (2,7 kPa) a 45°C durante 30 min, y luego se disuelve en caliente en etanol. Los cristales formados después de enfriamiento de la solución en un baño de hielo se filtran y se secan al vacío (2,7 kPa) para dar 380 mg de clorhidrato de 4-(2-cloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3097; 2939; 2674; 2545; 1579; 1517; 1439; 1224; 1171; 935; 758 y 653

cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de unas gotas de CD_3COOD d4, a una temperatura de 363 K, δ en ppm): 1,60 (mt: 2H); 1,81 (mt: 4H); 3,20 (mf: 4H); 3,49 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 4,42 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 7,26 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,48 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,66 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,93 (s ancho: 1H).

La 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 140 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 10 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añade una solución de 500 mg de 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden 453 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo (0,8 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 570 mg de 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina en forma de un aceite incoloro. Espectro IR (CCl_4): 2938; 2853; 2801; 1573; 1506; 1456; 1450; 1357; 1174; 1125; 1036; 1025; 716 y 695 cm^{-1}.

El 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1,2 g de 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 6,9 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de

reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite resultante se tritura en pentano. Se filtra el precipitado formado y se seca bajo presión reducida para dar 500 mg de 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido amarillo. Espectro de masas (IE): m/z 284 (M^+), m/z 249 [$(M - Cl)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

El 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 1,5 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de tolueno con adición de 5 cm^3 de etanol, se añaden 1,55 g de ácido 2-cloro-fenil borónico, 5 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 500 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 5 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se purifica el aceite anaranjado obtenido por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,2 g de 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un aceite anaranjado. Espectro de masas (IE): m/z 438 (M^+), m/z 283 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z 91 ($C_7H_7^+$).

Ejemplo 54

Diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 220 mg de 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 5 cm^3 de etanol se añaden 2,5 cm^3 de ácido clorhídrico 12

N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). La operación se repite dos veces, y luego se tritura la suspensión obtenida en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 170 mg de diclorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3052; 2926; 2793; 2559; 1606; 1576; 1520; 1486; 1454; 1195; 1167; 1090; 1010; 827; 626 y 515 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 2,05 (mt: 4H); 2,42 (mt: 1H); de 3,15 a 3,50 (mt: 4H); de 3,70 a 3,85 (mt: 2H); 4,67 (mt: 1H); 7,40 (d ancho, J = 8 Hz: 2H); 7,71 (d ancho, J = 8 Hz: 2H); 8,35 (s: 1H); de 10,50 a 10,70 (mf extendido: 1H); 10,73 (mf: 1H).

El 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 500 mg de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida, se añaden 500 mg de terc-butilato de potasio, y luego una solución de 660 mg de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 110°C, se vierte el medio de reacción en 100 cm^3 de agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado (650 mg) obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 220 mg de 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro IR (CCl_4): 3035; 2941; 2873; 1605; 1574; 1508; 1481; 1454; 1165; 1095; 1014; 834; 695 y 513 cm^{-1}.

Ejemplo 55

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 270 mg de 3-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 6 cm^3 de etanol se añaden 3 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). La operación se repite dos veces, y luego se tritura la suspensión densa obtenida en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 180 mg de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 2931; 2801; 2660; 2557; 1599; 1563; 1517; 1459; 1425; 1165; 1095; 950; 891; 840; 788; 685; 627 y 440 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 2,05 (mt: 4H); 2,43 (mt: 1H); de 3,15 a 3,45 (mt: 4H); de 3,70 a 3,85 (mt: 2H); 4,67 (mt: 1H); 7,20 (ddd, J = 8 - 2 y 1 Hz: 1H); 7,38 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,67 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,75 (t, J = 2 Hz: 1H); 8,31 (s: 1H); de 10,30 a 10,60 (mf extendido: 1H); 10,68 (s ancho: 1H).

El 3-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 570 mg de 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida, se añaden 560 mg de terc-butilato de potasio, y luego una solución de 740 mg de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 110°C, se vierte el medio de reacción en 100 cm^3 de agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). Se purifica el aceite anaranjado (800 mg) obtenido por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen), y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de

concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 270 mg de 3-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro IR (CCl_4): 3034; 1602; 1574; 1507; 1454; 1356; 1176; 1097; 1048; 695 y 687 cm^{-1}.

Ejemplo 56

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución agitada de 85 mg de 3-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 4 cm^3 de etanol se añaden 2 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante etanol, y luego se evapora la mezcla en seco al vacío (2,7 kPa). La operación se repite dos veces, y luego se tritura la suspensión densa obtenida en óxido de diisopropilo. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 63 mg de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro IR (KBr): 2932; 2765; 2663; 2577; 1617; 1586; 1521; 1457; 1436; 1265; 1.180; 1165; 876; 783; 666; 625 y 521 cm^{-1}. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,65 a 2,05 (mt: 4H); 2,43 (mt: 1H); de 3,10 a 3,50 (mt: 4H); 3,78 (d ancho, J = 7 Hz: 2H); 4,67 (mt: 1H); 6,96 (t desdoblado ancho, J = 8 y 2,5 Hz: 1H); de 7,25 a 7,55 (mt: 3H); 8,28 (s: 1H); 10,12 (mf: 1H); 10,65 (s: 1H).

El 3-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada bajo atmósfera de argón de 250 mg de 3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida, se añaden 260 mg de terc-butilato de potasio, y luego una solución de 400 mg de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 110°C, se vierte el medio de reacción en 100 cm^3 de agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente

dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). Se purifica el aceite anaranjado (345 mg) obtenido por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen), y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 270 mg de 3-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 0,80 (mt: 1H); 1,53 (mt: 1H); 1,67 (mt: 2H); 2,09 (mt: 1H); de 2,60 a 2,80 (mt: 3H); 2,98 (mt: 1H); 3,21 (ddd, J = 14 – 10 y 1,5 Hz: 1H); 3,37 (dd ancho, J = 14 y 5,5 Hz: 1H); 4,25 (mt: 1H); 5,35 (s: 2H); 6,95 (t desdoblado ancho, J = 8 y 2,5 Hz: 1H); de 7,25 a 7,55 (mt: 8H); 8,31 (s: 1H).

Ejemplo 57

Clorhidrato de 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una mezcla de 165 mg de 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en 2 cm^3 de acetato de etilo se añaden unas gotas de metanol para solubilizar el medio que se enfría a 0°C antes de la adición de 5 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 3 M en acetato de etilo. Se agita el medio de reacción 5 mn a 0°C, se deja que ascienda a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se agita nuevamente a esta temperatura durante 20 mn antes de concentrarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El producto en bruto se seca sobre una bomba de paletas (10^{-3} kPa) para dar 160 mg de clorhidrato de 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido muy higroscópico. LCMS (electropulverización): m/z 244 (MH^+). Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 a 80°C, δ en ppm): de 2,30 a 2,65 (m: 2H); 2,91 (s: 3H); de 3,10 a 4,00 (m: 4H); 5,03 (m: 1H); 7,14 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,65 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 8,00 (s: 1H).

El 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 505 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol en 3,53 cm^3 de etanol se añaden 7,55 cm^3 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 M. Se agita el medio de reacción a reflujo durante 8 h y luego se concentra bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el aceite violeta obtenido tres veces con éter dietílico, se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), se recoge tres veces con isopropanol y se concentra bajo presión reducida, y finalmente se recoge tres veces con diclorometano para dar un aceite cuajado, que, después de secado sobre una bomba de paletas (10^{-3} kPa), da 524 mg de un sólido. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de 30 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / metanol / hidróxido de amonio 39% (95 / 5 / 0,4 en volumen); rendimiento: 8 cm^3 / min; detección: 250 nm]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 279 mg de 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido amorfo incoloro. LCMS (electropulverización): m/z 334 (MH^+).

El 3-benciloxi-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil 1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 428 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 8,5 cm^3 de dimetilformamida agitada bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se añaden 123 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente se añade una solución de 398 mg de éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico en 5,6 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 1 h a 80°C y luego se vierte en una mezcla agua / acetato de etilo. Después de 5 min de agitación, el medio se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre jena y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 657 mg de un aceite que se purifica por cromatografía sobre columna de 30 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / metanol (97 / 3 en volumen); rendimiento: 8 cm^3 / min; detección: 250 nm]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 511 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-

pirrolidin-3-il)-4-fenil 1H-pirazol en forma de un sólido amorfo incoloro. LCMS (electropulverización): 334 (MH^+).

El éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución agitada de 0,39 cm^3 de 1-metil-3-hidroxipirrolidina y 0,62 cm^3 de trietilamina en 7,7 cm^3 de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno, a –10°C, se añade gota a gota una solución de 0,33 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo en 7,07 cm^3 de diclorometano. Se agita el medio de reacción 5 min a –10°C y luego 2 h a una temperatura de 20°C aproximadamente antes de concentrarse en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo obtenido con agua y acetato de etilo. Se agita la solución 5 min y luego se decanta. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 399 mg de éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico en forma de un aceite incoloro. LCMS (electropulverización): m/z 180 (MH^+), m/z 84 [MH^+ - (SO_2CH_3)].

Ejemplo 58

Diclorhidrato de 1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 200 mg de 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol y una punta de espátula de paladio sobre carbón al 10% en 6 cm^3 de etanol se hidrogena a una temperatura de 20°C aproximadamente bajo una atmósfera de 1.600 mbar durante 3 h 30. Se recoge el medio de reacción con una mezcla diclorometano / metanol y se filtra sobre clarcel. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 120 mg de 1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil 1H-pirazol-3-ol en forma de un producto cristalizado. Se prepara un segundo lote de 100 mg de 1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil 1H-pirazol-3-ol según el

mismo procedimiento pero a partir de 140 mg de 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol.

Se acidula una solución de 160 mg de 1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en 5 cm^3 de metanol (pH 1) con una solución de ácido clorhídrico en metanol. Se agita el medio de reacción 10 mn a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se concentra bajo presión reducida (2,7 kPa) y se coloca una noche en el congelador. Se recoge el residuo mediante acetonitrilo, se seca y luego se lava con acetonitrilo antes de secarlo al vacío para dar 160 mg de diclorhidrato de 1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco amorfo higroscópico. LCMS (electropulverización): m/z 272 (MH^+). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,65 (m: 1H); 1,92 (m: 2H); 2,09 (m: 1H); 2,21 (m: 1H); 2,41 (m: 1H); 2,77 (d, J = 5,0 Hz: 3H); 3,01 (m: 1H); 3,15 (m: 1H); 3,52 (m: 1H); 4,04 (dt, J = 14,0 y 6,5 Hz: 1H); 4,07 (dt, J = 14,0 y 6,5 Hz: 1H); 7,11 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,63 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,98 (s: 1H); 10,70 (s: 1H).

El 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 425 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 2,5 cm^3 de dimetilformamida se añaden en tres veces 82 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Al final de la desgasificación gaseosa, se agita el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 15 min suplementarios antes de añadir una solución de 250 mg de 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina en 0,5 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 1 h y luego a 50°C durante 3 h antes de verterla sobre agua. Se extrae la solución con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 580 mg de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre 25 g de gel de sílice [eluyente: diclorometano y luego diclorometano / metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de

concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 200 mg de 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol en forma de un polvo blanco amorfo, así como 240 mg de una mezcla constituida por 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol y 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol. Se purifica nuevamente la mezcla por cromatografía sobre 10 g de gel de sílice [eluyente: diclorometano / metanol (50 / 50, y luego 90 / 10 en volumen)] para dar 90 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol y 140 mg de 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol del mismo aspecto que el lote precedente. LCMS (electropulverización): m/z 362 (MH^+).

El 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 330 mg de clorhidrato de 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina y 5 cm^3 de hidróxido de sodio 1 N en 20 cm^3 de diclorometano se agita 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 255 mg de 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina que inmediatamente se llevan a reacción.

Ejemplo 59

Diclorhidrato de 1-(pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 608 mg de diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol y 60 mg de paladio sobre carbón al 10% en 18 cm^3 de etanol se hidrogena a una temperatura de 20°C aproximadamente bajo una atmósfera de 1.300 mbar durante 3 h. Se diluye el medio de reacción con metanol, se filtra sobre hiflosupercel y se enjuaga con metanol. Se evapora el filtrado bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 365 mg de un polvo blanco. Se recristaliza este producto de reacción en bruto en 20 cm^3 de etanol a reflujo. Se deja que la solución obtenida recupere una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se sumerge en un baño de hielo. Los cristales obtenidos se filtran en frío sobre jena, se enjuagan sucesivamente con etanol y luego

con éter etílico y se secan al vacío (13 kPa) para dar 185 mg de diclorhidrato de 1-(pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. LCMS (electropulverización): m/z 230 (MH^+). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,32 (m: 2H); 3,37 (m, bajo el agua: 2H); 3,45 (dd, J = 12,5 y 5,0 Hz: 1H); 3,60 (dd, J = 12,5 y 7,0 Hz: 1H); 4,91 (m: 1H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,32 (t, J = 7,5 Hz: 2H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 8,11 (s: 1H); 9,44 (s: 2H); 10,40 (s: 1H).

El diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 569 mg de 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol en 6 cm^3 de acetato de etilo agitada a 0°C se añaden gota a gota 6 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 3 M en acetato de etilo. Se agita el medio de reacción 2 h a una temperatura de 20°C aproximadamente antes de concentrarla bajo presión reducida para dar 608 mg de diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol, en forma de un polvo blanco, que se usan inmediatamente.

El 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 450 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 9 cm^3 de dimetilformamida agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se añaden 129 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente se añaden 621 mg de éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico. Se agita el medio de reacción 1 h a 80°C y luego se vierte en una mezcla agua / acetato de etilo. Después de 5 min de agitación, el medio se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre jena, se enjuagan con acetato de etilo y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 998 mg de un aceite que se purifica por cromatografía sobre columna de 70 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / metanol (98 / 2 en

volumen); rendimiento: 15 cm^3 / min; detección: 250 nm]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 956 mg de un producto que se purifican de nuevo por cromatografía sobre columna de 90 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / acetato de etilo (98 / 2 en volumen); rendimiento: 15 cm^3 / min; detección: 250 nm]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se recuperan 575 mg de 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol en forma de una espuma incolora. LCMS (electropulverización): m/z 420 (MH^+), m/z 364 [MH^+ - tBu], m/z 320 [MH^+ - Boc].

El éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 710 mg de 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina y 0,62 cm^3 de trietilamina en 14,2 cm^3 de diclorometano agitada bajo atmósfera de nitrógeno a –10°C se añade gota a gota una solución de 0,33 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo en 3,2 cm^3 de diclorometano. Se agita el medio de reacción 5 min a –10°C y luego 2 h a una temperatura de 20°C aproximadamente antes de concentrarla en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo obtenido con agua y acetato de etilo. Se agita la solución 5 min y luego se decanta. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 938 mg de éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico en forma de un aceite amarillo pálido. LCMS (electropulverización): m/z 266 (MH^+), m/z 210 [MH^+ - tBu].

El 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina puede obtenerse de la manera siguiente:

A 0,848 cm^3 de 3-hidroxipirrolidina en una mezcla de 30 cm^3 de tetrahidrofurano y 9,6 cm^3 de agua se añade una solución de 2,78 cm^3 de trietilamina y 3,27 g de di-terc-butildicarbonato. Se agita el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 3 h y luego se concentra en seco bajo presión reducida (2,7

kPa). Se recoge el residuo obtenido con agua y acetato de etilo. Se agita la solución durante 5 min y luego se decanta. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre jena y luego se concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,823 g de 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina en forma de cristales incoloros. m/z 188 (MH^+), m/z 132 [MH^+ - tBu].

Ejemplo 60

1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 263 mg de 3-benciloxi-1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol en 2 cm^3 de etanol se añaden 3,75 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 4 M. Se agita el medio de reacción a reflujo durante 7 h y luego se concentra bajo presión reducida. El aceite violeta obtenido se recoge tres veces con 10 cm^3 de isopropanol y luego se evapora en seco bajo presión reducida, para dar 259 mg de resina violeta. Esta resina se disuelve en una mezcla de 0,6 cm^3 de etanol y 3 cm^3 de 1,4-dioxano. Después de añadir 0,665 cm^3 de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y agitar a temperatura ambiente, el medio se concentra bajo presión reducida a 40°C. Se disuelve el residuo en 10 cm^3 de agua y la solución obtenida se lava con diclorometano (3 x 1 cm^3) y luego se lleva a pH 9-10 por adición de carbonato de sodio. Después de extracción con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida a 35°C. El sólido rosa pálido obtenido (124 mg) se recristaliza en caliente en etanol para conducir a 73 mg de 1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de sólido blanco. LCMS (electropulverización): m/z 258 (MH^+). Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ en ppm): 1,63 (m: 1H); 1,76 (m: 2H); 1,95 (m: 1H); 2,30 (m parcialmente enmascarado: 1H); 2,34 (s: 3H); 2,82 (m: 1H); 3,14 (m: 1H); 3,90 (dd, J = 7-14 Hz: 1H); 4,11 (dd, J = 6-14 Hz: 1H); 7,18 (tl, J = 8 Hz: 1H); 7,35 (tl, J = 8 Hz: 2H); 7,57 (s: 1H); 7,70 (dl, J = 8Hz: 2H).

El 3-benciloxi-1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 283 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 6 cm^3 de dimetilformamida agitada bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añaden 136 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente se añade una solución de 250 mg de clorhidrato de 1-metil-2-(S)-clorometil pirrolidina en 6 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción 1 h a 80°C y luego se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza. Después de extracción con acetato de etilo se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida a 35°C para dar 554 mg de un aceite amarillo. Después de purificación por cromatografía sobre columna de 30 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / metanol (98 / 2); rendimiento: 15 cm^3 / min] y concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 263 mg de 3-benciloxi-1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol. LCMS (electropulverización): m/z 348 (MH^+).

El clorhidrato de 1-metil-2-(S)-clorometil-pirrolidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 250 mg de (S)-(-)-1-metil-2-pirrolidina metanol en 2 cm^3 de diclorometano enfriado en un baño de agua helada se añaden lentamente 388 µl de cloruro de tionilo. La solución obtenida se calienta a reflujo durante tres horas y luego se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporación bajo presión reducida a 35°C el residuo pardo obtenido se disuelve en etanol y luego se concentra en seco bajo presión reducida. El extracto seco obtenido se disuelve en 1 cm^3 de etanol y luego se precipita por adición progresiva de 6 cm^3 de éter etílico. La suspensión obtenida se enfría con un baño de agua helada y el sólido se filtra y luego se lava con éter etílico. Después de secado al vacío, se obtienen 258 mg de clorhidrato de 1-metil-2-(S)-clorometil pirrolidina en forma de un sólido ocre muy higroscópico. Espectro de masas (EI): m/z 133 (M^+).

Ejemplo 61

Clorhidrato de 4-fenil-1-pirrolidin-3-il-metil-1H-pirazol-3-ol

En un reactor para horno de microondas provisto de una agitación magnética se añaden 163,5 mg de clorhidrato de 1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en 5 cm^3 de metanol, 139,4 mg de formiato de amonio y 10 mg de paladio sobre carbón al 10%. Se sella el tubo y se coloca en un aparato de microondas durante 60 segundos a una temperatura de 100°C bajo una presión de 10,5 bares. Se filtra el medio de reacción sobre Acodisc GHP Polipro (PALL) y luego se enjuaga con metanol. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida para dar una goma que se concreta en etanol. Se obtienen así 40 mg de un polvo blanco. La operación se repite en el filtrado etanólico precedente para dar, después de reunificación de dos lotes, 52 mg de un polvo blanco. Se concentra nuevamente en seco el último filtrado etanólico, y se recoge el residuo obtenido con 10 cm^3 de agua. Se congela la solución y luego se liofiliza durante toda la noche. Se reúnen los diferentes lotes para dar 80 mg de clorhidrato de 4-fenil-1-pirrolidin-3-il-metil-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,66 (m, 1H); 1,99 (m,1H); 2,73 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); de 3,02 a 3,25 (m, 2H); 4,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,12 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,36 (s ancho, 1H); de 6,70 a 8,70 (m muy muy extendido, 1H). Espectro de masas (IE): m/z 244^+ $(M+H)^+$

El clorhidrato de 1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

Una suspensión de 937 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol y 93 mg de paladio sobre carbón al 10% en 9,4 cm^3 de etanol se hidrogena a una temperatura de 20°C aproximadamente bajo una atmósfera de 1.500 mbar durante 16 h. Se filtra el medio de reacción sobre hiflosupercel y se enjuaga con etanol. Después de concentración en seco del filtrado, se obtienen 350 mg de una goma marrón claro que se recristaliza en etanol. Después de filtración sobre jena, enjuagado con éter etílico y luego secado en horno al vacío industrial, se obtienen 178 mg de clorhidrato de 1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol. Espectro de masas (IE): m/z 334^+ $[(M+H)^+$-HCl].

El clorhidrato de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 450 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 9 cm^3 de dimetilformamida anhidra agitada bajo atmósfera de argón a 0°C se añaden de una vez 129 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 30 mn de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añade una solución de 630 mg de éster (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico en 9 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Se agita el medio de reacción 4 h a 80°C y luego se vierte en una mezcla agua / acetato de etilo. Después de 5 min de agitación, el medio se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y luego una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, y se filtran sobre jena. El sulfato de magnesio se enjuaga con acetato de etilo. Se evaporan las fases orgánicas reunidas bajo presión reducida y se seca el residuo obtenido durante una noche sobre una bomba de paletas para dar 939 mg de un aceite amarillo pálido que se purifica por cromatografía sobre columna de 90 g de sílice (irregular 15-40 µm Merck) [eluyente: diclorometano / metanol (98 / 2 en volumen); rendimiento: 10 cm^3 / min; detección: 250 nm]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 586 mg de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol puro al 83% en forma de una espuma. Ésta se recoge con agua (pH = 1) y luego se añade acetato de etilo. Después de 5 min de agitación, el medio se decanta y se extrae la fase acuosa por acetato de etilo. Las fases orgánicas se llevan a pH = 9 con una solución de hidróxido de amonio, se extraen tres veces con acetato de etilo, se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se enjuagan y luego se concentran en seco bajo presión reducida para proporcionar 497 mg de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol en forma de base libre. El producto se recoge con 5 cm^3 de acetato de etilo. El medio se enfría a 0°C antes de adición de 5 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 3M en acetato de etilo. La solución se concentra en seco bajo presión reducida para dar un aceite pardo. Se han intentado en vano ensayos de recristalización del residuo en bruto obtenido (acetato de etilo,

etanol, metanol, éter dietílico o hexano). Se recuperan así 940 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil]-4-fenil-1H-pirazol. Espectro de masas (IE): m/z 424^+ $(M+H)^+$

El éster (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1 g de (1-bencil-pirrolidin-3-il) metanol y 0,844 cm^3 de trietilamina en 20 cm^3 de diclorometano agitada bajo atmósfera de argón a 0°C se añade gota a gota una solución de 0,455 cm^3 de cloruro de metanosulfónico en 9,7 cm^3 de diclorometano anhidro. Se agita el medio de reacción 5 min a 0°C y luego 2 h a una temperatura de 20°C aproximadamente antes de concentrarlo en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo obtenido con agua y acetato de etilo. Se agita la solución 5 min y luego se decanta. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida para dar 1,2 g de éster (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico. Espectro de masas (IE): m/z 270^+ $(M+H)^+$

El (1-bencil-pirrolidin-3-il) metanol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 2 g de éster metílico del ácido 1-bencil-5-oxo-pirrolidin-3 carboxílico en 40 cm^3 de tetrahidrofurano agitada a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 17,1 cm^3 de una solución de hidruro de litio y aluminio 1M en el tetrahidrofurano. Después de 15 min de agitación a 0°C, se deja que el medio de reacción recupere una temperatura de 20°C aproximadamente y se agita durante 4 h. A una mezcla formada por 0,65 cm^3 de agua y 6,5 cm^3 de tetrahidrofurano se añade gota a gota al medio de reacción. Después se añaden sucesivamente 0,65 cm^3 de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y 1,95 cm^3 de agua. Se agita el medio a una temperatura de 20°C aproximadamente hasta formación de un sólido filtrable, al cual se añaden dos espátulas de sulfato de magnesio. Después de filtración sobre jena, enjuagado y concentración en seco bajo presión reducida, se obtienen 1,72 g de (1-

bencil-pirrolidin-3-il) metanol en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 192^+ $(M+H)^+$

Ejemplo 62

1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 211 mg de 3-benciloxi-1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol en 1,5 cm^3 de etanol se añaden 2,89 cm^3 de ácido clorhídrico 6 N. El medio de reacción se agita durante 5h 30 a 110°C antes de concentrarse en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo mediante isopropanol y se concentra en seco para dar 136 mg de una espuma que se recristaliza en un mínimo de etanol en caliente. Después de congelación durante una noche, no aparece ninguna cristalización. Se recoge el residuo mediante 5 cm^3 de agua y se extrae tres veces con 1 cm^3 de diclorometano, y se lleva a pH 9-10 con carbonato de sodio sólido. Se extrae de nuevo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida para dar 100 mg de un producto que se recristaliza en un mínimo de etanol. Después de una noche en el frigorífico, filtración y secado, se obtienen 58 mg de 1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con una gota AcOD d4, δ en ppm): de 1,62 a 2,00 (m, 4H); 2,42 (s, 3H); 3,02 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,96 (dd, J = 7,0 y 14,0 Hz, 1H); 4,13 (dd, J = 5,5 y 14,0 Hz, 1H); 7,13 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,97 (s, 1H). Espectro de masas (IE): 258(+) = (M+H)(+).

El 3-benciloxi-1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 400 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-((2R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol, 297 mg de carbonato de potasio, 0,101 cm^3 de yoduro de metilo en 4 cm^3 de dimetilformamida se agita una noche a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se diluye l medio con agua y luego se extrae con acetato de etilo.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida para dar un producto en bruto de reacción que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano a 3% de metanol). Después de concentración en seco de las fracciones, se obtienen 215 mg de 3-benciloxi-1-((2R)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil]-4-fenil-1H-pirazol.

El clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 500 mg de 3-benciloxi-1-((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol en 5 cm^3 de dioxano se añaden 3,17 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se agita el medio de reacción una noche a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se concentra en seco bajo presión reducida para dar 400 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R)-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (IE): m/z 334^+ $(M+H)^+$, m/z 667^+ $(2M+H)^+$

El 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 251 mg de 3-benciloxi-4-fenil 1H-pirazol y 72 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite) en 5 cm^3 de dimetilformamida se agita durante 1 h antes de añadir una solución de 364 mg de El éster ((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico en 5 cm^3 de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a 80°C durante 3 h y luego se vierte en agua. Después de extracción por acetato de etilo, se lava la fase orgánica tres veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra en seco para proporcionar 440 mg de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo 80 / 20). Después de concentración en seco de las fracciones, se obtienen 202 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol.
Espectro de masas (IE): m/z 456^+ $(M+Na)^+$, m/z 434^+ $(M+H)^+$, m/z 334^+ $[(M+H)^+-CO_2tBu + H]$.

El éster ((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 3 g de (2R)-1-terc-butoxicarbonil-2-hidroximetilpirrolidina y 2,27 cm^3 de trietilamina en 65 cm^3 de diclorometano agitada bajo atmósfera de nitrógeno a −10°C se añade gota a gota una solución de 1,2 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo en 20 cm^3 de diclorometano. Se deja que el medio de reacción ascienda a 20°C antes de concentración en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo obtenido con agua, se extrae dos veces con 20 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 20 cm^3 de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida para dar 3,75 g de una mezcla de éster ((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico y (2R)-1-terc-butoxicarbonil-2-hidroximetilpirrolidina. La mezcla se lleva a reacción en las mismas condiciones que anteriormente pero con 0,3 eq de trietilamina y 0,3 eq de cloruro de metanosulfonilo. Después de un tratamiento similar, se obtienen 3,63 g de éster ((2R)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico en forma de un líquido incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 280^+ $(M+H)^+$

Ejemplo 63

Clorhidrato de 4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 130 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol y 13 mg de paladio sobre carbón al 10% en 4 cm^3 de etanol se hidrogena a una temperatura de 20°C aproximadamente bajo una atmósfera de 1.500 mbar durante 3 h. Se recoge el medio de reacción con una mezcla de 15 cm^3 de diclorometano / metanol 80 / 20 en volumen, secado sobre Clarcel y luego lavado dos veces con 10 cm^3 de una mezcla diclorometano / metanol 80 / 20 en volumen. Después de concentración en seco, el producto cristalizado se recoge con 5 cm^3 de acetato de etilo, se seca y se recoge dos veces con 0,5 cm^3 de acetato de etilo para proporcionar 70 mg de clorhidrato de 4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-3-ol en forma de un producto cristalizado. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ

en ppm): de 1,72 a 2,22 (m, 4H); 2,86 (m, 1H); de 3,10 a 3,57 (m, parcialmente enmascarado, 3H); 4,36 (m, 1H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,68 (d ancho, J = 7,5 H, 2H); 8,07 (s, 1H); 9,18 (m extendido, 2H); 10,4 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IE): m/z 244^+ $(M+H)^+$

El clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 230 mg de 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-4-fenil 1H-pirazol en 2 cm^3 de acetato de etilo enfriada con ayuda de un baño de hielo se añaden 2 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo. Se deja que el medio de reacción recupere una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se agita durante 2 h 30 antes de concentración acetato de etilo. Se recoge el residuo tres veces con 2 cm^3 de éter dietílico y se filtra el insoluble para dar 150 mg de clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol. Espectro de masas (IE): m/z 334^+ $(M+H)^+$, m/z $36^+/38^+$ HCl^+

El 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 725 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 7 cm^3 de dimetilformamida anhidra agitada bajo atmósfera de nitrógeno se añaden en tres veces 153 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 45 mn de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añade una solución de 890 mg de éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico en 4,5 cm^3 de dimetilformamida anhidra. Se agita el medio de reacción 3 h a 80°C y luego, después de enfriamiento, se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa cuatro veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco bajo presión reducida. El producto obtenido se recoge con diclorometano, que, después de secado, proporciona 380 mg de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en forma de un sólido marrón claro. El filtrado, después de concentración en seco, se purifica por cromatografía sobre columna de 70 g de sílice (Merck,

eluyente: diclorometano / acetato de etilo 95 / 5 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 280 mg de 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol con una pureza de 70%. Estos 280 mg se purifican de nuevo por cromatografía sobre columna de 30 g de sílice (Merck, eluyente: diclorometano / heptano 70 / 30 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 230 mg de 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol. Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,20 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); de 1,45 a 2,16 (m, 3H); 2,93 (m, 1H); de 3,00 a 3,40 (m extendido, 1H); 3,79 (m, 1H); de 3,98 a 4,16 (m, 2H); 5,31 (s ancho, 2H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,45 (m, 5H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H).

El éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 750 mg de 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipiperidina y 0,570 cm^3 de trietilamina en 7 cm^3 de diclorometano agitada bajo atmósfera de nitrógeno a –10°C se añade gota a gota una solución de 0,305 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo. Se deja que el medio de reacción ascienda a una temperatura de 20°C aproximadamente y se agita durante 3 h antes de concentración en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo obtenido por acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida para dar 0,9 g de éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z 280$^+$ $(M+H)^+$, m/z 224$^+$ $[(M+H)^+ - tBu + H]$.

Ejemplos 64

Clorhidrato de 1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

Una solución de 610 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol en 12 cm^3 de acetato de etilo y 6 cm^3 de una solución clorhídrico 4M en

acetato de etilo se agita 15 min a una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de concentración en seco bajo presión reducida, se obtienen 669 mg del clorhidrato de 3-benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol que se lleva inmediatamente a reacción. Una suspensión de 669 mg del clorhidrato precedente y 66 mg de paladio sobre carbón al 10% en 15 cm^3 de etanol se hidrogena a una temperatura de 20°C aproximadamente bajo una atmósfera de 1.500 mbar durante 3 h. Se recoge el medio de reacción con una mezcla de 25 cm^3 de diclorometano / metanol 80 / 20 y luego se seca sobre Clarcel. Después de concentración en seco, el producto obtenido se disuelve en 20 cm^3 de agua y luego se liofiliza para dar 500 mg de clorhidrato de 1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 a 353K, δ en ppm): de 1,37 a 1,87 (m, 6H); 2,86 (m ancho, 4H); de 3,32 a 3,60 (m muy extendido, 2H); 4,24 (m ancho, 1H); 4,50 (m ancho, 1H); 7,16 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,67 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,97 (s, 1H); de 10,0 a 10,6 (m muy extendido, 2H). Espectro de masas (IE): m/z 272^+ $(M+H)^+$, m/z $36^+/38^+$ HCl^+

Ejemplo 65

Clorhidrato de 1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

El clorhidrato de 1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol puede prepararse según el mismo procedimiento usado para la preparación del clorhidrato de 1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol, pero a partir de 470 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol, 10 cm^3 de acetato de etilo, 5 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo, y luego 51 mg de paladio sobre carbón al 10% y 15 cm^3 de etanol. Según las mismas condiciones de tratamiento, se obtienen así 400 mg de clorhidrato de 1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 a 343K, δ en ppm): de 1,62 a 2,32 (m, 6H); 2,86 (s ancho, 3H); de 2,92 a 3,76 (m parcialmente enmascarado, 4H); de 4,62 a 4,92 (m muy extendido, 1H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 H, 2H); 7,93 (s ancho, 1H);

de 9,85 a 10,3 (m extendido, 1H); de 10,7 a 11,4 (m muy extendido, 1H). Espectro de masas (IE): m/z 272^+ $(M+H)^+$

Los 3-benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil]-4-fenil-1H-pirazol y 3-benciloxi-1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol pueden prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 2 g de 3-benciloxi-4-fenil-1H-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra agitada bajo atmósfera de nitrógeno se añaden en tres veces 426 mg de hidruro de sodio (al 50% en aceite). Después de 30 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden gota a gota 1,3 g de una mezcla 75 / 25 de 1-metil-2-clorometilpiperidina y éster (1-metil-piperidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico. Se agita el medio de reacción 3 h a 80°C y luego, después de enfriamiento, se vierte en una mezcla agua / hielo. Se extrae la fase acuosa por acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra en seco bajo presión reducida. El producto se purifica mediante dos cromatografías sucesivas sobre columna de 119 g de sílice (Merck, eluyente: diclorometano / metanol 97 / 3 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 460 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol y 650 mg de 3-benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol.

3-Benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil]-4-fenil-1H-pirazol. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,12 a 1,65 (m, 6H); 2,06 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,34 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 3,86 (dd, J = 7,5 y 14,0 Hz, 1H); 4,25 (dd, J = 5,5 y 14,0 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H); 7,14 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,06 (s, 1H).

3-Benciloxi-1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 1,56 a 1,82 (m, 4H); de 1,96 a 2,08 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); de 2,50 a 2,93 (m parcialmente enmascarado, 4H); 4,26 (m, 1H); 5,30 (s, 2H); 7,13 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,28 a 7,45 (m, 5H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d ancho, J = 7,5 H, 2H); 8,11 (s, 1H).

La mezcla de 2-clorometil-1-metil-piperidina y éster (1-metil-piperidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 1,31 cm^3 de (1-metil-piperidin-2-il)-metanol y 1,53 cm^3 de trietilamina en 26 cm^3 de diclorometano agitada bajo atmósfera de nitrógeno a –10°C se añade gota a gota una solución de 0,815 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo. Se deja que el medio de reacción ascienda a una temperatura de 20°C aproximadamente y se agita durante 3 h antes de concentración en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo obtenido por acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida para dar 1,3 g de una mezcla 75 / 25 de 2-clorometil-1-metil-piperidina y éster (1-metil-piperidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico. Espectro de masas (IE): m/z 148$^+$ $(M+H)^+$, m/z 208$^+$ $(M+H)^+$

Ejemplo 66

Clorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,75 g de oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 5,9 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 5,9 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 4 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge el medio de reacción con etanol, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en una mezcla de óxido de diisopropilo y etanol. Se obtienen 0,357 g de clorhidrato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,40 (m, 1H); de 1,63 a 1,87 (m, 5H); 2,92 (m, 2H); de 3,36 a 3,52 (m, 4H); 4,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,14 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,05 (s, 1H); de 10,35 a 10,72 (m extendido, 2H). Espectro IR (KBr): 2939; 1606; 1581; 1520; 1454; 1444; 1170; 771; 700; 673 y 427 cm^{-1}.

El oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,166 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,515 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,5 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol. Se obtienen así 0,754 g de oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro IR (KBr): 2930; 2638; 2542; 1606; 1511; 1454; 1357; 1280; 1181; 763; 721; 697 y 501 cm^{-1}. Espectro de masa (IC): m/z = 362 (MH^+) pico base.

Oxalato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,231 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,715 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,4 g de 4-fenil-pirazol. Se obtienen así 0,832 g de oxalato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de cristales blancos.

Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,60 (m, 2H); 1,79 (m, 4H); 3,06 (m, 4H); 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,69 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,33 (s, 1H). Espectro IR (KBr): 2949; 1679; 1713; 1606; 1460; 1187; 955; 763; 703 y 476 cm^{-1}.

Ejemplo 67

Clorhidrato de 4-(tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Una suspensión de 0,15 g de clorhidrato de 4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol y 5 mg de paladio sobre carbón (al 10%) en 15 cm^3 de metanol se agita en autoclave bajo una presión de hidrógeno de 3.000 kPa, a una temperatura de 60°C durante 20 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita®, se enjuaga con metanol y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo con óxido de diisopropilo; después de filtración del sólido aparecido y secado al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C, se obtienen 0,1 g de

clorhidrato de 4-(tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo gris que funde hacia 180°C (con descomposición). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,40 (m, 1H); de 1,62 a 1,85 (m, 5H); de 2,82 a 3,02 (m ancho, 2H); de 3,30 a 3,52 (m parcialmente enmascarado, 4H); 4,40 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,93 (s ancho, 1H); de 10,1 a 10,65 (m extendidos, 2H). Espectro IR, KBr: 2952; 2539; 1605; 1545; 1455; 1404; 1175; 969 y 697 cm^{-1}.

Ejemplo 68

Clorhidrato de 4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,47 g de 3-benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 3 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 10 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 24 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, el medio de reacción se recoge 3 veces con 30 cm^3 de tolueno y luego 3 veces con 30 cm^3 de acetona y etanol, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en 30 cm^3 de acetona. Se obtienen 0,26 g de clorhidrato de 4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanquecino. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,32 a 1,92 (m, 6H); de 2,85 a 3,60 (m, 6H); 4,36 (m ancho, 2H); de 7,55 a 7,68 (m, 2H); 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); de 9,35 a 9,48 (m extendido, 1H); 10,8 (s ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 2945; 2533; 1604; 1525; 1448; 1.180; 1028 y 806 cm^{-1}.

3-Benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,135 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,519 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,45 g de 3-benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirazol. Después de calentamiento del medio de reacción durante 1 hora a 50°C y luego a 20°C durante 16 horas, se recoge el medio con 150 cm^3 de acetato de etilo y 150 cm^3 de agua; se decanta la fase orgánica, se lava

2 veces con 100 cm^3 de agua destilada y 100 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,6 g de 3-benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo anaranjado. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,38 (m, 2H); 1,48 (m, 4H); 2,38 (m, 4H); 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,33 (s, 2H); 7,36 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,41 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H); de 7,57 a 7,65 (m, 2H); 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H). Espectro de masas (IC): m/z = 430 (MH^+) pico base.

3-Benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,3 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol y 1,6 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 15 cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 0,2 g de 3-benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol en forma de un aceite que cristaliza. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 5,35 (s, 2H); de 7,32 a 7,46 (m, 3H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,70 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,23 (s, 1H); 12,3 (m extendido, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 318 (M^+), m/z = 91($C_7H_7^+$) pico base.

3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,3 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol, 2,29 g de ácido 3,4-dicloro-fenil borónico, 2,547 g de fosfato de tripotasio, 0,421 g de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 40 cm^3 de dimetoxietano. Después de purificación por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 4 cm; altura 60 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (5/95, y luego 10/90 en volumen), se reúnen las fracciones 9 a 12, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,3 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(3,4-

dicloro-fenil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (IE): m/z = 472 (M^+), m/z = 317 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

Ejemplo 69

4-(4-Bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,32 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol, 3 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 10 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 20 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge el medio de reacción 5 veces con 30 cm^3 de acetona. Después de concentración en seco bajo presión reducida (3 kPa), se tritura el residuo por 30 cm^3 de óxido de diisopropilo y luego se purifica por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 2 cm; altura 20 cm), eluyendo con acetato de etilo y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (95/5, luego 90/10 y luego 80/20 en volumen). Se reúnen las fracciones 10 a 28, se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,11 mg de 4-(4-bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,32 a 1,55 (m, 6H); 2,39 (m, 4H); 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); de 10,3 a 10,50 (m extendido, 1H). Espectro IR, KBr: 2941; 1631; 1601; 1529; 1173; 1007; 824 y 510 cm^{-1}.

3-Benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 2,77 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 1,063 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,95 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol. Después de calentamiento del medio de reacción durante 1 hora a 50°C, el medio se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge con 300 cm^3 de acetato de etilo y 300 cm^3 de agua; se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en

seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 3 cm; altura 40 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (5/95, y luego 10/95 en volumen). Se reúnen las fracciones 19 a 35, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,32 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol en forma de un aceite incoloro. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6:

De 1,34 a 1,53 (m, 6H); 2,38 (m, 4H); 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,32 (s, 2H); de 7,32 a 7,55 (m, 7H); 7,60 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,10 (s, 1H). Espectro de masas (ES): m/z = 440 (MH^+) pico base.

3-Benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,5 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol y 7,1 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 50 cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 0,93 g de 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanquecino. Espectro RMN ^{1}H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 5,34 (s, 2H); 7,35 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,41 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); de 7,47 a 7,54 (m, 4H); 7,66 (m, 2H); 8,13 (s, 1H); 12,2 (m ancho, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 328 (M^+), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,817 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol, 2,41 g de ácido 4-bromo-fenil borónico, 2,54 g de fosfato de tripotasio y 0,421 g de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 40 cm^3 de dimetoxietano. Después de purificación por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 4 cm; altura 60 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (5/95 en volumen), se reúnen las fracciones 15 a 30, se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 1,5 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-

sulfonil)-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo que cristaliza. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 para 77% de la mezcla: 2,42 (s, 3H); 5,33 (s, 2H); de 7,33 a 7,50 (m, 7H); 7,59 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,72 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (m, 2H); 8,86 (s, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 48 (M^+), m/z = 327 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$), pico base.

Ejemplo 70

4-(1H-Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se agita durante 30 minutos, bajo atmósfera inerte, a una temperatura de 70°C aproximadamente, una mezcla de 0,5 g de 3-benciloxi-4-(1H-indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol, 0,5 g de formiato de amonio y 0,5 g de paladio sobre carbón (al 10%) en 50 cm^3 de etanol. A continuación se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra sobre Celita®, se enjuaga con etanol y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y una solución 2 N de metanol amoniacal (90/ 10 en volumen). Se obtienen 0,258 g de 4-(1H-Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de sólido en copos blanco. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,33 a 1,55 (m, 6H); 2,40 (m, 4H); 2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,39 (t ancho, J = 2,5 Hz, 1H); de 7,27 a 7,40 (m, 3H); 7,81 (m, 2H); 10,05 (s ancho, 1H); 10,95 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 3265; 2944; 1593; 1524; 1242; 1184; 1044; 891; 803; 762; 725 y 437 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 310 (M^+), m/z = 98 ($C_6H_{12}N^+$) pico base.

3-Benciloxi-4-(1H-indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 37 pero con 3,39 g de 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 3,14 g de ácido 5-indolil borónico, 3,87 g de carbonato de potasio, 1,2 g de tetraquis(trifenil)fosfina paladio en 70 cm^3 de tolueno y 20 cm^3 de etanol. Después de purificación 2 veces sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/ 5 en volumen), se

obtienen 2,17 g de 3-benciloxi-4-(1H-indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol en forma de un aceite marrón claro que cristaliza. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,33 a 1,55 (m, 6H); de 2,32 a 2,50 (m extendido, 4H); 2,72 (m ancho, 2H); 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,32 (s, 2H); 6,39 (t ancho, J = 2,5 Hz, 1H); de 7,29 a 7,46 (m, 6H); 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,81 (s ancho, 1H); 7,93 (s, 1H); 11,0 (m ancho, 1H).

Ejemplo 71

4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,592 g de oxalato de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 3,65 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 4 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 2 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge el medio de reacción con etanol, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en óxido de diisopropilo y luego se purifica sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y una solución 2 N de metanol amoniacal (90/10 en volumen). Se obtienen 0,068 g de 4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un polvo amarillo. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,33 a 1,53 (m, 6H); 2,37 (m, 4H); 2,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); de 10,45 a 10,75 (m muy extendido, 1H). Espectro IR, KBr: 2938; 1593; 1536; 1471; 1173; 981; 798; 758 y 496 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 355 (M^+), m/z = 98 ($C_6H_{12}N^+$) pico base.

Oxalato de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,154 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,477 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,62 g de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirazol en 13 cm^3 de dimetilformamida. Después de agitación durante 1 hora a una temperatura de 20°C aproximadamente, el medio se

recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua; se decanta la fase orgánica, se lava 3 veces con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 10 cm^3 de acetona y 170 mg de ácido oxálico en solución en 2 cm^3 de acetona. Se filtra el precipitado sobre vidrio sinterizado, se lava con acetona, se seca y luego se purifica sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 y luego 90/ 10 en volumen). Se obtienen así 0,716 g de oxalato de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol en forma de un polvo amarillo. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,48 (m, 2H); 1,65 (m, 4H); de 2,86 a 3,00 (m extendido, 4H); 3,25 (m ancho, parcialmente enmascarado, 2H); 4,30 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 5,32 (s, 2H); 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H); de 7,32 a 7,54 (m, 5H); 8,09 (s, 1H). Espectro IR, KBr: 2948; 2536; 1724; 1641; 1595; 1532; 1498; 1451; 1363; 1173; 1008; 795 y 702 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 445 (M^+), m/z = 98 ($C_6H_{12}N^+$) pico base.

3-Benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,1 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-pirazol y 5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 40 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetona (95/ 5 en volumen), se obtienen así 0,624 g de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo. Espectro IR, KBr: 3193; 1599; 1503; 1438; 1362; 1238; 1023; 795; 731; 694 y 496 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 334 (M^+), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

1-(Toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol, 1,32 g de ácido 5-bromo-tiofen-2-il borónico, 1,22 g de carbonato de potasio y 309 mg de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 20 cm^3 de tolueno y 5 cm^3 de etanol. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40

μm) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (10/90 en volumen), se obtienen así 0,85 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-pirazol en forma de una goma naranja. Espectro IR, CCl_4: 1597; 1527; 1494; 1391; 1190; 1179; 1096; 1081; 695; 671; 595 y 540 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 489 (MH^+), m/z = 263 ($HPPh_3^+$) pico base.

Ejemplo 72

2-[1-(2-Piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il] benzamida

Se agitan 0,373 g de oxalato de 4-(4-ciano-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol y 11 cm^3 de sosa 0,1 N en 20 cm^3 de diclorometano a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 15 minutos. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 11 cm^3 de tolueno. Se añaden 0,287 g de trimetilsilanolato de potasio y se calienta el medio de reacción a reflujo del disolvente durante 6 h 30. Se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge con 40 cm^3 de acetato de etilo y 40 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y una solución 2 N de metanol amoniacal (95/ 5 en volumen). Se obtienen 0,081 g de 2-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il] benzamida en forma de un sólido blanco que funde a 168°C.

Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,33 a 1,55 (m, 6H); 2,40 (m, 4H); 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H); de 7,23 a 7,45 (m, 4H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 7,75 (m ancho, 1H); 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Espectro IR, KBr: 3380; 3162; 2921; 1646; 1402; 954; 858; 754 y 633 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 299 (MH^+) pico base.

Oxalato de 4-(4-ciano-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,098 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,305 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,2 g de 4-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol. Se obtienen así 0,373 g de oxalato de 4-(4-ciano-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,50 (m, 2H); 1,68 (m, 4H); 2,96 (m, 4H); 3,33 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,89 (m, 1H); 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Espectro IR, KBr: 2949; 2223; 1747; 1641; 1600; 1225; 1207; 990; 952; 764; 705 y 504 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 281 (MH^+) pico base.

4-(4-Ciano-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,613 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol y 3,8 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 30 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetona (90/ 10 en volumen), se obtienen así 0,202 g de 4-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 7,43 (m, 1H); de 7,69 a 7,80 (m, 2H); 7,88 (m, 1H); de 8,00 a 8,30 (m ancho, 2H); 13,3 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 3153; 2966; 2218; 1601; 1516; 1347; 1044; 949; 763; 656 y 501 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 169 (M^+) pico base, m/z = 142 [$(M - CHN)^+$], m/z = 115 [$(m/z = 142 - CHN)^+$].

1-(Toluen-4-sulfonil)-4-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 41 para la preparación del 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol pero a partir de 0,943 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol, 0,43 g de 2-ciano-1-yodo benceno, 84 mg de tris(dibencilidenoacetona)paladio y 77 mg de tris(trifuril)fosfina en 11 cm^3 de dioxano. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (90/10, luego 80/20 y luego 50/50 en volumen), se obtienen así 0,613 g de1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-ciano-

fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido pastoso amarillo anaranjado. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 2,42 (s, 3H); de 7,50 a 7,58 (m, 3H); 7,78 (dt, J = 1, 5 y 8,0 Hz, 1H); 7,84 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,93 a 7,98 (m, 3H); 8,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 8,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H). Sectre IR, KBr: 2225; 1382; 1192; 1176; 1091; 1051; 812; 761; 702; 679; 664; 593 y 541 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 323 (M^+), m/z = 259 [$(M - SO_2)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

1-(Toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 41 para la preparación del 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol pero a partir de 1,5 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-yodo-1H-pirazol, 2,65 cm^3 de 1,1,1,2,2,2-hexabutil-diestannano, 58 mg de diacetato de paladio y 136 mg de trifenilfosfina en 20 cm^3 de DMF. Después de 2 purificaciones sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 μm) eluyendo con ciclohexano y luego con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (95/5 en volumen), se obtienen así 0,743 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol en forma de un aceite incoloro. Espectro IR, CH_2Cl_2: 2959; 2925; 2873; 2854; 1378; 1175; 1064; 957; 673; 594 y 543 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 511 (M^+), m/z = 455 [$(M - C_4H_8)^+$] pico base, m/z = 399 [$(m/z = 455 - C_4H_8)^+$], m/z = 343 [$(m/z = 399 - C_4H_8)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$).

Ejemplo 73

Clorhidrato de 4-(2-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Una solución agitada de 0,582 g de oxalato de 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en 12 cm^3 de diclorometano, bajo atmósfera inerte, se enfría a una temperatura de –78°C aproximadamente. Se añaden 4,3 cm^3 de tribromuro de boro y se continúa la agitación 4 horas a una temperatura de -70°C aproximadamente y luego 15 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se recoge el medio de reacción con 10 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica y luego se lava con una solución 1 N de sosa hasta pH 8-8,4 (papel Lyphan) y se recoge con 20 cm^3 de agua. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se

concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se precipita el residuo en óxido de diisopropilo; se purifica el precipitado sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90/10 en volumen); se recoge la goma obtenida con una solución 1 N de óxido de dietilo clorhídrico. Se obtienen 0,172 g de clorhidrato de 4-(2-hidroxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un polvo rosa. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,30 a 1,82 (m extendido, 6H); de 2,38 a 3,62 (m muy extendido, 6H); de 4,22 a 4,60 (m extendido, 2H); 6,82 (dt, J = 1, 5 y 8,0 Hz, 1H); 6,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,03 (dt, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,54 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,98 (s ancho, 1H); 8,23 (s ancho, 1H); de 9,05 a 9,45 (m muy extendido, 1H); 9,76 (s ancho, 1H).

Espectro IR, KBr: 3144; 2938; 2539; 1560; 1461; 1351; 1282; 1238; 1111; 954; 856; 747 y 478 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 271 (M^+), m/z = 98 [$C_6H_{12}N^+$] pico base.

Oxalato de 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,22 mg de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,681 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,46 mg de 4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol. Se obtienen así 0,582 g de oxalato de 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 para 50% de la mezcla: 1,50 (m, 2H); de 1,62 a 1,75 (m extendido, 4H); de 2,88 a 3,09 (m, 4H); 3,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,52 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,99 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,10 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23 (dt, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 8,01 (s ancho, 1H); 8,23 (s ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 2948; 2537; 1719; 1635; 1493; 1246; 1184; 1028; 952; 756; 721; 704 y 497 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 281 (MH^+) pico base, m/z = 148 ($M'H^+$).

4-(2-Metoxi-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,08 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol y 7,3 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 58 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol (90/ 10 en volumen), se obtienen así 0,463 g de 4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco amarillento. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 3,89 (s, 3H); 6,97 (dt, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,06 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,63 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); de 7,85 a 8,20 (m muy extendido, 2H); 12,9 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 3156; 2936; 2832; 1569; 1488; 1466; 1263; 1247; 1148; 1027; 950; 753; 661 y 628 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 174 (M^+) pico base, m/z = 159 [$(M - CH_3)^+$], m/z = 131 [$(m/z = 159 - CO)^+$].

1-(Toluen-4-sulfonil)-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,5 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-yodo-1H-pirazol, 1,31 g de ácido 2-metoxi-fenil borónico, 1,74 g de carbonato de potasio y 0,605 g de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 30 cm^3 de tolueno y 7,5 cm^3 de etanol. Después de purificación sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (20/80 en volumen), se obtienen así 1,081 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de una goma naranja. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 2,41 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 7,01 (dt, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,13 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,93 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,41 (s ancho, 1H); 8,72 (s ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 2835; 1497; 1372; 1177; 1097; 1039; 1023; 950; 753; 681; 598 y 550 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 328 (M^+) pico base, m/z = 264 [$(M - SO_2)^+$], m/z = 173 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$).

Ejemplo 74

4-(1H—Indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1,22 g de 4-yodo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol, 1,93 g de ácido 1H-indol-5-il borónico, 2,547 g de fosfato de tripotasio, 0,421 g de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 50 cm^3 de dimetoxietano. Después de purificación por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 3 cm; altura 60 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol (95/5 y luego 90/10 en volumen), se reúnen las fracciones 18 a 30, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,23 g de 4-(1H-indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanquecino. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,34 a 1,56 (m, 6H); 2,41 (m, 4H); 2,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,41 (m, 1H); de 7,27 a 7,40 (m, 3H); 7,71 (m, 1H); 7,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 8,06 (s ancho, 1H); 11,0 (m ancho, 1H).

Espectro IR, KBr: 2937; 1436; 1363; 1167; 1119; 994; 887; 792; 763; 614 y 430 cm^{-1}

Espectro de masas (IE): m/z = 294 (M^+), m/z = 98 ($C_6H_{12}N^+$) pico base.

4-Yodo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 4,94 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 19 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 10 g de 4-yodo-pirazol. Después de agitación 16 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge el medio de reacción con 1.000 cm^3 de acetato de etilo y 1.000 cm^3 de agua; se decanta la fase orgánica, se lava 3 veces con 1.000 cm^3 de agua y 500 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 6 cm; altura 60 cm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (30/70 en volumen) y luego acetato de etilo. Se reúnen las fracciones 16 a 20, se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 8,2 g de 4-yodo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo claro. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en

ppm - en el DMSO-d6: de 1,34 a 1,52 (m, 6H); 2,36 (m, 4H); 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,51 (s ancho, 1H); 7,92 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IC): m/z = 306 (MH^+) pico base.

Ejemplo 75

Clorhidrato de 4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,63 g de oxalato de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol, 4,8 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 4,8 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 4 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se recoge el medio de reacción con etanol, se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en óxido de diisopropilo. Se obtienen 0,385 g de clorhidrato de 4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,40 (m, 1H); de 1,63 a 1,87 (m, 5H); 2,30 (s, 3H); de 2,82 a 3,02 (m extendido, 2H); de 3,27 a 3,53 (m, 4H); 4,38 (t ancho, J = 6,5 Hz, 2H); 7,15 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,54 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,98 (s, 1H); 10,05 (m muy extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H). Espectro IR, KBr: 2941; 2646; 1597; 1534; 1447; 1179; 1010; 818; 627 y 515 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 285 (M^+), m/z = 98 ($C_6H_{12}N^+$) pico base.

Oxalato de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 15 pero con 0,123 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 0,38 g de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina y 0,39 g de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-pirazol. Se obtienen así 0,632 g de oxalato de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro IR, KBr: 2931; 2639; 2543; 1719; 1618; 1580; 1519; 1452; 1279; 1.180; 818; 721 y 500 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 376 (MH^+) pico base.

3-Benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,8 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol y 4 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y 40 cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 0,397 g de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro IR, KBr: 3187; 2980; 1586; 1498; 1450; 1380; 1233; 1043; 814; 737; 695 y 514 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 264 (M^+), m/z = 186 [$(M - C_6H_6)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1 g de 1-(toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol, 0,898 g de ácido 4-metil-fenil borónico, 0,913 g de carbonato de potasio y 0,331 g de tetraquis(trifenilfosfin)paladio en 13 cm^3 de tolueno, 3 cm^3 de etanol y 3,3 cm^3 de agua. Se obtienen así 0,817 g de 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido algodonoso marrón claro rosado. Espectro IR, KBr: 1589; 1485; 1377; 1191; 1179; 1098; 813; 702; 672; 580 y 538 cm^{-1}. Espectro de masas (IE): m/z = 418 (M^+), m/z = 263 [$(M - C_7H_7SO_2)^+$], m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

Ejemplo 76

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 1 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-yodo-1H-pirazol, 0,797 g de ácido 1H-indol-5-il borónico, 1,026 g de carbonato de potasio, 0,463 g de dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio en 30 cm^3 de tolueno, 6 cm^3 de etanol y 3 cm^3 de agua. Después de purificación por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de alúmina CBT1 eluyendo con acetato de etilo y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (95/5, luego 90/10 y luego 80/20 en volumen), se reúnen las fracciones 97 a 110, se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se precipita el residuo en una mezcla de 5 cm^3 de acetato de etilo y 25 cm^3 de óxido de diisopropilo. Se obtienen así 0,18 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol en forma de un polvo amarillo.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,34 (m, 1H); de 1,53 a 1,75 (m, 3H); 2,13 (m, 1H); de 2,67 a 2,81 (m, 3H); 3,02 (m, 1H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,49 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 6,40 (m, 1H); de 7,29 a 7,41 (m, 3H); 7,75 (s ancho, 1H); 7,87 (s ancho, 1H); 8,22 (s ancho, 1H); 11,0 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 3113; 2939; 1587; 1454; 1362; 1165; 1058; 976; 881; 792; 729; 619 y 435 cm^{-1}. Espectro de masas (ES): m/z = 293 (MH^+) pico base.

Se separan los enantiómeros por HPLC sobre chiralpak AD 20 µm con una mezcla de heptano, etanol y butilamina (40 / 60 / 0,2 en volumen) como eluyente. Se obtienen 2 enantiómeros A y B que se purifican según el protocolo siguiente: el enantiómero A se purifica por extracción con acetato de etilo y luego se solubiliza en 100 ml de agua. El pH de la solución se ajusta a 10 con sosa 0,1 N. Se extrae la fase orgánica con 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase acuosa con 2 x 50 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. La fase orgánica se controla por HPLC en polaridad invertida de fase invertida sobre columna Thermo hypersil Hypurity C18 250*4,6*5 µm; eluyente: gradiente 95 / 5: tampón acetato / acetonitrilo durante 50 minutos. Se obtienen 42,6 mg de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol, enantiómero A ($[\alpha]^{20}_D$ = -37,3° (disolvente: dimetilsulfóxido, concentración: 0,3)).

El enantiómero B se purifica por extracción con acetato de etilo y luego se solubiliza en 100 ml de agua. Se ajusta el pH de la solución a 10 con sosa 0,1 N. Se extrae la fase orgánica con 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase acuosa con 2 x 50 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. La fase orgánica se controla por HPLC en polaridad invertida de fase invertida Thermo hypersil Hypurity C18 250*4,6*5 µm; eluyente: gradiente 95 / 5: tampón acetato / acetonitrilo durante 50 minutos. Se obtienen 56,3 mg de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-5-il)-1H-pirazol, enantiómero B ($[\alpha]^{20}_D$ = +36,2° (disolvente: dimetilsulfóxido, concentración: 0,42)).

1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-yodo-1H-pirazol

Se actúa como en el ejemplo 5 pero con 0,48 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 3,079 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico y 1,94 g de 4-yodo-pirazol en 30 cm^3 de dimetilformamida. Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de alúmina CBT1, eluyendo con acetato de etilo y luego con mezcla de acetato de etilo y metanol (95/5 y luego 90/10 en volumen). Se reúnen las fracciones 29 a 39, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica de nuevo el aceite obtenido sobre una columna de alúmina CBT1, eluyendo con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones 11 a 15, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,33 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-yodo-1H-pirazol en forma de un aceite que cristaliza. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,30 (m, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); de 2,65 a 2,78 (m, 4H); 2,91 (m, 1H); 3,21 (m parcialmente enmascarado, 1H); 4,44 (m, 1H); 7,58 (s ancho, 1H); 8,06 (s ancho, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 303 (M^+), m/z = 220 [$(M - C_5H_9N)^+$], m/z = 109 ($C_7H_{11}N^+$), m/z = 97 ($C_6H_{11}N^+$) pico base.

Ejemplo 77

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol, isómero A

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,13 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, isómero A, 10 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 15 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 22 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente; el medio de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa) y luego se recoge 2 veces con 20 cm^3 de etanol y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se precipita el residuo en 20 cm^3 de óxido de diisopropilo. Se obtienen 80 mg de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol, isómero A en forma de un polvo grisáceo. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,62 a 1,98 (m, 4H); 2,36 (m, 1H); de 3,07 a 3,55 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,71 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 7,03 (m,

2H); 8,10 (s ancho, 1H); 10,75 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 1602; 1536; 1459; 1164; 1005; 795 y 502 cm^{-1}

Espectro de masas (ES): m/z = 310 (MH^+) pico base. $[\alpha]_D$ = -14° (disolvente: MeOH, concentración: 0,1266).

Ejemplo 78

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol, isómero B

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,13 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, isómero B, 5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N y 10 cm^3 de etanol. La mezcla se calienta durante 16 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente; el medio de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa) y luego se recoge 2 veces con 20 cm^3 de tolueno y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa); se recoge el residuo mediante 3 veces 20 cm^3 de etanol y se concentra en seco bajo presión reducida (2 kPa). Se precipita el residuo así obtenido en 20 cm^3 de óxido de diisopropilo. Se obtienen 100 mg de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol, isómero B en forma de un polvo grisáceo. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,62 a 2,00 (m, 4H); 2,38 (m, 1H); de 3,05 a 3,53 (m, 4H); 3,73 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 7,03 (m, 2H); 8,11 (s ancho, 1H); 10,75 (m ancho, 1H). Espectro IR, KBr: 1601; 1536; 1457; 1163; 1004; 794 y 502 cm^{-1}. Espectro de masas (IC): m/z = 310 (MH^+) pico base. $[\alpha]_D$ = -18° (disolvente: MeOH, concentración: 0,2168).

1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, isómeros A y B

Se actúa como en el ejemplo 5 pero con 0,495 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina), 3,178 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico y 1,94 g de 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirazol en 70 cm^3 de

dimetilformamida. Se purifica el residuo por cromatografía, bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 20-45 µ; diámetro 3 cm; altura 50 cm), eluyendo con diclorometano y luego con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5, luego 90/10 y luego 80/20 en volumen). Se reúnen las fracciones 52 a 74, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica de nuevo el aceite sobre una columna de alúmina CBT1, eluyendo con acetato de etilo, y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (90/10 en volumen). Se reúnen las fracciones 22, 32 y 40 a 50, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se obtienen así 0,5 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol en forma de un aceite verde que cristaliza, del cual se separan los 2 enantiómeros por HPLC. Espectro de masas (IE): m/z = 399 (M^+), m/z = 308 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z = 110 ($C_7H_{12}N^+$), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

A partir de 0,45 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, los enantiómeros se separan por HPLC sobre chiralpak AD 20 µm eluyendo con una mezcla de 70% heptano / 15% etanol / 15% metanol / 0,1% trietilamina. Se obtienen 138 mg de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, isómero A ($[\alpha]_D$ = +28,2° (disolvente: MeOH, concentración: 0,5)) y 129 mg de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol, isómero B ($[\alpha]_D$ = -24,6° (disolvente: MeOH, concentración: 0,5)). Espectro de masas (IE): m/z = 399 (M^+), m/z = 308 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z = 110 ($C_7H_{12}N^+$), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

Ejemplo 79

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución de 0,8 g de 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 20 cm^3 de etanol se añaden 1,8 cm^3 de ácido clorhídrico 6 N, se agita 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). La suspensión del residuo obtenido y 114 mg de paladio sobre carbón al 10% en 20 cm^3 de etanol se agita en autoclave bajo una presión de

hidrógeno de 100 kPa, a una temperatura de 20°C durante 8 horas. A continuación se filtra el medio de reacción sobre Celita® y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa), para dar un residuo pastoso, que se recubre con 40 cm^3 de acetona y se tritura hasta cristalización completa. Después de filtración del sólido aparecido y secado al vacío (70 Pa) a una temperatura de 60°C, se obtienen 0,6 g de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol, en forma de cristales marrón claros que funden a una temperatura superior a 260°C. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,55 (m, 1H); de 1,71 a 1,95 (m, 5H); 2,08 (m, 1H); de 3,12 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 3H); 3,50 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,27 (dd, J = 7,5 y 14,0 Hz, 1H); 4,42 (dd, J = 7,5 y 14,0 Hz, 1H); 7,12 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,63 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,01 (s, 1H); 9,80 (m extendido, 1H); 10,45 (m ancho, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 283 (M^+), m/z = 201 [$(M - C_5H_8N)^+$], m/z = 173 [$(M - C_7H_{12}N)^+$], m/z = 124 ($C_8H_{14}N^+$) pico base, m/z = 82 ($C_5H_8N^+$), m/z = 36 (HCl^+).

El 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 0,95 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 182 mg de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente, se añade progresivamente la solución de 1,25 g de metanosulfonato de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetilo en 20 cm^3 de dimetilformamida anhidra, luego se calienta durante 24 horas a una temperatura de 110°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, luego se añaden lentamente 10 cm^3 de agua y, finalmente, concentrado al rotavapor. Se añaden al residuo obtenido 25 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con 25 cm^3 de agua, luego se filtra sobre filtro separador de fase (Whatman®, referencia: 2200 185) y se concentra en seco bajo presión reducida (3kPa). El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía sobre alúmina, eluyendo con diclorometano. Después de concentración de las fracciones bajo presión

reducida, se obtienen 0,8 g de 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite que se concreta lentamente en sólido amorfo. Espectro de masas (IE): m/z = 373 (M^+), m/z = 282 [$(M - C_7H_7)^+$], m/z = 124 ($C_8H_{14}N^+$), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base, m/z = 82 ($C_5H_8N^+$).

El metanosulfonato de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetilo puede obtenerse de la manera siguiente:

A la solución de 1 g de (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-metanol en 40 cm^3 de diclorometano se añade, a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo atmósfera de argón, 0,69 cm^3 de piridina, y luego gota a gota 0,66 cm^3 de cloruro de metanosulfonilo. La suspensión se agita 20 minutos hacia 0°C y luego 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden a la mezcla 15 cm^3 de una solución saturada de carbonato de potasio y se extrae 3 veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (3kPa). Se purifica el residuo por cromatografía sobre alúmina, eluyendo con acetato de etilo. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,1 g de metanosulfonato de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetilo en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (IE): m/z = 219 (M^+), m/z = 140 [$(M - SO_2CH_3)^+$], m/z = 124 ($C_8H_{14}N^+$) pico base.

El (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-metanol puede obtenerse según el procedimiento descrito en la patente DE 1938546.

Ejemplo 80

Clorhidrato de 3-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una solución de 0,65 g de 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de dimetilformamida anhidra se añaden progresivamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 0,173 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina). Después de 0,75 horas de agitación a una temperatura de 50°C

aproximadamente, se añade gota a gota la solución de 1,17 g de 3-[(metanosulfonil)oxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 10 cm^3 de dimetilformamida anhidra, luego se calienta durante 20 horas a una temperatura de 110°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, luego se añaden lentamente 5 cm^3 de agua y se concentra bajo presión reducida (3 kPa). Se recoge el residuo mediante 20 cm^3 de agua y se extrae con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 4 veces con 20 cm^3 de agua, luego se seca, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía sobre alúmina eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (70 / 30 en volumen). Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtiene un aceite, que se disuelve en 35 cm^3 de acetona y se añaden 20 cm^3 de éter clorhídrico 1 M. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el sólido aparecido se aísla por filtración y se seca al vacío (70kPa) a una temperatura de 40°C. Se obtienen así 0,44 g de clorhidrato de 3-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de cristales blancos higroscópicos. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,71 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); de 3,20 a 3,48 (m, 4H); de 3,75 a 3,95 (m, 2H); 4,90 (m, 1H); 7,05 (tt, J = 2,5 y 9,5 Hz, 1H); 7,40 (m, 2H); 8,17 (s ancho, 1H); 8,60 (s ancho, 1H); 10,6 (m extendido, 1H). Espectro de masas (IE): m/z = 289 (M^+) pico base, m/z = 206 [$(M - C_5H_9N)^+$], m/z = 109 ($C_7H_{11}N^+$), m/z = 36 (HCl^+).

El 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 2,1 g de 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 70 cm^3 de tetrahidrofurano se añaden, a temperatura ambiente, 15,7 cm^3 de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M. La mezcla se calienta a reflujo durante 4,5 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida (3kPa). Se añaden al residuo 50 cm^3 de agua y se extrae con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 50 cm^3 de agua y luego con 25 cm^3 de salmuera y, finalmente, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se tritura el residuo en 40 cm^3 de diclorometano, y luego se aísla por filtración al vacío. Se

obtienen así 0,65 g de 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol en forma de cristales blancos que funden hacia 185°C. Espectro de masas (IE): m/z = 180 (M^+) pico base, m/z = 153 [$(M - HCN)^+$], m/z = 126 [$(m/z = 153 - HCN)^+$].

El 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A la solución de 3,5 g de 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 100 cm^3 de 1,2-dimetoxietano se añaden, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, 6,31 g de ácido 3,5-difluoro-fenil-borónico. Se calienta el medio de reacción a 110°C y se añaden entonces 8,5 g de fosfato de potasio tribásico finamente molido y 0,91 g de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio, y luego se mantiene el calentamiento a reflujo durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra sobre Celita®, que a continuación se lava con 500 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 5 veces con 100 cm^3 de agua y luego 2 veces con 100 cm^3 de salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con ciclohexano y luego diclorometano. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida se obtienen 2,2 g de 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un polvo blanco. Espectro de masas (IE): m/z = 334 (M^+), m/z = 270 [$(M - SO_2)^+$], m/z = 155 ($C_7H_7SO_2^+$), m/z = 91 ($C_7H_7^+$) pico base.

Ejemplo 81

Clorhidrato de 4-benzo[b]tiofen-2-il-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 930 mg de 1-[2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en 15 cm^3 de etanol se añaden 8 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, se disuelve el residuo sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en 20 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar

790 mg de clorhidrato de 4-benzo[b]tiofen-2-il-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (CI): 328(+) = (M+H)(+); presencia 36(+)/38(+) = HCl(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,42 (m, 1H); de 1,65 a 1,89 (m, 5H); 2,95 (m, 2H); de 3,38 a 3,54 (m, 4H); 4,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H); de 7,23 a 7,38 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,78 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,90 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); de 10,05 a 10,2 (m muy extendido, 1H); 10,9 (m ancho, 1H).

La 1-[2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-pirazol-1-il)-etil]-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 225 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 30 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden por partes 860 mg de 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1H-pirazol. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden por partes 725 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 930 mg de 1-[2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,34 a 1,54 (m, 6H); 2,40 (m, 4H); 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,37 (s, 2H); de 7,23 a 7,48 (m, 6H); 7,56 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,90 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H).

El 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 1,4 g de 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 7,6 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite amarillo pálido obtenido (0,98 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 860 mg de 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3173; 2950; 1586; 1530; 1501; 1445; 1363; 1304; 1215; 1166; 1022; 818; 745; 736; 727; 693 y 564 cm^{-1}.

El 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 40 cm^3 de tolueno con adición de 10 cm^3 de etanol, se añaden 2,4 g de ácido 2-benzotienil borónico, 6,6 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 660 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 5 h de calentamiento a reflujo del disolvente y 16 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (3,8 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), el sólido crema resultante se tritura en éter diisopropílico. Se obtienen, después

de filtración, 1,4 g de 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 460(+) = M(+); 305(+) = M(+)-Ts.

Ejemplo 82

Clorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 640 mg de 1-[2-(3-benciloxi-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en 10 cm^3 de etanol se añaden 6 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, se disuelve el residuo sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 470 mg de clorhidrato de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-4-tiofen-3-il-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (CI): 278(+) = (M+H)(+); presencia 36(+)/38(+) = HCl(+). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,40 (m, 1H); de 1,64 a 1,88 (m, 5H); 2,93 (m, 2H); de 3,35 a 3,52 (m, 4H); 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,35 (dd, J = 1,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 1,0 y 3,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, J = 3,0 y 5,0 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); de 9,85 a 10,05 (m muy extendido, 1H); 10,4 (m ancho, 1H).

La 1-[2-(3-benciloxi-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-etil]-piperidina puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 200 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 30 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden por partes 650 mg de 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1H-pirazol. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden por partes 654 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos

veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 640 mg de 1-[2-(3-benciloxi-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-etil]-piperidina en forma de un aceite amarillo. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,32 a 1,54 (m, 6H); 2,38 (m, 4H); 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,30 (s, 2H); de 7,30 a 7,55 (m, 8H); 7,98 (s, 1H).

El 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 1,35 g de 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 8,5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente tres veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido (0,96 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 650 mg de 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1H-pirazol bajo la forma de un sólido crema. Espectro de masas (EI): 256(+) = M(+); 91(+) = C_7H_7(+).

El 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 40 cm^3 de tolueno se añaden 10 cm^3 de etanol, se añaden 1,7 g de ácido 3-tienil borónico, 6,6 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 660 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 5 h

de calentamiento a reflujo del disolvente y 16 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el sólido resultante en éter diisopropílico, se filtra y se cristaliza en 10 cm^3 de etanol. Se obtienen así 1,35 g de 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido marrón claro. Espectro de masas (EI): 410(+) = M(+); 255(+) = M(+)-Ts.

Ejemplo 83

Clorhidrato de 4-[3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

A una solución de 442 mg de 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en 20 cm^3 de etanol se añaden 4 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 1 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 25 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 52 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (10 bares). Después de 8 h de agitación a 22°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, se evapora el filtrado y se tritura el residuo en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtra, y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 118 mg de clorhidrato de 4-[3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida bajo la forma de un sólido crema. Espectro de masas (CI): 315(+) = (M+H)(+). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,41 (m, 1H); de 1,64 a 1,89 (m, 5H); 2,94 (m, 2H); de 3,25 a 3,53 (m, 4H); 4,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,23 (m extendido, 1H); 7,73 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,83 a 7,91 (m, 3H); 8,14 (s, 1H); de 9,80 a 9,95 (m muy extendido, 1H); 10,65 (s ancho, 1H).

El 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 144 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 30 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden por partes 527 mg de 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añaden por partes 465 mg de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el sólido resultante en éter diisopropílico, se filtra y se cristaliza en acetona. Se obtienen así 445 mg de 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido blanco. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,32 a 1,54 (m, 6H); 2,39 (m, 4H); 2,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,33 (s, 2H); 7,24 (m extendido, 1H); de 7,32 a 7,46 (m, 3H); 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,70 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); de 7,81 a 7,88 (m, 3H); 8,17 (s, 1H).

El 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 1,1 g de 4-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 6,5 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción en un baño de hielo. Después de filtración y después de los cristales resultantes al vacío (2,7 kPa), se obtienen 527 mg de 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida bajo la forma de un sólido blanco. Espectro IR (KBr): 3403; 3176; 1667; 1611; 1576; 1553; 1517; 1485; 1393; 1379; 1226; 1040; 1027 y 739 cm^{-1}.

El 4-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,5 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 40 cm^3 de tolueno con adición de 10 cm^3 de etanol, se añade 2,72 g de ácido 4-aminocarbonilfenil borónico, 8,3 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 830 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite amarillo obtenido (3,7 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (50 / 50 y luego 20 / 80 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,1 g de 4-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 447(+) = M(+); 91(+) = C_7H_7(+).

Ejemplo 84

Clorhidrato de 3-[3-hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

A una solución de 690 mg de 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en 20 cm^3 de etanol se añaden 4 cm^3 de éter dietílico clorhídrico 3 N. Después de 45 min de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante 25 cm^3 de etanol. Se introduce la solución obtenida en un autoclave, y se añaden 80 mg de paladio sobre carbón al 10%, y luego se coloca bajo hidrógeno (10 bares). Después de 8 h de agitación a 22°C, se filtra el medio de reacción sobre supercel, se evapora el filtrado y se tritura el residuo en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtra, se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 528 mg de clorhidrato de 3-[3-

hidroxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida bajo la forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (CI): 315(+) = (M+H)(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,40 (m, 1H); de 1,65 a 1,88 (m, 5H); 2,94 (m, 2H); de 3,41 a 3,54 (m, 4H); 4,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 7,33 (m extendido, 1H); 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,64 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,82 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,94 (m extendido, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,14 (s ancho, 1H); de 9,90 a 10,05 (m muy extendido, 1H); 10,55 (s ancho, 1H).

El 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 315 mg de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 30 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación, se añaden por partes 1,16 g de 3-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida. Después de 30 min de calentamiento a 50°C, se agita la mezcla 30 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añade por partes 1 g de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-piperidina. Se agita el medio de reacción 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se vierte en 100 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite amarillo (1,6 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano y luego diclorometano / metanol (98 / 2, 95 / 5 y luego 90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 700 mg de 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,33 a 1,54 (m, 6H); 2,40 (m, 4H); 2,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 5,33 (s, 2H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,53 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,63 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,80 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,92 (m extendido, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,15 (s ancho, 1H).

El 3-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,1 g de 3-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida en 40 cm^3 de tetrahidrofurano, se añade 11,8 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en éter diisopropílico, se filtra y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 1,16 g de 3-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida en forma de un sólido crema. Espectro IR (KBr): 3332; 3196; 2975; 1682; 1606; 1581; 1572; 1505; 1447; 1389; 1280; 1232; 1049; 732; 695; 672 y 637 cm^{-1}.

El 3-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,5 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 40 cm^3 de tolueno con adición de 10 cm^3 de etanol, se añaden 2,72 g de ácido 3-aminocarbonilfenil borónico, 8,3 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 830 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría el medio de reacción en un baño de hielo. Después de filtración y luego secado de los cristales resultantes al vacío (2,7 kPa), se obtienen 2,1 g de 3-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 447(+) = M(+); 91(+) = C_7H_7(+).

Ejemplo 85

Clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 1,44 g de (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 20 cm^3 de etanol se añaden 15 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, el residuo se disuelve sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en 20 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 1,2 g de clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 269(+) = M(+); presencia 36(+)/38(+) = HCl(+). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,69 a 2,04 (m, 4H); 2,43 (m, 1H); de 3,22 a 3,47 (m, 4H); de 3,72 a 3,85 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 7,15 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,67 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 10,2 (m extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -17,4 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

El (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y el (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano pueden prepararse de la manera siguiente: una solución etanólica que contiene 1,5 g de 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se introduce en una columna de 6 cm de diámetro que contiene 800 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de 10% etanol, 10% de metanol, 0,1% de trietilamina y 80% de heptano. El rendimiento de la fase móvil es de 90 ml/min. El enantiómero dextrógiro se eluye en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,66 g de aceite.

Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,30 (m, 1H); de 1,50 a 1,71 (m, 3H); 2,08 (m, 1H); de 2,65 a 2,79 (m, 3H); 2,99 (m, 1H); de 3,15 a 3,42 (m, 2H); 4,27 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 7,15 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,69 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +27,0 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH). La solución que contiene el enantiómero levógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,65 g de aceite.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,31 (m, 1H); de 1,50 a 1,72 (m, 3H); 2,09 (m, 1H); de 2,66 a 2,80 (m, 3H); 2,99 (m, 1H); de 3,16 a 3,43 (m, 2H); 4,29 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 7,14 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,70 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -27,0 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 86

Clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 1,44 g de (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 20 cm^3 de etanol se añaden 15 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, el residuo se disuelve sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en 20 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 1,2 g de clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro de masas (EI): 269(+) = M(+); presencia 36(+)/38(+) = HCl(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,70 a 2,03 (m, 4H); 2,43 (m, 1H); de 3,22 a 3,47 (m, 4H); de 3,72 a 3,86 (m, 2H); 4,68 (m, 1H); 7,15 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,67 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,19 (s, 1H); 10,2 (m extendido, 1H); de 10,3 a 10,5 (m muy extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +13,7 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 87

Clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

Una solución bajo agitación de 825 mg de (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 10 cm^3 de etanol se añaden 10 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo

presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, el residuo se disuelve sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 700 mg de clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 283(+) = M(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,66 a 1,93 (m, 4H); 2,05 (m, 1H); 2,52 (m enmascarado, 1H); 2,94 (m, 1H); de 3,12 a 3,40 (m, 5H); de 3,98 a 4,12 (m, 2H); 7,13 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 10,1 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -36,8 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH).

El (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y el (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano pueden prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 1,9 g de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) en 50 cm^3 de dimetilformamida se añade progresivamente, bajo atmósfera de argón y a una temperatura de 20°C aproximadamente, una solución de 5 g de 3-benciloxi-4-fenil-pirazol en 30 cm^3 de dimetilformamida. Después de 1 h de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente se añaden en pequeñas partes 5,8 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, luego se calienta durante 15 horas a una temperatura de 90°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se vierte en 400 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan 2 veces con agua y salmuera, luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (10 / 90 en volumen), acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,7 g de un aceite amarillo pálido. Una solución etanólica de este aceite se introduce en una columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiracel OD^{TM}. La

elución se realiza con ayuda de una mezcla de 50% etanol, 0,1% de trietilamina y 50% de heptano. El rendimiento de la fase móvil es de 120 ml/min. El enantiómero levógiro se eluye en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,82 g de aceite.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,24 a 1,59 (m, 4H); 1,78 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); de 2,59 a 2,90 (m, 5H); 3,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,31 (s, 2H); 7,14 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,09 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -37,8 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH). La solución que contiene el enantiómero dextrógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,74 g de aceite.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,24 a 1,60 (m, 4H); 1,78 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); de 2,60 a 2,90 (m, 5H); 4,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,31 (s, 2H); 7,14 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,30 a 7,44 (m, 5H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,09 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -39,1 +/- 0,9° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 88

Clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol

A una solución bajo agitación de 740 mg de (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 10 cm^3 de etanol se añaden 10 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, el residuo se disuelve sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), y luego se tritura en éter diisopropílico. Se filtra el precipitado formado y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 600 mg de clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-1-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 283(+) = M(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,67 a 1,94 (m, 4H); 2,06 (m,

1H); 2,52 (m enmascarado, 1H); 2,94 (m, 1H); de 3,12 a 3,40 (m, 5H); de 3,99 a 4,12 (m, 2H); 7,13 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,99 (s, 1H); 10,05 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +36,5 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 89

Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 430 mg de 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano-borano en 10 cm^3 de etanol se añaden 10 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 15 h a reflujo del disolvente, el medio de reacción se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante agua. La solución resultante se lleva a un pH de 8 aproximadamente con sosa 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido residual se tritura en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 137 mg de clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 317(+)/... = M(+)/...(1 Cl). Espectro RMN ^{1}H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,30 a 1,61 (m, 4H); 1,78 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); de 2,66 a 2,81 (m, 4H); 2,88 (m, 1H); 3,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,37 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,00 (s, 1H); de 10,35 a 10, 5 (m muy extendido, 1H).

El 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano-borano puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 3 g de 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol y 3 g de terc-butilato de potasio en 30 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte y bajo agitación, se calienta 30 min a 50°C y luego se añaden 3,1 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases

orgánicas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite marrón claro (5,3 g) obtenido se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (20 / 80 en volumen), acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un sólido que se disuelve en 10 cm^3 de tetrahidrofurano bajo atmósfera inerte. Se añaden a la solución, bajo agitación y enfriada a -60°C, 3 cm^3 de una solución 1 N de borano de tetrahidrofurano. Después de 2,5 h de reacción a –60°C, se añaden 15 cm^3 de agua al medio de reacción, se deja que la temperatura de la mezcla ascienda a una temperatura de 20°C aproximadamente y se extrae la solución con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite (1 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, acetato de etilo / metanol (90 / 10 en volumen) y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 430 mg de 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano-borano bajo la forma de un aceite usada sin otra purificación en la continuación de la síntesis.

Ejemplo 90

Clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 690 mg de (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 10 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, el medio de reacción se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 580 mg de clorhidrato de (-)-1-(1-aza-

biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro de masas (EI): 303(+)/... = M(+)/... (1 Cl). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,68 a 2,03 (m, 4H); 2,42 (m, 1H); de 3,20 a 3,55 (m, 4H); 3,78 (m, 2H); 4,66 (m, 1H); 7,41 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); 10,35 (m extendido, 1H); 10,65 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -19,4 +/- 0,7° (*c* 0,5, MeOH).

El (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y el (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano pueden prepararse de la manera siguiente:

Una solución etanólica que contiene 0,29 g de (+/-)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se introduce sobre columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de heptano, etanol, metanol y trietilamina (80 / 10 / 10 / 0,1) en volumen, con un rendimiento de la fase móvil de 120 ml/min. El enantiómero dextrógiro se elige en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 0,69 g de (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de aceite.

Espectro de masas (EI): 393(+)/... = M(+)/...(1Cl); 91(+) = C_7H_7(+). $[\alpha]^{20}_D$ = +25,4 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH). La solución que contiene el enantiómero levógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 0,69 g de (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de aceite.

Espectro de masas (EI): 393(+)/... = M(+)/...(1 Cl); 91(+) = C_7H_7(+). Poder rotatorio: $[\alpha]^{20}_D$ = -26,2 +/- 0,8° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 91

Clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 690 mg de (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 10 cm^3 de etanol se añaden 7 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, el medio de reacción se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 580 mg de clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido marrón claro. Espectro de masas (EI): 303(+)/... = M(+)/...(1 Cl). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,67 a 2,02 (m, 4H); 2,42 (m, 1H); de 3,22 a 3,50 (m, 4H); 3,79 (m, 2H); 4,66 (m, 1H); 7,41 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); de 10,2 a 10,3 (m muy extendido, 1H); 10,65 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +17,7 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 92

Clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 135 mg de (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 5 cm^3 de etanol se añaden 5 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, el medio de reacción se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 91 mg de clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 287(+) = M(+). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,66 a 2,03 (m, 4H); 2,42 (m, 1H); de 3,20 a 3,49 (m, 4H); 3,79 (m, 2H); 4,66 (m, 1H); 7,19 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,71 (dd ancho, J = 6,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); 10,15 (m extendido, 1H); 10,5 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -14,9 +/- 0,7° (*c* 0,5, MeOH).

El (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y el (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano pueden prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 2 g de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol y 1 g de terc-butilato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte, se agita 1,5 h a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se añade una solución de 2,3 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 25 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 100°C, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (2,3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (98 / 2 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite anaranjado (1,5 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen) y luego diclorometano / metanol (98 / 2, 95 / 5 y luego 90 / 10 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona un aceite naranja (500 mg) que se purifica de nuevo por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (10 / 90 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 290 mg de (R,S)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano bajo la forma de un aceite amarillo pálido. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,28 (m, 1H); de 1,49 a 1,71 (m, 3H); 2,08 (m, 1H); de 2,65 a 2,79 (m, 3H); 2,98 (m, 1H); de 3,14 a 3,44 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 5,33 (m, 2H); 7,18 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,30 a 7,44 (m, 3H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,71 (dd ancho, J = 6,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H).

Una solución etanólica que contiene 0,29 g de (+/-)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano se introduce sobre columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de heptano, etanol, metanol y trietilamina (80 / 10 / 10 / 0,1) en volumen), con un rendimiento de la fase móvil de 120 ml/min. El enantiómero dextrógiro se elige en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,135 g de (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de aceite.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,30 (m, 1H); de 1,50 a 1,71 (m, 3H); 2,08 (m, 1H); de 2,64 a 2,80 (m, 3H); 2,99 (m, 1H); de 3,16 a 3,43 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 5,33 (m, 2H); 7,17 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,30 a 7,44 (m, 3H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,71 (dd ancho, J = 6,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +21,5 +/- 0,5° (*c* 0,5, MeOH). La solución que contiene el enantiómero levógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 0,137 g de (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano de aceite.

Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,30 (m, 1H); de 1,49 a 1,71 (m, 3H); 2,08 (m, 1H); de 2,65 a 2,80 (m, 3H); 2,98 (m, 1H); de 3,15 a 3,42 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 5,33 (m, 2H); 7,18 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,30 a 7,44 (m, 3H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,71 (dd ancho, J = 6,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -20,2 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

El 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 3,5 g de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, se añade 20 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de

cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido amarillo obtenido (2,3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 2 g de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 268(+) = M(+).

El 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 4,8 g de 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 40 cm^3 de tolueno con adición de 10 cm^3 de etanol, se añaden 4,5 g de ácido 4-fluoro-fenil borónico, 15 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 1,6 g de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 5 h de calentamiento a 100°C y 16 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente tres veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido amarillo obtenido (9 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 3,5 g de 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo. Espectro de masas (EI): 422(+) = M(+); 267(+) = 422(+)-Ts; 91(+) = C_7H_7(+).

Ejemplo 93

Clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol

A una solución bajo agitación de 137 mg de (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 5 cm^3 de etanol se añaden 5 cm^3 de ácido

clorhídrico 12 N. Después de 7 h a reflujo del disolvente, el medio de reacción se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en óxido de diisopropilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 99 mg de clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ol en forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 287(+) = M(+). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,69 a 2,03 (m, 4H); 2,41 (m, 1H); de 3,19 a 3,50 (m, 4H); 3,79 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 7,19 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,71 (dd ancho, J = 6,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); de 10,1 a 10,3 (m muy extendido, 1H); 10,5 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +15,3 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 94

Clorhidrato de 3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Una solución de 600 mg de 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol y 420 mg de terc-butilato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte, se agita 2 h a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se le añade una solución de 1,1 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 100°C, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (1 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite anaranjado (840 mg) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, acetato de etilo / metanol (80 / 20 en volumen) y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona un sólido crema (250mg) que se disuelve en acetato de etilo. Se

añaden a la solución 0,85 cm^3 de éter clorhídrico 1 N y luego se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en éter diisopropílico y el sólido resultante se filtra y luego se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 239 mg de clorhidrato de 3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano bajo la forma de un sólido crema. Espectro de masas (EI): 287(+)/.. = M(+)/...(1 Cl); 36(+)/38(+) = HCl(+) = Salificación a través de HCl. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,71 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,41 (m, 1H); de 3,20 a 3,46 (m, 4H); 3,78 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 7,44 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,05 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); de 10,05 a 10,35 (m muy extendido, 1H).

El 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,8 g de 4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 21 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 8 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido amarillo obtenido (2,1 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (50 / 50 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,2 g de 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (IE): m/z = 178 (M^+) pico base, m/z = 151 [$(M - HCN)^+$], m/z = 116 [$(m/z = 151 - Cl)^+$], m/z = 89 [$(m/z = 116 - HCN)^+$].

El 4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 5 g de 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 60 cm^3 de tolueno con adición de 15 cm^3 de etanol, se añaden 6,1 g de ácido 4-cloro-fenil borónico, 20 cm^3 de una solución acuosa de

carbonato de potasio 2 N, y 2,1 g de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a 100°C y 16 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite obtenido (10,7 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se tritura el sólido resultante en éter diisopropílico. Después de filtración y secado bajo presión reducida (2,7 kPa) se obtienen 2,8 g de 4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en forma de un sólido anaranjado. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 2,41 (s, 3H); de 7,44 a 7,53 (m, 4H); 7,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,92 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,42 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 95

Clorhidrato de 3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una suspensión de 345 mg de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) en 15 cm^3 de dimetilformamida se añade progresivamente, bajo atmósfera de argón y a una temperatura de 20°C aproximadamente, una solución de 640 mg de 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol en 25 cm^3 de dimetilformamida. Después de 45 min de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente, se añade en pequeñas partes 1,4 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y luego se calienta durante 15 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua y salmuera, luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (1,3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de

argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (99 / 1 y luego 97 / 3 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite (520 mg) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol amoniacal 7 N (97 / 3 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona un aceite amarillo pálido (330 mg) que se disuelve en acetato de etilo. La solución se añaden 0,985 cm^3 de éter clorhídrico 1 N y luego se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se tritura el residuo en éter diisopropílico y el sólido resultante se filtra y luego se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 353 mg de clorhidrato de 3-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 301(+)/... = M(+)/...(1Cl). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,65 a 2,13 (m, 5H); 2,58 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); de 3,09 a 3,63 (m, 5H); de 4,22 a 4,34 (m, 2H); 7,42 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,62 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); de 9,90 a 10,2 (m muy extendido, 1H).

Ejemplo 96

3-[4-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

A una suspensión de 530 mg de hidruro de sodio (al 75% en peso en aceite de vaselina) en 15 cm^3 de dimetilformamida se añade progresivamente, bajo atmósfera de argón y a una temperatura de 20°C aproximadamente, una solución de 1,1 g de 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol en 25 cm^3 de dimetilformamida. Después de 1 h de agitación a una temperatura de 50°C aproximadamente, se añaden en pequeñas partes 2,07 g de clorhidrato de 3-clorometil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano y luego se calienta durante 15 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua y salmuera, luego se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado

obtenido (1,8 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (98 / 2 y luego 95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite (550 mg) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol amoniacal 7 N (98 / 2 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona un aceite amarillo pálido (400 mg) que se purifica de nuevo por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen) y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) se obtienen 140 mg de 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (CI): 332(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Cl); 349(+) = $(M+NH_4)(+)$/.... Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,28 a 1,57 (m, 4H); 1,77 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); de 2,58 a 2,88 (m, 5H); 3,85 (s, 3H); 4,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,08 (s, 1H).

El 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 5,2 g de 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 35 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 6 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa) y se añade al residuo acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido anaranjado obtenido (5,1 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (50 / 50 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,84 g de 4-(3-cloro-4-metoxi-

fenil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (EI): 208(+)/... = M(+)/...(1 Cl); 193(+)/... = M(+)/...-CH_3.

El 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 5,6 g de 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol en 60 cm^3 de tolueno con adición de 15 cm^3 de etanol, se añaden 9 g de ácido 4-cloro-3-metoxi-fenil borónico, 24 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N y 2,45 g de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 3 h de calentamiento a 100°C y 16 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa). Se añade al residuo acetato de etilo, agua y negro de carbón, y se filtra sobre supercel. Se decanta el filtrado, luego se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido obtenido se tritura en acetato de etilo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 5,2 g de 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol bajo la forma de un sólido marrón claro que se usa sin más purificación en la etapa siguiente. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 para 70% de la mezcla: 2,40 (m, 3H); 3,88 (s ancho, 3H); 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,71 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); de 7,88 a 7,93 (m, 3H); 8,41 (s, 1H); 8,99 (s, 1H) (pureza evaluada a 70% en RMN ^1H + ácido borónico de partida).

Ejemplo 97

Diclorhidrato de 4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

Una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 470 mg de 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 20 cm^3 de diclorometano se enfría en un baño helado y luego se le añaden 12 cm^3 de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano. Después de haber dejado que

el medio de reacción ascienda a una temperatura de 20°C aproximadamente, se prosigue con la reacción 15 h a esta temperatura y luego se echa la mezcla en agua con adición de diclorometano. Se lleva la solución a un pH de 8 aproximadamente por adición de sosa 1 N. Se filtra el precipitado formado, y se recoge en etanol en caliente. Después de filtración de la suspensión en caliente, se le añade al filtrado agua y negro de carbón, se filtra sobre papel Wattman® y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido marrón claro resultante (330 mg) se disuelve en 10 cm^3 de etanol y 10 cm^3 de ácido clorhídrico 12 N. Después de 12 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se enfría la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente, y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). En tres recogidas, el sólido obtenido se disuelve sucesivamente en etanol y se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), luego se tritura en éter diisopropílico, se filtra y se seca al vacío (2,7 kPa) para dar 370 mg de diclorhidrato de 4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol en forma de un sólido crema. Espectro de masas (ESP): 318(+)/... = (M+H)(+). Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: de 1,66 a 1,92 (m, 4H); 2,07 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); de 3,10 a 3,39 (m, 5H); de 4,15 a 4,32 (m, 2H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); de 9,80 a 10,3 (m muy extendido, 2H).

Ejemplo 98

4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

Una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 750 mg de 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 25 cm^3 de diclorometano se enfría en un baño helado y luego se añade 11 cm^3 de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano. Después de 30 min de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente, 3 h de calentamiento a 40°C y luego 15 h a una temperatura de 20°C aproximadamente, la mezcla de reacción se vierte en agua con adición de diclorometano. La suspensión resultante se filtra y se recoge el sólido en agua. La mezcla se ajusta a un pH 8 y luego se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase

orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El sólido marrón claro obtenido (800 mg) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona un residuo que se tritura en éter diisopropílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 240 mg de 4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (EI): 303(+)/... = M(+)/....(1 Cl). Espectro RMN ^{1}H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,32 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 2,02 (m, 1H) 2,77 (m, 3H); 2,98 (m, 1H); de 3,20 a 3,50 (m, 2H); 4,42 (m, 1H); 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,0 y 9,0 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 10,05 (m extendido, 1H).

El 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 1,35 g de 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol y 800 mg de terc-butilato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte, se agita 1 h a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se añade una solución de 2 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 18 h de calentamiento a 100°C, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (2 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: acetato de etilo, acetato de etilo / metanol (80 / 20 en volumen) y luego diclorometano / metanol (80 / 20 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 480 mg de 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de un aceite anaranjado. Espectro de

masas (IE): m/z = 317 (M^+), m/z = 234 [$(M - C_5H_9N)^+$], m/z = 109 [$C_7H_{11}N^+$], m/z = 97 [$C_6H_{11}N^+$] pico base.

Ejemplo 99 y 100

(-)-4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol y (+)-4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol

Una solución etanólica que contiene 0,173 g de 4-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol se introduce sobre columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de heptano, etanol, metanol y trietilamina (80 / 10 / 10 / 0,1 en volumen), con un rendimiento de la fase móvil de 120 ml/min. El enantiómero levógiro se eluye en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,093 g de (-)-4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol en forma de aceite.

Espectro de masas (EI): 303(+)/... = M(+)/...(1 Cl). Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,31 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,68 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); de 2,67 a 2,80 (m, 3H); 2,97 (m, 1H); de 3,18 a 3,48 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); de 9,98 a 10,15 (m muy extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -4,1 +/- 0,6° (*c* 0,5, MeOH).

La solución que contiene el enantiómero dextrógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,102 g de (+)-4-[1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-cloro-fenol en forma de aceite.

Espectro de masas (EI): 303(+)/... = M(+)/...(1 Cl). Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6: 1,35 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 2,12 (m, 1H); de 2,70 a 2,83 (m, 3H); 3,00 (m, 1H); de 3,21 a 3,51 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 10,05 (m ancho, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +5,3 +/- 0,4° (*c* 0,5, MeOH).

Ejemplo 101 y 102

(+)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol y (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

Una solución etanólica que contiene 0,3 g de clorhidrato de (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol se introduce en una columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™ 20 µM. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de heptano, etanol, metanol y trietilamina (70 / 15 / 15 / 0,2 en volumen), con un rendimiento de la fase móvil de 120 ml/mn. El enantiómero levógiro se eluye en primera posición, y la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,109 g de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol en forma de aceite.

Espectro de masas (IE): m/z = 270 (M^+), m/z = 187 [$(M - C_5H_9N)^+$] pico base. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,31 (m, 1H); de 1,55 a 1,70 (m, 3H); 2,07 (m, 1H); de 2,65 a 2,75 (m, 2H); 2,90 (m, 1H); de 3,14 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 3H); 4,21 (m, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,72 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,45 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); de 10,9 a 11,1 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = -40,7 +/- 0,8° (*c* 0,5, dimetilformamida).

La solución que contiene el enantiómero dextrógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,113 g de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol en forma de aceite.

Espectro de masas (IE): m/z = 270 (M^+), m/z = 187 [$(M - C_5H_9N)^+$] pico base. Espectro RMN ^1H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,32 (m, 1H); de 1,56 a 1,68 (m, 3H); 2,08 (m, 1H); de 2,66 a 2,76 (m, 2H); 2,92 (m, 1H); de 3,14 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 3H); 4,22 (m, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,71 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,47 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H); de 10,8 a 11,15 (m extendido, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = +35,4 +/- 0,8° (*c* 0,5, dimetilformamida).

El clorhidrato de (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución de 330 mg de 3-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-piridin-2-il-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en 7 cm^3 de dioxano se añaden 7 cm^3 de dioxano clorhídrico 4 N. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, el insoluble formado se filtra, se enjuaga con óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 300 mg de clorhidrato de (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol bajo la forma de un sólido blanco. Espectro de masas (IE): m/z = 270 (M^+), m/z = 187 [$(M - C_5H_9N)^+$] pico base, m/z = 36 (HCl^+).

El 3-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-piridin-2-il-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 2,5 g de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1H-pirazol-4-il]-piridina y 1,4 g de terc-butilato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera inerte, se agita 1 h a 50°C y luego se añade una solución de 4 g de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 20 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 100°C, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (5,3 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (60 / 40 en volumen), acetato de etilo y luego acetato de etilo / metanol (95 / 5 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol (95 / 5 y luego 70 / 30 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona 370 mg de 3-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-piridin-2-il-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano bajo la forma de un aceite amarillo pálido. Espectro

RMN ^{1}H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,35 (m, 1H); de 1,59 a 1,70 (m, 4H); 1,78 (m, 1H); de 1,86 a 2,17 (m, 5H); de 2,67 a 2,78 (m, 3H); 2,96 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); de 3,27 a 3,37 (m enmascarado, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); de 5,95 a 6,04 (m, 2H); 7,10 (m, 1H); 7,74 (m, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,47 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 103 y 104

(+)-1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina y (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

Una solución etanólica que contiene 0,13 g de (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina se introduce en una columna de 8 cm de diámetro que contiene 1.180 g de fase estacionaria quiral Chiralpak AD™ 20 µM. La elución se realiza con ayuda de una mezcla de heptano, etanol y trietilamina (50 / 50 / 0,1 en volumen), con un rendimiento de la fase móvil de 120 ml/min. El enantiómero levógiro se eluye en primera posición, la solución se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,035 g de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina en forma de aceite.

Espectro de masas (IE): m/z = 268 (M^+) pico base, m/z = 185 [$(M - C_5H_9N)^+$], m/z = 109 ($C_7H_{11}N^+$). Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,37 (m, 1H); de 1,61 a 1,74 (m, 3H); 2,11 (m, 1H); de 2,71 a 2,85 (m, 3H); 3,00 (m, 1H); de 3,12 a 3,53 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,65 (m extendido, 2H); 7,13 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,90 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_D$ = - (dimetilformamida).

La solución que contiene el enantiómero dextrógiro elegido en segunda posición se evapora en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,039 g de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina en forma de aceite.

Espectro de masas (IE): m/z = 268 (M^+), m/z = 185 [$(M - C_5H_9N)^+$], m/z = 109 ($C_7H_{11}N^+$) pico base. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6

(con referencia en 2,50 ppm): 1,34 (m, 1H); de 1,60 a 1,73 (m, 3H); 2,09 (m, 1H); de 2,68 a 2,82 (m, 3H); de 2,90 a 3,53 (m parcialmente enmascarado, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,63 (m extendido, 2H); 7,12 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,89 (s, 1H). $[\alpha]^{20}_{D}$ = + (dimetilformamida).

La (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 280 mg de dialil-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-amina en 10 cm^3 de diclorometano bajo argón y bajo agitación se añaden 1,1 g de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico y 50 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del medio de reacción se evapora la mezcla en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante ácido clorhídrico 1 N y la solución se lava 2 veces con acetato de etilo. La fase acuosa resultante se alcaliniza con sosa 1 N y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante diclorometano y se trata la solución con negro de carbón, se filtra sobre supercel y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 130 mg de (+/-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ilamina bajo la forma de un aceite naranja. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): de 1,20 a 1,38 (m, 1H); de 1,58 a 1,71 (m, 3H); 2,07 (m, 1H); de 2,62 a 2,79 (m, 3H); de 2,88 a 3,63 (m parcialmente enmascarado, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,63 (s ancho, 2H); 7,13 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,89 (s, 1H).

La dialil-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-amina puede prepararse de la manera siguiente:

Una solución de 1,3 g de dialil-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina y 730 mg de terc-butilato de potasio en 20 cm^3 de dimetilformamida, bajo atmósfera de argón, se agita 45 min a 45°C y luego se le añade una solución de 2,3 g de éster 1-aza-

biciclo[2.2.2]oct-3-il de ácido toluen-4-sulfónico en 15 cm^3 de dimetilformamida. Después de 15 h de calentamiento a 100°C, se vierte el medio de reacción en agua, y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (1,8 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre alúmina CTB1 bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (60 / 40 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: diclorometano / metanol (50 / 50 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona 280 mg de dialil-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-amina que contiene un 20% (estimado en RMN ^1H) de dialil-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina bajo la forma de un aceite amarillo pálido. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): 1,29 (m, 1H); de 1,53 a 1,69 (m, 3H); 2,03 (m, 1H); de 2,62 a 2,80 (m, 3H); 2,97 (m, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); de 3,52 a 3,52 (m, 4H); 4,24 (m, 1H); de 4,98 a 5,17 (m, 4H); de 5,75 a 5,91 (m, 2H); 7,17 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,61 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,93 (s, 1H).

La dialil-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,9 g de dialil-[4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-amina en 25 cm^3 de tetrahidrofurano, se añade 22 cm^3 de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio en tetrahidrofurano. Después de 18 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se añade 6,3 cm^3 de solución 1 N de fluoruro de tetrabutil-amonio y se prosigue con el calentamiento durante 4 h. Después de evaporación en seco del medio de reacción bajo presión reducida (2,7 kPa), se añade al residuo acetato de etilo y se lava la fase orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite pardo obtenido (1,8 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre

sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (70 / 30 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 1,3 g de dialil-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina bajo la forma de un aceite naranja. Espectro de masas (IE): m/z = 239 (M^+) pico base, m/z = 198 [(M – $C_3H_5)^+$], m/z = 41 ($C_3H_5^+$).

La dialil-[4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-amina puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 2,9 g de 4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-ilamina en 60 cm^3 de acetonitrilo, se añaden 8,17 g de carbonato de cesio y 4,35 cm^3 de bromuro de alilo. Después de 15 h de calentamiento a reflujo del disolvente, se evapora el medio de reacción en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) y se recoge el residuo mediante acetato de etilo. Se lava la solución orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido (4 g) se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (93 / 7 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 2,9 g de dialil-[4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-amina bajo la forma de un aceite naranja. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): -0,03 (s, 9H); 0,83 (m, 2H); de 3,52 a 3,63 (m, 6H); de 5,04 a 5,15 (m, 4H); 5,24 (s, 2H); de 5,74 a 5,90 (m, 2H); 7,21 (tt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,58 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H).

La 4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-ilamina puede prepararse de la manera siguiente:

Una mezcla de 50 cm^3 de etanol y 50 cm^3 de agua se añade de 3,7 g de hierro, 1,8 g de cloruro de amonio y luego una solución de 3,5 g de 3-nitro-4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol en 50 cm^3 de etanol. Después de 8 h de calentamiento a reflujo del disolvente y bajo agitación y 15 h a una temperatura de

20°C aproximadamente, se filtra el medio de reacción sobre supercel y se evapora el filtrado en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo y se lava la solución orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 2,9 g de 4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-ilamina bajo la forma de un aceite anaranjado. Espectro RMN ^{1}H (400 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): -0,01 (s, 9H); 0,86 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,75 (s ancho, 2H); 5,17 (s, 2H); 7,18 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,35 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,88 (s, 1H).

El 3-nitro-4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una solución bajo atmósfera de argón y bajo agitación de 7,8 g de 4-yodo-3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol en 120 cm^3 de tolueno con adición de 30 cm^3 de etanol, se añaden 8,8 g de ácido fenil borónico, 36 cm^3 de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 N, y 3,6 g de tetraquis(trifenilfosfin)paladio. Después de 15 h de calentamiento a 100°C, se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa). Se recoge el residuo mediante acetato de etilo y se lava la solución orgánica sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 14,3 g de un aceite pardo que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (90 / 10 y luego 70 / 30 en volumen)]. La concentración de las fracciones apropiadas bajo presión reducida (2,7 kPa) proporciona 4,5 g de 3-nitro-4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol bajo la forma de un aceite amarillo. Espectro de masas (IE): m/z = 319 (M^+), m/z = 246 [$(M - C_3H_9Si)^+$] pico base, m/z = 73 ($C_3H_9Si^+$).

El 4-yodo-3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 1,7 g de hidruro de sodio (al 75% en aceite de vaselina) en 120 cm^3 de dimetilformamida bajo atmósfera de argón y bajo agitación se añaden por partes 10 g de 3-nitro-4-fenil-1H-pirazol. Se agita la mezcla 45 min a una temperatura de 20°C aproximadamente, luego se añade lentamente de 14 cm^3 de cloruro de 2-trimetilsilanil-etoximetilo. Después de 15 h de agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente, se vierte el medio de reacción en 500 cm^3 de agua y se extrae la mezcla tres veces con 500 cm^3 de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar un aceite naranja (22 g) que se purifica por cromatografía instantánea sobre sílice bajo presión de argón (50 kPa) [eluyente: ciclohexano / acetato de etilo (85 / 15 en volumen)]. Después de concentración de las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 7,8 g de 4-yodo-3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol en forma de un aceite amarillo pálido. Espectro RMN ^1H (300 MHz) – δ en ppm - en el DMSO-d6 (con referencia en 2,50 ppm): -0,03 (s, 9H); 0,87 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 5,51 (s, 2H); 8,52 (s, 1H).

Ejemplos 105 y 106

Clorhidratos de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-4-il)-1H-pirazol, enantiómeros A y B

Se actúa como en el ejemplo 38 pero con 0,78 g de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-yodo-1H-pirazol, 0,51 g de éster pinacólico del ácido 1H-indol-4-il borónico, 0,475 g de carbonato de sodio, 0,13 g de dicloro-1,1'-bis(difenilfosfinferrocen)paladio en 35 cm^3 de dioxano y 5 cm^3 de agua. Después de purificación por cromatografía bajo una presión de nitrógeno de 50 kPa sobre un cartucho de alúmina básica (Merck) eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (50 / 50, luego 25 / 75 y luego 10 / 90 en volumen), y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (95 / 5 en volumen). Se reúnen las fracciones 49 a 120, y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Se reúnen las fracciones 192 a 205, se lavan con 5 cm^3 y se concentran en seco bajo presión reducida (3 kPa). Los 2 lotes, en forma de polvo

naranja, se unen (266 mg) y se purifican por HPLC para separación de enantiómeros sobre columna Chiralcel OD 20 µm una mezcla de heptano, de metanol, de etanol, de trietilamina (60 / 10 / 30 / 0,2 en volumen) con como eluyente; a continuación se recoge cada enantiómero con 10 cm^3 de diclorometano y 5 cm^3 de agua. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (3kPa). A continuación se recoge cada polvo blanco así obtenido con 20 cm^3 de etanol absoluto y luego se lleva a reflujo del disolvente durante 20 minutos. Se filtra cada solución, se lava con 5 cm^3 de etanol absoluto, y se añaden 1 cm^3 de una solución 1 N de éter de dietilo clorhídrico. Se concentran las soluciones en seco bajo presión reducida, se recogen con 5 cm^3 de etanol y de nuevo se concentran en seco bajo presión; se precipitan los residuos en 5 cm^3 de éter de diisopropilo y luego se filtran sobre vidrio sinterizado. Se obtienen así 45 mg de clorhidrato de (+)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-4-il)-1H-pirazol, enantiómero A en forma de un polvo marrón claro ($[\alpha]^{20}_D$ = +21,0°, disolvente: dimetilsulfóxido, concentración: 0,5) y 39 mg de clorhidrato de (-)-1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(1H-indol-4-il)-1H-pirazol, enantiómero B en forma de un polvo marrón claro ($[\alpha]^{20}_D$ = -22,7°, disolvente: dimetilsulfóxido, concentración: 0,5).

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por un compuesto de fórmula (I) o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la que se asocia a cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención pueden emplearse por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral pueden usarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, tabletas) o granulados. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender asimismo otras sustancias aparte de los diluyentes como, por ejemplo, uno o varios lubricantes como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (confites) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, pueden usarse soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender otras sustancias aparte de los diluyentes como, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser preferentemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo puede emplearse agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables como, por ejemplo, oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Estas composiciones pueden contener igualmente adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede hacerse de varias maneras como, por ejemplo, por filtración aseptizante, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Asimismo pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento del empleo en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes como mantequilla de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración usada; en general comprenden entre 5 mg y 1.000 mg al día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van desde 1 mg a 250 mg de sustancia activa.

De forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y todos los demás factores propios del sujeto en tratamiento.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención serán útiles como medicamento en el tratamiento de enfermedades debidas a una disfunción de los receptores nicotínicos alfa 7 o que responden favorablemente a una modulación de éstos; en el tratamiento, la prevención, el diagnóstico y/o el seguimiento de la evolución de trastornos o de enfermedades psiquiátricas o neurológicas del sistema nervioso central que implican alteraciones de las funciones cognitivas o del tratamiento de la información sensorial.

Más en particular, las enfermedades o los trastornos tratados que conciernen a las capacidades cognitivas, de atención, las facultades de concentración, de aprendizaje y/o de memorización, la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos asociados, las demencias seniles, las demencias vasculares, las alteraciones cognitivas leves, los déficits mnésicos asociados a la edad, las alteraciones cognitivas asociadas a infecciones bacterianas o víricas, el déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, el tratamiento de síndromes inflamatorios, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome del colon irritable, las artritis, el tratamiento de dolores agudos o crónicos, las fibromialgias, el tratamiento de degeneraciones neuronales agudas como consecuencia de un traumatismo, accidentes cerebrovasculares, isquemia o hipoxia cerebral, el tratamiento de degeneraciones neuronales crónicas observadas en el curso de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis lateral amiotrófica, el tratamiento de la epilepsia, el tratamiento de depresiones, la ansiedad, psicosis maniaco-depresivas, trastornos obsesivo compulsivos, fobias, síndromes de estrés postraumáticos, ataques de pánico, síndrome de Gilles de la Tourette, anorexia y bulimia, y trastornos del sueño.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse igualmente para instaurar una reducción del consumo de sustancias adictivas, para ayudar a mantener la abstención frente a éstas o para atenuar los síntomas de abstinencia.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse igualmente como agente diagnóstico.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones según la invención:

EJEMPLO A

Se preparan, según la técnica habitual, gélulas dosificadas en 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ..... 50 mg
- Celulosa ..... 18 mg
- Lactosa ..... 55 mg
- Sílice coloidal ..... 1 mg
- Carboximetilalmidón sódico ..... 10 mg
- Talco ..... 10 mg
- Estearato de magnesio ..... 1 mg

EJEMPLO B

Se preparan según la técnica habitual comprimidos dosificados en 50 mg de producto activo que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ..... 50 mg
- Lactosa ..... 104 mg
- Celulosa ..... 40 mg
- Polividona ..... 10 mg
- Carboximetilalmidón sódico ..... 22 mg
- Talco ..... 10 mg

- Estearato de magnesio ..... 2 mg

- Sílice coloidal ..... 2 mg

- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de

titanio (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimido película terminada a 245 mg

EJEMPLO C

Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ..... 10 mg

- Ácido benzoico ..... 80 mg

- Alcohol bencílico ..... 0,06 ml

- Benzoato de sodio ..... 80 mg

- Etanol al 95% ..... 0,4 ml

- Hidróxido de sodio ..... 24 mg

- Propilenglicol ..... 1,6 ml

- Agua ..... q.s.p. 4 ml

PLIEGO REIVINDICATORIO SOLICITUD DIVISIONAL.

1. Compuestos de fórmula:

1. 3-metoxi-4-fenil-pirazol

2 1-(3-hidroxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona

3 3-benciloxi-4-fenil-pirazol

4 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

5 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-perhidro-azepina

6 1-[(toluen-4-sulfonil)oxi]-2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etilo

7 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etanol

8 3-benciloxi-4-fenil-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol

9 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-metil-piperidina

10 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-4-fluoro-piperidina

11 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-3-metil-piperidina

12 1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirrol-1-il)-etil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

13 7-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-7-aza-biciclo[2.2.1]heptano

14 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octano

15 2-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano

16 diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dimetil-amina

17 diclorhidrato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina

18 oxalato de [3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-propil]-dimetil-amina

19 diclorhidrato de (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina

20 (2S,6R)-1-[2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-2,6-dimetil-piperidina

21 diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina

22 oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-dietil-amina

23 diclorhidrato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina

24 oxalato de [2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-etil]-diisopropil-amina

25 diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol

26 oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol

27 3-difluorometoxi-4-fenil-1H-pirazol

28 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamina

29 N-[4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-formamida

30 {2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-dimetil-amina

31 3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-1H-pirazol

32 3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina

33 1-{2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

34 3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-1H-pirazol

35 1-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il]-etanona

36 1-(3-hidroxi-5-metil-4-fenil-pirazol-1-il)-etanona

37 {2-[3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

38 3-benciloxi-4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol

39 1-[3-hidroxi-4-(3-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona

40 4-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio

41 éster bencílico del ácido 3-dimetilamino-2-(3-nitro-fenil)-acrílico

42 N-{3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetamida

43 3-[3-benciloxi-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenilamina

44 {2-[3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

45 3-benciloxi-4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol

46 1-[3-hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-pirazol-1-il]-etanona

47 4-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-3-olato de dimetil-amonio

48 éster metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(4-nitro-fenil)-acrílico

49 {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-3-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

50 {2-[3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

51 3-benciloxi-4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol

52 1-[4-(3-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona

53 4-(3-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol

54 éster metílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico

55 {2-[3-benciloxi-4-bifenil-3-il-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

56 {2-[3-benciloxi-4-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

57 {2-[3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

58 3-benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol

59 1-[4-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-pirazol-1-il]-etanona

60 4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol-3-ol

61 éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrílico

62 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina

63 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-1H-pirazol-4-il]-piridina

64 1-(3-hidroxi-4-piridin-2-il-pirazol-1-il)-etanona.

65 clorhidrato de 4-piridin-2-il-1H-pirazol-3-ol

66 éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-2-il-acrílico

67 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina

68 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-piridina

69 1-(3-hidroxi-4-piridin-4-il-pirazol-1-il)-etanona

70 clorhidrato de 4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-ol

71 éster etílico del ácido 3-dimetilamino-2-piridin-4-il-acrílico

72 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

73 3-benciloxi-4-bromo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

74 clorhidrato de 3-benciloxi-4-bromo-1H-pirazol

75 3-benciloxi-1H-pirazol

76 clorhidrato de 3-benciloxi-1H-pirazol

77 1-(3-hidroxi-pirazol-1-il)-etanona

78 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

79 3-benciloxi-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol

80 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol

81 3-benciloxi-4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

82 3-benciloxi-4-yodo-1H-pirazol

83 1-{2-[3-(Ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil}-piperidina

84 éster de 2-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-1-metil-etil del ácido metanosulfónico

85 1-[3-(Ciclohex-2-eniloxi)-4-fenil-pirazol-1-il]-propan-2-ol

86 4-fenil-1H-pirazol no es nuevo frente a D1

87 4-fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

88 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol no es nuevo frente a D2

89 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

90 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol

91 3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

92 3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol

93 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

94 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol

95 3-benciloxi-4-(3-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

96 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

97 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol

98 3-benciloxi-4-(2-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

99 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

100 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

101 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

102 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridina

103 1-{2-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

104 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol

105 3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

106 1-{2-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

107 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol

108 3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

109 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

110 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol

111 3-benciloxi-4-(2-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

112 1-{2-[3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-etil}-piperidina

113 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol

114 3-benciloxi-4-(2-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

115 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

116 3-[3-benciloxi-4-(3-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

117 3-[3-benciloxi-4-(3-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

118 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

119 3-benciloxi-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-fenil 1H-pirazol

120 éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico No es nuevo D3

121 3-benciloxi-1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-4-fenil-1H-pirazol

122 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina No es nuevo D4

123 diclorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol

124 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol

125 éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico → No es nuevo D5

126 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina No es nuevo D6

127 3-benciloxi-1-[(1-metil-pirrolidin-2-(S)-il)-metil]-4-fenil-1H-pirazol

128 clorhidrato de 1-metil-2-(S)-clorometil-pirrolidina No es nuevo D7

129 clorhidrato de 1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol-3-ol

130 clorhidrato de 3-benciloxi-1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol

131 éster (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico No es nuevo D8

132 (1-bencil-pirrolidin-3-il) metanol No es nuevo D9

133 3-benciloxi-1-((2R) 1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fenil-1H-pirazol

134 clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R) pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol

135 3-benciloxi-4-fenil-1-((2R) 1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-pirazol

136 éster ((2R) 1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico

137 clorhidrato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol

138 3-benciloxi-1-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol

139 éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico No es nuevo D10

140 3-benciloxi-1-(1-metil-piperidin-2-ilmetil]-4-fenil-1H-pirazol

141 3-benciloxi-1-(1-metil-azepan-3-il)-4-fenil-1H-pirazol

142 2-clorometil-1-metil-piperidina No es nuevo D11

143 éster (1-metil-piperidin-2-ilmetil) del ácido metanosulfónico

144 oxalato de 3-benciloxi-4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

145 Oxalato de 4-fenil-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

146 3-Benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

147 3-Benciloxi-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol

148 3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol

149 3-Benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

150 3-Benciloxi-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol

151 3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-bromo-fenil)-1H-pirazol

152 3-Benciloxi-4-(1H-indol-5-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

153 Oxalato de 3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

154 3-Benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-pirazol

155 1-(Toluen-4-sulfonil)-3-benciloxi-4-(5-bromo-tiofen-2-il)-1H-pirazol

156 Oxalato de 4-(4-ciano-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

157 4-(4-Ciano-fenil)-1H-pirazol

158 1-(Toluen-4-sulfonil)-4-(4-ciano-fenil)-1H-pirazol

159 1-(Toluen-4-sulfonil)-4-tributilestannanil-1H-pirazol

160 Oxalato de 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

161 4-(2-Metoxi-fenil)-1H-pirazol NO es nuevo D12

162 1-(Toluen-4-sulfonil)-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol

163 4-Yodo-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol

164 Oxalato de 3-benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil]-1H-pirazol

165 3-Benciloxi-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol

166 3-Benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-4-(4-metil-fenil)-1H-pirazol

167 Clorhidrato de 1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

168 1-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-3-benciloxi-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol

169 2-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

170 metanosulfonato de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-ilmetilo 910

171 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol NO es nuevo D13

172 4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

173 Clorhidrato de 4-benzo[b]tiofen-2-il-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-ol

174 1-[2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

175 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1H-pirazol

176 4-benzo[b]tiofen-2-il-3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

177 1-[2-(3-benciloxi-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-etil]-piperidina

178 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1H-pirazol

179 3-benciloxi-4-tiofen-3-il-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

180 4-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

181 4-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida

182 4-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

183 3-[3-benciloxi-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

184 3-(3-benciloxi-1H-pirazol-4-il)-benzamida

185 3-[3-benciloxi-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida

186 (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

187 (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-il)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

188 (-)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

189 (+)-3-(3-benciloxi-4-fenil-pirazol-1-ilmetil)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

190 3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano-borano

191 (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

192 (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

193 (+)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

194 (-)-3-[3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

195 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol

196 3-benciloxi-4-(4-fluoro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

197 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol nos nucleo D14

198 4-(4-cloro-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

199 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol

200 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

201 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

202 3-[3-(ciclohex-2-eniloxi)-4-piridin-2-il-pirazol-1-il]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

203 dialil-[1-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-3-il]-amina

204 dialil-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-amina

205 dialil-[4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-amina

206 4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-3-ilamina

207 3-nitro-4-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol

208 4-yodo-3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol

404

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,712
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-047181- -00007-0000
Fecha: 2010-04-20 16:23:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 404

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534531	31/03/2010	95,531,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cod: 12457 - 841 - 039-9

Journal of Heterocyclic Chemistry

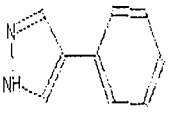
Information | Authors | Readers | Search

Home | News | Contact | All time top 10 downloads | Popular downloads | Help/faq | Founder | History | Links

Total hits 1

Abstract: 19790849 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 16, 849 (1979)

Mol. Weight: 144.18 Formula: $C_9H_8N_2$



Journal of Heterocyclic Chemistry

Information | Authors | Readers | Search

Home | News | Contact | All time top 10 download | Popular downloads | Help/faq | Founder | History | Links

Abstracts: 1979, Volume 16, pp. 849-853

Study of Some Reactions of Ethyl 4-Phenyl-3-benzoyl-2-pyrazoline-5-carboxylate

Ibrahim El-Sayed El-Kholy, Mercos Michael Mishrikey, Hassan Mostafa Fuad-Alla, Mina Anis Nashed

Chemistry Department, Faculty of Science, Alexandria University, Moharram Bey, Alexandria, Egypt

Several reactions of the pyrazoline Ia were investigated. With bromine water, potassium permanganate, hydrogen peroxide, or potassium hydroxide, different pyrazole derivatives were formed. While the reaction with hydroxylamine or some hydrazines gave the corresponding pyrazoline Schiff bases, with aroylhydrazines, pyrazole Schiff bases were formed.

DOI: 10.1002/jhet.1979.5570160505

Download via Wiley Interscience:

Copyright © Journal of Heterocyclic Chemistry -- Last update: July 08, 2011

US007723333B2

(12) **United States Patent**
Broo et al.

(10) **Patent No.: US 7,723,333 B2**
(45) **Date of Patent: *May 25, 2010**

(54) **NON-ANILINIC DERIVATIVES OF ISOTHIAZOL-3(2H)-ONE 1,1-DIOXIDES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS**

(75) Inventors: **Anders Broo**, Mölndal (SE); **Robert Judkins**, Mölndal (SE); **Lanna Li**, Mölndal (SE); **Eva-Lotte Lindstedt-Alstermark**, Mölndal (SE); **Pernilla Sandberg**, Mölndal (SE); **Marianne Swanson**, Mölndal (SE); **Lars Weidolf**, Mölndal (SE); **Kay Brickmann**, Mölndal (SE); **Patrik Holm**, Pargas (FI)

(73) Assignee: **AstraZeneca AB**, Sodertalje (SE)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **11/813,470**

(22) PCT Filed: **Jan. 9, 2006**

(86) PCT No.: **PCT/SE2006/000029**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **May 8, 2008**

(87) PCT Pub. No.: **WO2006/073366**

PCT Pub. Date: **Jul. 13, 2006**

(65) **Prior Publication Data**

US 2009/0005353 A1 Jan. 1, 2009

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 10, 2005 (SE) 0500055

(51) **Int. Cl.**

A61K 31/5355	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 275/02	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)
C07D 413/02	(2006.01)
C07D 401/02	(2006.01)
C07D 239/02	(2006.01)
C07D 211/00	(2006.01)
C07D 417/02	(2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/236.8**; 514/252.05; 514/256; 514/326; 514/342; 514/372; 514/397; 544/133; 544/238; 544/242; 546/184; 546/269.7; 548/213; 548/311.1

(58) **Field of Classification Search** 514/236.8, 514/252.05, 256, 326, 342, 372, 397; 544/133, 544/238, 242; 546/184, 269.7; 548/213, 548/311.1

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2003/0195238 A1 10/2003 Gil et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	1069110	1/2001
JP	2001163786 A	6/2001
WO	9708143	3/1997
WO	0021927	4/2000
WO	0054759	9/2000
WO	0103705	1/2001
WO	0174771	10/2001
WO	0246183	6/2002
WO	03031440	4/2003
WO	2004111022	12/2004
WO	2005005416	1/2005
WO	2005005417	1/2005
WO	2005035551	4/2005

OTHER PUBLICATIONS

Office Action dated Dec. 22, 2008 received in copending U.S. Appl. No. 11/813,489.

Patani, George, A. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chem. Rev. 96 (1996) 3147-3176

Atherosclerosis. Retrieved online via Internet [Dec. 13, 2008] http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000171.htm.

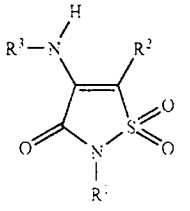
(Continued)

Primary Examiner—Kamal A Saeed
Assistant Examiner—Samantha L Shterengarts
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Pepper Hamilton LLP

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to certain novel compounds of the formula (I)

formula (I)



to processes for preparing such compounds, to their the utility in modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's disease, lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

26 Claims, No Drawings

D2 406

Journal of Heterocyclic Chemistry

Information | Authors | Readers | Search

Home | News | Contact | All time top 10 downloads | Popular downloads | Help faq | Founder | History | Links

Total hits 1



Abstract: 19950189 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 32, 189 (1995)

Mol. Weight: 348.16 Formula: C10H9IN2O2S

Journal of Heterocyclic Chemistry

Information | Authors | Readers | Search

Home | News | Contact | All time top 10 downloads | Popular downloads | Help faq | Founder | History | Links

Abstracts: 1995, Volume 32, pp. 189-194

Synthesis and ^{13}C NMR Study of Some *N*-Substituted 4-Iodo- and 3,4-Diiodopyrazoles

Wolfgang Holzer, Ingrid Pocher

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna, Pharmazienzentrum, Althanstrasse 14, A-1090 Vienna, Austria

The synthesis of some novel N-1 substituted 4-iodo- and 3,4-diiodopyrazoles starting from the corresponding NH-pyrazoles is describes. On basis of their ^{13}C nmr data and those of already known related congeners the influence of iodo- as well as N-1 substituens on pyrazole ^{13}C chemical shifts and $^{13}C,^{1}H$ spin coupling constansts is investigated.

DOI: 10.1002/jhet.5570320131

Download via Wiley Interscience

US006599904B2

(12) **United States Patent**
Bromidge et al.

(10) **Patent No.: US 6,599,904 B2**
(45) **Date of Patent: *Jul. 29, 2003**

D3
407

(54) SULPHONAMIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(75) Inventors: **Steven Mark Bromidge**, Sawbridgeworth (GB); **Francis David King**, Bishops Stortford (GB); **Paul Adrian Wyman**, Epping (GB)

(73) Assignee: **SmithKline Beecham p.l.c.**, Brentford (GB)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **10/157,258**

(22) Filed: **May 29, 2002**

(65) **Prior Publication Data**

US 2003/0069233 A1 Apr. 10, 2003

Related U.S. Application Data

(62) Division of application No. 09/643,200, filed on Aug. 21, 2000, now Pat. No. 6,423,717, which is a continuation of application No. 09/331,378, filed as application No. PCT/EP97/07159 on Dec. 15, 1997, now abandoned.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 19, 1996 (GB) 9626377
Jan. 17, 1997 (GB) 9700901
Oct. 27, 1997 (GB) 9722757

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/496**

(52) **U.S. Cl.** **514/252.13**; 514/253.06; 514/254.03; 514/254.09; 514/254.11

(58) **Field of Search** 514/253.06, 254.11, 514/252.13, 254.03, 254.09

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,315,014	A	2/1982	Mich et al.
5,932,599	A	8/1999	Bos et al.
5,939,451	A	8/1999	Bos et al.
6,030,976	A	2/2000	Bos et al.
6,423,717	B1 *	7/2002	Bromidge et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE	081861		1/1998
EP	021 580	A	1/1981
EP	0 076 072	A	4/1983
EP	0 558 999	A	9/1983
EP	0 609 734	A	8/1994
EP	0 533 267	A	3/1995
JP	04330057	*	11/1982
WO	WO 87 03782	A	7/1987
WO	WO 90 09787	A	9/1990
WO	WO 95 06637	A	3/1995
WO	WO 95 11243	A	4/1995
WO	WO 95 15954	A	6/1995
WO	WO 95 32967	A	12/1995

OTHER PUBLICATIONS

Bourson et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 274, pp. 173–180 (1995).*
Coyle et al. Science, vol. 219, pp. 1184–1190 (1983).*
Hidake et al. Chemical Abstracts, vol. 119, No. 139132, Abstract for JP 04330057 (Nov. 18, 1992).*
Robichaud et al. in Annual reports in Medicinal Chemistry, vol. 36, pp. 11–20 (2000).*
Bryan, L. Roth, et al, Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and 5-Hydroxytryptamine-7 Receptors, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, pp. 1403–1410, vol. 268, No. 3, 1994.
F. J. Monsma, Jr, et al., Cloning and Expression of a Novel Serotonin receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Molecular Pharmacology, 43:320–327.
Sayo, et al., Chem. and Pharm. Bull. vol. 25, No. 4, pp. 640–646, 1997.

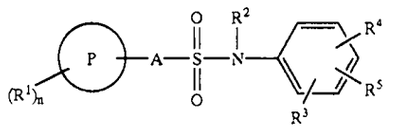
* cited by examiner

Primary Examiner—Emily Bernhardt
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Soma G. Simon; Mary E. McCarthy; Charles M. Kinzig

(57) **ABSTRACT**

Novel sulphonamide derivatives having CNS activity, processes for their preparation and their use as medicaments are disclosed. The present compounds are of formula (I) or a salt thereof:

(I)



wherein:

P is benzothiophene, benzothiadiazole, quinoline, benzofuran or indole;

A is a single bond, a C_{1-6}alkylene or a C_{2-6}alkenylene group;

R^1 is halogen, C_{1-6}alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, OCF_3, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, nitro, amino, C_{1-6}alkylamino or C_{1-6}dialkylamino, cyano or R^1 is phenyl, naphthyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6:

R^2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl C_{1-6} alkyl or R^2 is linked to R^3 to form a group $(CH_2)_2$ or $CH_2)_3$;

R^3 is a group R^5 or together with R^5 forms a group $(CH_2)_2O$ or $(CH_2)_3O$ or R^3 is linked to R^2 to form a group $(CH_2)_2$ or $(CH_2)_3$;

R^4 is an N-piperazine ring optionally substituted by C_{1-6}alkyl; and

R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, nitro, trifluoromethyl, cyano or aryl.

1 Claim, No Drawings

mixture was concentrated and the residue recrystallised from chloroform to yield the title compound (D15) as a yellow solid (43 g, 61%). Found MH^+ 382/384.

Description 16

1-(5-Amino-2-methoxyphenyl)-4trichloroacetylpiperazine (D16)

A solution of stannous chloride dihydrate (27 g) in concentrated HCl (60 ml) was slowly added to a stirred suspension of 1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-4-trichloroacetylpiperazine (D15) (15 g) in concentrated HCl/ethanol (1:2, 120 ml). After 24 hrs, the mixture was filtered, diluted with dichloromethane (600 ml) and basified with Na_2CO_3 solution. The layers were separated, the organic phase dried, concentrated to ⅓ the volume and acidified with 1M ethereal HCl solution to afford the title compound (D16) as a green solid (2.5 g, 15%). Found MH^+ 352.

Description 17

Cyclopropyl-[4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]methanone (D17)

To a solution of 1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-piperazine (500 mg, 2.1 mmol) in dichloromethane (50 ml) at 0° C. under argon was added triethylamine (0.59 ml, 4.2 mmol) and cyclopropane carbonyl chloride (2.1 mmol). Stirring was continued for 12 hrs. The reaction mixture was concentrated in vacuo and partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and dichloromethane. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo to give the title compound (D17) in 90% yield. Found MH^+ 306.

Description 18

[4-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]phenyl methanone (D18)

The title compound was prepared in 85% yield using the procedure outlined in D17 using benzoyl chloride. Found MH^+342.

Description 19

[4-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl] cyclopropyl methanone (D19)

A solution of the cyclopropyl-[4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]methanone (D17) (1.8 mmol) in ethanol was hydrogenated over 10% Palladium on charcoal catalyst for 2 hrs at room temperature to give the title compound in 91% yield. Found MH^+ 276.

Description 20

[4-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl] phenyl methanone (D20)

The title compound was prepared in 95% yield using the procedure outlined in D19. Found MH^+ 312

Description 21

3-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-4-methoxy-phenylamine (D21)

To a solution of [4-(5-amino-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]cyclopropyl methanone (D19) (1.6 mmol) in dry THF (10 ml) under argon was added $LiAlH_4$ (240 mg, 6.4 mmol). The resulting mixture was heated to reflux for 12 hrs and cooled before quenching with water (0.25 ml), 10% aqueous NaOH (0.25 ml) and finally water (0.75 ml). Filtration through celite and concentration in vacuo afforded the title compound (D21) in 75% yield. Found MH^+ 262.

Description 22

3-(4Benzyl-piperazin-1-yl)-4-methoxy-phenylamine (D22)

The title compound was prepared in 76% yield using the procedure outlined in D21. Found MH^+ 298.

Description 23

Methane sulphonic acid 1-methyl pyrrolidin-3-yl ester (D23)

To a solution of 1-methyl-pyrrolidin-3-ol (2.0 g, 20 mmol) and triethylamine (3 ml, 22 mmol) in dichloromethane (25 ml) at 0° C. under argon was added methane sulphonyl chloride (2.4 g, 21 mmol). Stirring was continued at 0° C. to room temperature for 1 hr before partitioning between saturated aqueous sodium bicarbonate and dichloromethane. The organic phase was dried over sodium sulphate and concentrated in vacua to afford the crude mesylate (3.6 g) which was used directly in the next step.

Description 24

3-(2-Methoxy-5-nitrophenoxy)-1-methyl-pyrrolidine (D24)

A solution of 2-methoxy-5-nitro phenol (5.1 g, 30 mmol) in DMF (10 ml) was added to sodium hydride (1.6 g, 66 mmol) under argon. After 1 hr a solution of the crude mesylate (D23, 3.6 g, 20 mmol) in DMF (10 ml) was added and the reaction mixture warmed to 50° C. for 48 hrs. The reaction was cooled, quenched with water and concentrated in vacuo before partitioning between saturated aqueous sodium bicarbonate and dichloromethane. The organic phase was dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel to afford the title compound (D24). Found MH^+ 253.

Description 25

4-Methoxy-3-(1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy) phenylamine (D25)

A solution of 3-(2-methoxy-5-nitro-phenoxy)-1-methyl-pyrrolidine (3.0 g, 0.12 mmol) in ethanol (50 ml) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal catalyst for 2 hrs to afford the title compound (D25). Found MH^+ 223.

Description 26

1-(4-Bromo-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazine (D26)

A solution of 1-methyl-4-(3-nitrophenyl)piperazine (EP0533267A) (1.0 g; 4.5 mmol) in glacial acetic acid (25 ml) was treated with bromine (0.23 ml; 1 equivalent). The reaction mixture was stirred at 75° overnight, then cooled, filtered, and the yellow sticky solid was partitioned between potassium carbonate (aq) and 2% methanol in dichloromethane. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to leave the title compound (D26) as a viscous orange oil (928 mg, 68%) MH^+= 300/302.

D4
409

US005786441A

United States Patent [19]

Lawson et al.

[11] Patent Number: 5,786,441

[45] Date of Patent: Jul. 28, 1998

[54] **POLYMERS, ELASTOMERIC COMPOUNDS AND PRODUCTS THEREOF, DERIVED FROM NOVEL AMINE COMPOUNDS CONTAINING SIDE-CHAIN ORGANOLITHIUM MOIETIES**

[75] Inventors: **David F. Lawson**, Uniontown; **William L. Hergenrother**, Akron; **Michael L. Kerns**, Elyria, all of Ohio

[73] Assignee: **Bridgestone Corporation**, Tokyo, Japan

[21] Appl. No.: **777,656**

[22] Filed: **Dec. 31, 1996**

[51] **Int. Cl.**[6] **C08G 12/00**; C08F 293/00

[52] **U.S. Cl.** **528/229**; 528/392; 526/173; 526/180; 526/335; 526/336; 525/280; 525/332.8; 525/332.9; 525/333.1; 525/333.2; 525/366; 502/131; 502/157; 502/167; 152/450

[58] **Field of Search** 526/173, 180, 526/335, 336; 502/131, 157, 167; 152/450; 528/229, 392; 525/280, 332.8, 332.9, 333.1, 333.2, 366

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,109,871	11/1963	Zalinski	260/85.1
3,178,398	4/1965	Strobel	260/85.1
4,550,142	10/1985	Akita	525/236
4,734,461	3/1988	Roggero	525/293
4,735,994	4/1988	Roggero	525/279
4,935,471	6/1990	Halasa	525/359.1
5,066,729	11/1991	Stayer, Jr.	525/315
5,112,929	5/1992	Hall	526/181
5,152,159	10/1992	Antkowiak	502/155
5,332,810	7/1994	Lawson	540/450
5,496,940	3/1996	Lawson	540/450
5,527,753	6/1996	Engel	502/155
5,567,815	10/1996	Hall	540/541
5,574,109	11/1996	Lawson	525/280

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0207559	6/1986	European Pat. Off. .
0212693	6/1986	European Pat. Off. .
0316255	10/1988	European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

"Preparation of Some Triakyl Tin–Lithium Compounds", *J. Am. Chem. Soc. 75*, Gillman et al., 2507–2509, (1953).

"Preparation and Reactions of Trialkyltinlithium", by Tamborski et al., pp. 237–239, (1963).

"An Improved Synthesis of p–dimthylaminophenyl–lithium", by Hallas and Waring, *Chemistry and Industry*, p. 620, (May 1969).

Riddick et al., *Organic Solvents*, 3rd Edition, Wiley–Inter. Science, N.Y., pp. 52–53, (1970).

"Functionally Substituted Organolithium Compounds. The Lithium Derivatives of Dimethylbenzylamines", C.T., by Viswanathan et al., *J. Organometallic Chem.*, pp. 1–7, 54, (1973).

"Anionic Polymerization VII. Polymerization and Copolymerization with Lithium Nitrogen Bonded Initiator", by Cheng, *American Chem. Soc.*, pp. 513–528, (1981).

"Lithiation of N,N–diamethylmethallylamine", by Fitt et al., *J. Org. Chem. 46*, pp. 3349–3352, (1981).

D.H. Richards, D.M Service and M.J. Stewart, *Brit. Polym. J. 16*, p. 117, (1984).

"Styrene–Butadiene Rubbers", by Henderson, *Rubber Technology*, 3rd Ed., Van Nostrand Reinhold, N.Y., pp. 228–233, (1987).

P. Charlier, R. Jerome and P. Teyssie, *Macromolecules No. 23*, p. 1831, (1990).

K. Ueda, A. Hirao and S. Nakahama, *Macromolecules No. 23*, p. 939, (1990).

British Polymer J. 22, pp. 319–325, (1990).

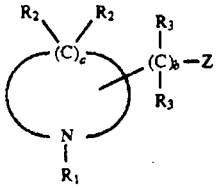
"Recent Advances in Anionic Synthesis of Functionalized Elastomers Using Functionalized Alkyllithium Initaitors" by Quirk et al., *Rubber Chemistry and Technology*, vol. 69, pp. 444–461, (1996).

"Anionic Polymerization of Dienes Using Homogeneous Lithium Amide (N–Li) Initiators", by Lawson et al., *Polymer Preprints*, 37(2), pp. 728–729, (1996).

Primary Examiner—P. Hampton-Hightower
Attorney, Agent, or Firm—Daniel N. Hall

[57] **ABSTRACT**

A functionalized polymer comprising a polymeric segment, having at least one cyclic amine end group, defined according to formula (I)



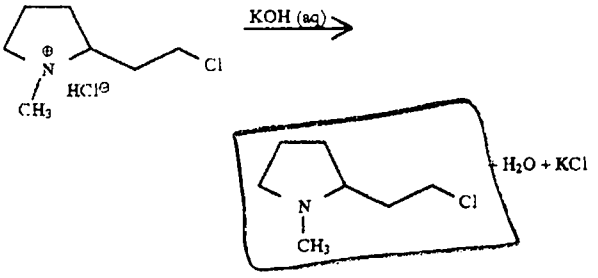
(I)

where Z is an anionically-polymerized polymer; R_1 is selected from the group consisting of organic groups containing from 1 to about 12 carbon atoms and a bridging bond; each R_2 is independently selected from the group consisting of hydrogen, organic groups containing from 1 to about 12 carbon atoms, and a bridging bond; each R_3 is independently selected from the group consisting of hydrogen and organic groups containing from 1 to about 12 carbon atoms; a is an integer from 4 to about 16; and b is an integer from 0 to about 12; and optionally including a bridge, formed by the selection of two of said bridging bonds, the bridge having 0 to about 6 carbon atoms between the bridging ring members; said polymer having been crosslinked. Also provided are vulcanizable compositions of matter, vulcanizates, and tires of the functionalized polymers.

25 Claims, No Drawings

pyrrolidine, which may be generated by at least two exemplary routes as is also discussed above: 1) by the reaction of a mixture of one equivalent of, for example, 2-(2-chloroethyl)-1-methyl pyrrolidine with about two atom equivalents of lithium metal; or 2) 2-(2-lithioethyl)-1-methyl pyrrolidine wherein 2-(2-chloroethyl)-1-methyl pyrrolidine is treated with two equivalents of t-butyllithium. The reactions are preferably performed in hexanes, cyclohexane, benzene, or mixtures thereof.

For greatest stability, the initiator precursors employed in the present invention are usually handled as their hydrohalide or hydro-hydrogen sulfate salts, which are treated with base just prior to their use in forming the initiators, in order to liberate the free halo organo amines. This can be explained according to the following exemplary reaction.



The amino alkyllithium reagents of the invention may be formed in a solvent or solvent mixture, and then transferred to another solvent or solvent mixture for use in a polymerization reaction.

The initiators of this invention may optionally be treated with from about one to 500 equivalents of a monomer such as butadiene or isoprene, before the main (co) polymerization charge is made, although this is not required Polymers according to the invention can be prepared with a relatively narrow molecular weight range distribution, with a substantial fraction of living C—Li chain ends adaptable to further functionalization or coupling, being obtained.

The initiator formation, polymerization, and coupling and/or termination may be performed in one reaction vessel, or second or third reactor vessels, or transfer lines from the original reactor can be used, by introducing the preformed initiator to the monomer mixture, or vice-versa. Polymerization and post-treatment conditions should be used that avoid the introduction of air and/or protic or other reactive contaminants, such as moisture, etc., and prolonged heating or storage at excessive temperatures should be avoided unless the live ends are stabilized. Moderate temperatures (from about 0° C. to about 100° C.) are preferred for the polymerizations and the terminations, although higher or lower temperatures may be used. Polymerization and post-treatment temperatures of from about 30° C. to 70° C. are especially preferred. The polymerization time may vary from a few minutes to days, depending on the temperature, solvent and presence of any donor solvent, the monomer structures, and the molecular weight desired.

Any suitable method for isolation of the terminated rubber or fluid may be used, for example: quenching with water, steam, an acid or an alcohol (these may be introduced during the desolventization step), and desolventization by drum drying, coagulation in alcohol, water or steam, extruder drying, vacuum drying, spray drying or any combination thereof. Desolventization by drum-drying, coagulation in alcohol, steam or hot water desolventization, extruder drying, vacuum drying, spray drying or combinations thereof are preferred. An antioxidant and/or antiozonant compound is usually added to the polymer or polymer cement at or before this stage. In most of the experimental examples of this invention, alcohol coagulation followed by drum-drying or vacuum drying were used.

Upon drying, the elastomers are compounded in a carbon black-filled test stock (see Low-Oil Test Recipe, TABLE II), and the physical properties determined in comparison to those of related base polymers without the modifications. In practice, a wide variety of compounding recipes may be used to give favorable results with this invention, although hysteresis properties may vary from formulation to formulation, depending on the type and amount of carbon black and oil used, and so on. Certain other fillers, such as silica or hydrated silica may also be used. Furthermore, the polymers made with the initiators of this invention may be combined in proportions of 20 to 100 percent by weight with 80 to 0 percent by weight of other polymers to give elastomeric compositions with reduced hysteresis loss characteristics. The low molecular weight products made from the initiators of this invention may be used at low levels to influence the properties of mixtures with other fluids and/or particulates.

TABLE II

LOW-OIL TEST FORMULATION FOR EVALUATION OF HYSTERESIS

Ingredient	Mix Order	Parts per Hundred Parts of Rubber
Polymer	1	100
Naphthenic oil	2	10
Carbon black, N-351	3	55
ZnO	4	3
Antioxidant	5	1
Wax blend	6	2
	Total Masterbatch:	171
Stearic acid		2
Sulfur		1.5
Accelerator		1
	Total Final:	175.5

Masterbatch: 145°–155° C., 60 RPM
(drop after 5 min, @ 155°–175° C.)
Final: 77° to 95° C., 40 RPM

EXAMPLE 1

A "one pot" preparation of 2-(2-lithioethyl)-1-methylpyrrolidine

2-(2-chloroethyl)-1-methylpyrrolidine was dissolved in cyclohexane and reacted with about two molar equivalents of t-butyllithium in pentane in an inert atmosphere including argon or nitrogen. The resulting mixture was agitated gently at room temperature for about an hour. The mixture was allowed to stand overnight and used to initiate the polymerization of butadiene and styrene as described in the following examples.

EXAMPLE 2

A "one pot" preparation of 3-lithiomethyl-1-methylpiperidine

Following the general procedure set forth in Example 1 hereinabove, 3-lithiomethyl-1-methylpiperidine was prepared from 3-chloromethyl-1-methylpiperidine.

EXAMPLE 3

Polymerization of styrene/butadiene mixtures using 2-(2-lithioethyl)-1-methylpyrrolidine

A polymerization was run using the initiator solution prepared according to Example 1 hereinabove. TABLE III.

US 20010007873A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2001/0007873 A1**

VOLKMANN et al. (43) **Pub. Date: Jul. 12, 2001**

(54) **2-AMINO-6-(2-SUBSTITUTED-4-PHENOXY)-SUBSTITUTED-PYRIDINES**

(76) Inventors: **ROBERT A. VOLKMANN**, MYSTIC, CT (US); **JOHN A. LOWE III**, STONINGTON, CT (US); **JOLANTA NOWAKOWSKI**, OLD SAYBROOK, CT (US)

Correspondence Address:
PFIZER INC
235 E 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017 (US)

(*) Notice: This is a publication of a continued prosecution application (CPA) filed under 37 CFR 1.53(d).

(21) Appl. No.: **09/127,158**

(22) Filed: **Jul. 31, 1998**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. PCT/IB98/00112, filed on Jan. 29, 1998. Non-provisional of provisional application No. 60/037,533, filed on Feb. 10, 1997.

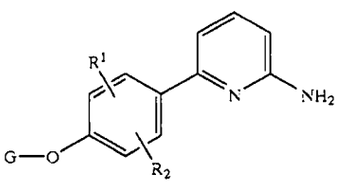
Publication Classification

(51) **Int. Cl.**[7] **C07D 211/56**; C07D 211/92; C07D 211/84; A61K 31/44

(52) **U.S. Cl.** **514/329**; 546/311; 546/223; 546/304; 514/352

(57) **ABSTRACT**

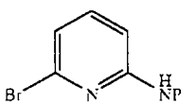
This present invention relates to compounds of the formula



wherein G, R^1 and R^2 are defined as in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders.

ture from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, yields the corresponding compound of formula VIII. Alternatively, the reactant of formula VII can be replaced with another compound of the formula

VIIA

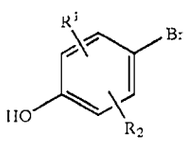


[0044] wherein P is a nitrogen protecting group such as trityl, acetyl, benzyl, trimethylacetyl, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, trichloroethyloxycarbonyl or another appropriate nitrogen protecting group and wherein the hydrogen that is bonded to the protected nitrogen is absent when P is a protecting group that forms a ring with the protected nitrogen, as in the case of P=2,5-dimethylpyrrolyl. Such protecting groups are well known to those of skill in the art. The above compounds of the formula VIIA are either commercially available, known in the scientific literature or easily obtaining using well known methods and reagents.

[0045] The benzyl substituent can be removed from the compound of formula VIII by reacting such compound with ammonium formate in water or a lower alcohol solvent, or in a mixture of one or more of these solvents, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. This reaction is preferably carried out at the reflux temperature in the presence of about 20% palladium hydroxide on carbon. The resulting compound of formula IX is then converted into the desired compound of formula IA by reacting it with hydroxylamine in a solvent selected from water, lower alcohols and mixtures of these solvents, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent, preferably at about the reflux temperature.

[0046] The procedure of Scheme 1 can also be used to make compounds of the formula I wherein R^1 and R^2 are other than as specified above and depicted in the scheme. This can be accomplished by using a compound of the formula

IV'



[0047] as the starting material and then carrying out the series of reactions, as described above, that are represented in Scheme 1 as reactions IV→V→VI→VII→VIII IX→IA.

[0048] Scheme 2 illustrates a method for preparing compounds of the formula I wherein G is hydrogen into the corresponding compounds of formula I wherein G is other than hydrogen.

[0049] Referring to Scheme 2, a compound of the formula IA can be converted into the corresponding compound of formula IC by reacting it with the compound of the formula GX, wherein X is iodo, chloro, or bromo, and G is $CH_2CH_2NR^3R^4$, and potassium carbonate in either dimethylformamide (DMF) or acetone at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the mixture, preferably at about the reflux temperature. Compounds of the formulae IC can also be formed, as illustrated in Scheme 2, as by first preparing the corresponding compounds of formula IB and then converting them, if so desired, into the corresponding compounds of formula IC. Compounds of formula IB can be formed by reacting the corresponding compounds of formula IA with a compound of the formula GX, wherein X is defined as above and G is $CH_2C(=O)NR^3R^4$, and potassium carbonate, in either DMF or acetone, at a temperature from. about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. This reaction also is preferably carried out at about the reflux temperature.

[0050] The resulting compounds of formula of IB can be converted into the corresponding compounds of formula IC by reacting them with lithium aluminum hydride and aluminum chloride in a THF solvent, or with borane in THF. Other aluminum hydride reducing agents can also be used, such as diisobutyl aluminum hydride. Diborane can also be used. This reaction is generally carroid out at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, and is preferably carried out at the reflux temperature. Other appropriate sovlents include other organic ethers such as ethyl ether, dioxane and glyme. THF is preferred solvent.

[0051] Scheme 3 illustrates how certain compounds of the formula I having different substituents R^1 and R^2 than are depicted in the processes of Scheme 1 can be prepared. Such compounds are prepared by a process similar to that depicted in Scheme 1, with the exception that the processes of Scheme 1 involved in the synthesis of compound VI are replaced with those depicted in Scheme 3. Specifically, when R^2 is hydrogen and R^1 is fluoro at the ortho position, the compound of formula X is converted to the corresponding phenylboronic acid in a manner analogous to the conversion of compounds of the formula V into those of the formula VI in Scheme 1. The resulting phenylboronic acid derivative is referred to in Scheme 3 as compound VIA. Similarly, as shown in Scheme 3, compounds of the formula I wherein R^1 and R^2 are both methyl and are both at an ortho position relative to the pyridine ring, may be prepared by converting the compound of formula XI, as shown in Scheme 3, into the corresponding phenylboronic acid derivative designated as compound VIB, in a matter analogous to the conversion of compounds of formula V into those of the formula VI in Scheme 1. The compounds of formulas VIA and VIB can then be transformed into the desired corresponding compounds of the formula I using procedures analogous to those shown in Scheme 1.

[0052] Scheme 4 exemplifies methods of preparing compounds of the formula I wherein G is NR^3R^4 and NR^3R^4 forms an N-methylpyrrolin-2-yl ring. Compounds of the formula I wherein G is NR^3R^4 and NR^3R^4 forms other nitrogen containing rings can be prepared in an analogous fashion. Referring to Scheme 4, the compound of formula ID is allowed to react with 3-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester to form the compound of formula XII. Other nitrogen protecting groups such as $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ and COOR (wherein R is benzyl, phenyl, t-butyl or a similar group) can be used to protect the pyrrolidine nitrogen. Also, the mesylate leaving group can be replaced with another appropriate leaving group. Prefer-

US005276041A

United States Patent [19]

Nakano et al.

[11] Patent Number: 5,276,041

[45] Date of Patent: Jan. 4, 1994

[54] OXIME DERIVATIVES

[75] Inventors: Jun Nakano; Hideto Fukui; Hisamitsu Haigoh; Hisato Senda; Wakao Iwatani; Tadashi Arika, all of Kyoto, Japan

[73] Assignee: Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

[21] Appl. No.: 972,306

[22] Filed: Nov. 5, 1992

[30] Foreign Application Priority Data

Nov. 8, 1991 [JP] Japan 3-321067

[51] Int. Cl.[5] C07D 401/04; A61K 31/47

[52] U.S. Cl. 514/314; 546/156

[58] Field of Search 546/156; 514/314

[56] References Cited

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0230295	7/1987	European Pat. Off. .
0326916	8/1989	European Pat. Off. .
0357047	3/1990	European Pat. Off. .
1-100165	4/1989	Japan .
3-95176	4/1991	Japan .

OTHER PUBLICATIONS

Chemical Abstract, vol. 111, 1989, AN 153844p, p. 730, Nishitani Yasuhiro, et al., "Preparation of Quinolonecarboxylates and Analogs as Antibacterials".

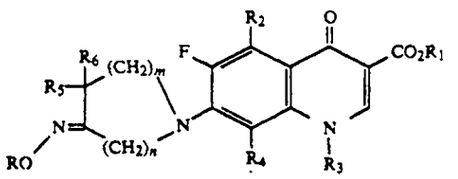
Journal of Medicinal Chemistry, vol. 35, No. 8, Apr. 1992, pp. 1392-1398, C. S. Cooper, et al., "Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluation of Quinolones with Selective Activity Against Gram-Positive Organisms".

Primary Examiner—David B. Springer

Attorney, Agent, or Firm—Oblon, Spivak, McClelland, Maier & Neustadt

[57] ABSTRACT

An oxime derivative of the formula:



(I)

wherein R is a hydrogen atom or a C_{1-5} alkyl group, R_1 is a hydrogen atom, a C_{1-5} alkyl group or a carboxyl-protecting group, R_2 is a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group or an amino group, R_3 is a C_{3-7} cycloalkyl group, R_4 is a hydrogen atom, a halogen atom or a C_{1-4} alkoxy group, each of R_5 and R_6 which may be the same or different, is a hydrogen atom or a C_{1-5} alkyl group, or R_5 and R_6 together represent a C_{2-4} alkylene group which forms together with the adjacent carbon atom a C_{3-5} ring, provided that when R_2 is a hydrogen atom, R_4 is a C_{1-4} alkoxy group, m is an integer of 0 or 1, and n is an integer of from 1 to 3; or its pharmaceutically acceptable salt.

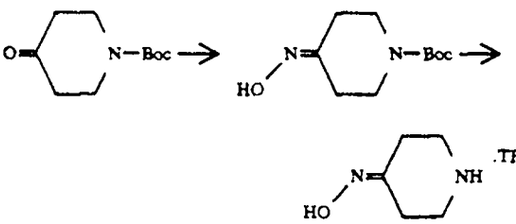
12 Claims, No Drawings

(DMSO-d_6) or deutrated chloroform ($CDCl_3$) solution, and the δ value was shown by ppm. The MS spectrum was measured by a spectrometer of QP1000EX Model (Shimadzu). The melting point was measured by a fine melting point measuring apparatus (manufactured by Yanagimoto) without correction.

REFERENCE EXAMPLE 1

4-hydroxyiminopiperidine trifluoroacetate

The above identified compound can be prepared in accordance with the following formulas.



15.5 g (77.6 mmol) of N-Boc-4-piperidone was refluxed for one hour in methanol in the presence of 7.0 g (100.8 mmol) of hydroxylamine hydrochloride and 14.1 ml (100.8 mmol) of triethylamine. Then, methanol was distilled off, and the residue was thoroughly washed with water in chloroform. The chloroform layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure to give 10.6 g of N-Boc-4-hydroxyiminopiperidine as white powder.

Melting point: 92°-93° C.

MS(M/Z): 114(M^+—Boc), 97(—OH), 85, 69, 56

^{1}H-NMR δ($CDCl_3$): 1.48(9H,s), 2.32-2.37(2H,m), 2.60-2.64(2H,m), 3.50-3.57(4H,m).

Then, 10.6 g (49.5 mmol) of the above N-Boc-4-hydroxyiminopiperidine was gradually added into 80 ml of trifluoroacetic acid under cooling with ice, and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. Trifluoroacetic acid was distilled off, and diethyl ether was added to the residue to give 11.0 g of the desired product as colorless powdery crystals.

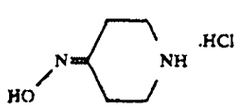
Melting point: 187°-190° C.

MS(M/Z): 114(M^+), 97(M^+—OH), 69.

^{1}H-NMR δ(DMSO-d_6): 2.44-2.48(2H,m), 2.67-2.71(2H,m), 3.12-3.23(4H,m),9.20(2H,s), 10.81(1H,s).

REFERENCE EXAMPLE 2

4-hydroxyiminopiperidine hydrochloride



1.54 g (10.0 mmol) of 4-piperidone hydrochloride monohydrate was refluxed for one hour in 30 ml of methanol in the presence of 0.70 g (10.0 mmol) of hydroxylamine hydrochloride and 0.82 g (10.0 mmol) of sodium acetate. Then, methanol was distilled off, and the precipitate thereby formed was washed with isopropanol, and the mother liquor was distilled under reduced pressure. Diethyl ether was added to the residue thereby obtained for crystallization to give 0.45 g of the desired product as colorless powder.

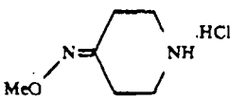
Melting point: 217°-220° C. (Decomposed).

MS(M/Z): 114(M^+), 97(M^+-OH), 85.

^{1}H-NMR δ(DMSO-d_6): 2.46-2.52(2H,m), 2.69-2.73(2H,m), 3.08-3.20(4H,m), 9.45(2H,s), 10.78(1H,s).

REFERENCE EXAMPLE 3

4-methoxyiminopiperidine hydrochloride



1.59 g of the desired product was obtained as colorless powder in the same manner as in Reference Example 2 except that 0.84 g (10.0 mmol) of O-methylhydroxylamine hydrochloride was used.

Melting point: 138°-140° C.

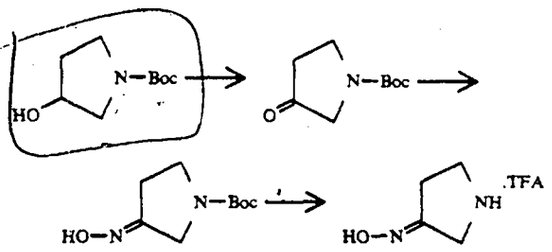
MS(M/Z): 128(M^+), 97(M^+—OMe), 82, 68, 56.

^{1}H-NMR δ($CDCl_3$) 2.69-2.73(2H,m), 2.92-2.97(2H,m), 3.28-3.35(4H,m), 3.85(3H,s), 9.90(2H,s).

REFERENCE EXAMPLE 4

3-hydroxyiminopyrrolidine trifluoroacetate

The above-identified compound was prepared in accordance with the following formulas.



A solution of 5.76 ml of oxalyl chloride in 150 ml of methylene chloride was cooled to −70° C., and a solution of 9.37 ml of DMSO in 36 ml of methylene chloride and a solution of 11.23 g of N-Boc-3-pyrrolidinol in 84 ml of methylene chloride were sequentially added thereto. The mixture was stirred at −70° C. for 15 minutes, and 41.8 ml of triethylamine was added thereto. The mixture was gradually heated to room temperature, and then methylene chloride was distilled off. The obtained precipitate was washed with diethyl ether, and the mother liquor was subjected to silica gel column chromatography with a hexane-diethyl ether-type developer. The eluate was distilled under reduced pressure, and the residue was refluxed for one hour in methanol together with 4.82 g of hydroxylamine hydrochloride and 9.67 ml of triethylamine. Methanol was distilled off, and the precipitate was removed. The mother liquor was washed with water in chloroform. The chloroform layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and then distilled under reduced pressure to give 9.23 g of N-Boc-3-hydroxyiminopyrrolidine.

Melting point: 116° C.

MS(M/Z): 200(M^+), 145, 127, 111, 100, 83, 57.

^{1}H-NMR δ($CDCl_3$): 1.48(9H,s), 2.67-2.72(2H,m), 3.60(2H), 4.14(2H,s), 8.68(1H,s)

Then, 4.6 g of the desired product was obtained as colorless powder in the same manner as in Reference

US 20030139450A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0139450 A1**

Yu et al. (43) **Pub. Date: Jul. 24, 2003**

(54) **SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE ANTIVIRAL AGENTS**

(76) Inventors: **Kuo-Long Yu**, Hamden, CT (US); **Rita Lee Civiello**, Killingworth, CT (US); **Mark R. Krystal**, Westport, CT (US); **Kathleen F. Kadow**, Wallingford, CT (US); **Nicholas A. Meanwell**, East Hampton, CT (US)

Correspondence Address:
STEPHEN B. DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000 (US)

(21) Appl. No.: **10/289,829**

(22) Filed: **Nov. 7, 2002**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 09/354,958, filed on Jul. 16, 1999, now abandoned.

(60) Provisional application No. 60/093,387, filed on Jul. 20, 1998.

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**[7] **A61K 31/454**; C07D 43/14; A61K 31/4192

(52) **U.S. Cl.** **514/322**; 514/394; 546/199; 548/256

(57) **ABSTRACT**

The present invention concerns antiviral compounds, their compositions, and use in the treatment of viral infections. More particularly, the invention provides benzimidazole derivatives for the treatment of respiratory syncytial virus infection.

hydride in tetrahydrofuran to give the title compound in 38% yield:

[0158] IR(KBr, cm^{-1}): 3412, 2929, 2465, 1800, 1615, 1520, 1457.

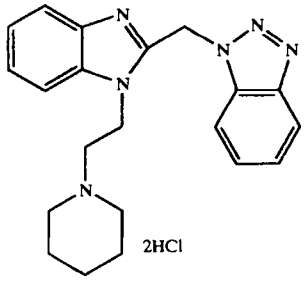
[0159] ^1H NMR (CD_3OD) δ2.13-2.26 (m, 4H), 3.64-3.85 (m, 6H), 5.05-5.11 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.49-7.76 (m, 5H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H).

[0160] MS m/e 347 (MH^+).

EXAMPLE 15

1-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1H-benzotriazole Dihydrochloride

[0161]



[0162] The general coupling procedure was applied using 1-(2-chloroethyl)-piperidine hydrochloride and sodium hydride in tetrahydrofuran to give the title compound in 10% yield:

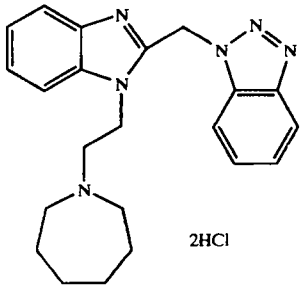
[0163] ^1H NMR (CD_3OD) δ1.95-2.15 (m, 6H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.50-3.80 (m, 4H), 5.10-5.20 (m, 2H), 6.62 (bs, 2H), 7.50-7.76 (m, 5H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H).

[0164] MS m/e 361 (MH^+).

EXAMPLE 16

1-(2-Azepin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1H-benzotriazole Dihydrochloride

[0165]



[0166] The general coupling procedure was applied using 2-(hexamethyleneimino)ethyl chloride hydrochloride and sodium hydride in tetrahydrofuran to give the title compound in 27% yield:

[0167] IR(KBr, cm^{-1}): 3430, 2928, 2472, 1727, 1455, 1362.

[0168] ^1H NMR (CD_3OD) δ1.82 (bs, 4H), 2.04 (bs, 4H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 4H), 5.18-5.23 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.52-7.77 (m, 5H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H).

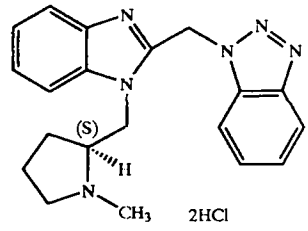
[0169] MS m/e 375 (MH^+).

[0170] Anal. Calcd. for $C22H_{26}N_6.2HCl.H_2O$: C, 56.16; H, 7.23; N, 13.10 Found: C, 56.28; H, 6.86; N, 13.27.

EXAMPLE 17

(S)-1-[1-Methyl-2-pyrrolidin-2-yl-methyl]-1H-benzimidazol-2-ylmethyl]-1H-benzotriazole Dihydrochloride

[0171]



[0172] The required (S)-2-(chloromethyl)-1-methylpyrrolidine hydrochloride was prepared according to the procedure reported by S. D. Kimball et al, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 780-793. The general coupling procedure was applied using sodium hydride as a base in N,N-dimethylformamide to give the title compound as a dihydrochloride salt (17% yield):

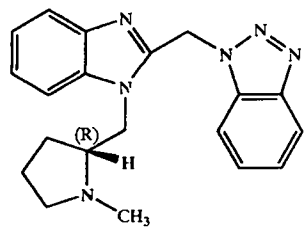
[0173] ^1H NMR (CD_3OD) δ2.00-2.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.56-3.90 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 5.10 (dd, J=9.3, 15.1 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.76 (bs, 2H), 7.52-7.77 (m, 6H), 8.01-8.13 (m, 2H).

[0174] MS m/e 347 (MH^+).

EXAMPLE 18

(R)-1-[1-Methyl-2-pyrrolidin-2-yl-methyl]-1H-benzimidazol-2-ylmethyl]-1H-benzotriazole

[0175]



[0176] The required starting material (R)-2-(chloromethyl)-1-methylpyrrolidine hydrochloride was prepared

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 August 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/068221 A1

D8
417

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/404, C07D 403/12

(21) International Application Number: PCT/US03/02692

(22) International Filing Date: 28 January 2003 (28.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/356,977 14 February 2002 (14.02.2002) US

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P. O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: **KADOW, John, F.**; 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492 (US). **XUE, Qiufen, May**; 75 Barrington Way, Glastonbury, CT 06033 (US). **WANG, Tao**; 1312 Town Brooke, Middletown, CT 06457 (US). **ZHANG, Zhongxing**; 14 Martleshamheath Lane, Madison, CT 06443 (US). **MEANWELL, Nicholas, A.**; 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424 (US).

(74) Agents: **DUBOFF, Samuel** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR. CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/068221 A1

(54) Title: INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC PYRROLIDINE DERIVATIVES

(57) Abstract: This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and method of use. In particular, the invention is concerned with amido piperazine derivatives. These compounds possess unique antiviral

Solvent B: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Compounds purified by preparative HPLC were diluted in MeOH (1.2 mL) and purified using the following methods on a Shimadzu LC-10A automated preparative HPLC system or on a Shimadzu LC-8A automated preparative HPLC system with detector (SPD-10AV UV-VIS) wavelength and solvent systems (A and B) the same as above.

Preparative HPLC Method (i.e., compound purification)

Purification Method: Initial gradient (40% B, 60% A) ramp to final gradient (100% B, 0% A) over 20 minutes, hold for 3 minutes (100% B, 0% A)

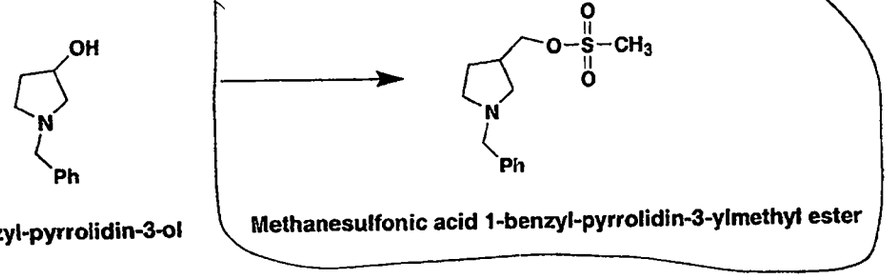
Solvent A: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Solvent B: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Column: YMC C18 S5 20x100 mm column

Detector Wavelength: 220 nm

Intermediate 1
Methanesulfonic acid 1-benzyl-pyrrolidin-3-ylmethyl ester



1-Benzyl-pyrrolidin-3-ol

Methanesulfonic acid 1-benzyl-pyrrolidin-3-ylmethyl ester

US006214832B1

(12) **United States Patent**
Patane et al.

(10) **Patent No.: US 6,214,832 B1**
(45) **Date of Patent: Apr. 10, 2001**

D9 419

(54) **BIS-PIPERIDINYL-PYRIMIDIN-2-ONES AS ALPHA 1A ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS**

(75) Inventors: **Michael A. Patane**, Harleysville; **Mark G. Bock**, Hatfield, both of PA (US)

(73) Assignee: **Merck & Co., Inc.**, Rahway, NJ (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/099,660**

(22) Filed: **Jun. 17, 1998**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/050,126, filed on Jun. 18, 1997.

(51) **Int. Cl.**[7] **C01D 461/14**; C07D 413/14; A61K 31/513; A61K 31/519; A61P 31/08

(52) **U.S. Cl.** **514/258**; 514/259; 514/274; 544/278; 544/280; 544/284; 544/316

(58) **Field of Search** 544/278, 280, 544/284, 316; 514/274, 258, 259

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,661,491	4/1987	Regnier	514/260
4,769,371	9/1988	Atwal	544/58.5
4,847,379	7/1989	Atwal	544/316
4,855,301	8/1989	Atwal et al.	514/269
5,202,330	4/1993	Atwal et al.	514/274
5,574,044	11/1996	Thompson et al.	514/316
5,618,827	4/1997	Oxford	514/326

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 234 830	9/1987	(EP) .
0 236 902	9/1987	(EP) .

(List continued on next page.)

OTHER PUBLICATIONS

W. C. Wong et al., "Design and Synthesis of Dihydropyrimidines as Alpha 1a Adrenoceptor Selective Antagonists", Abstract No. MEDI 064, 215th ACS National Meeting, Dallas, TX (Mar. 29–Apr. 2, 1998).

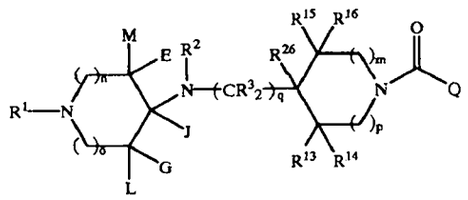
(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mukund J. Shah
Assistant Examiner—Thomas McKenzie
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Catherine D. Fitch; Kenneth R. Walton; Melvin Winokur

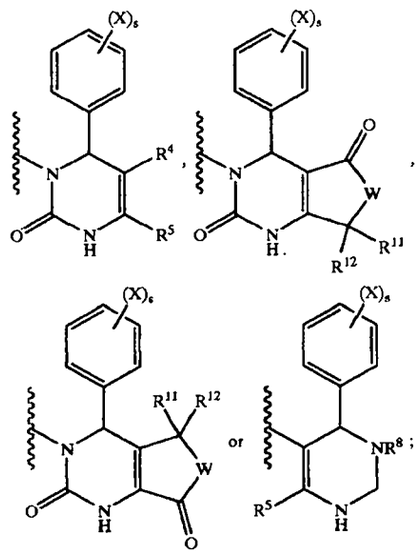
(57) **ABSTRACT**

Pyrimidinone, oxazolidinone, and (alkyl)aryl derivatives, their synthesis, and their use as alpha 1a adrenergic receptor antagonists are disclosed. One application of these compounds is in the treatment of benign prostatic hyperplasia. These compounds are selective in their ability to relax smooth muscle tissue enriched in the alpha 1a receptor subtype without at the same time inducing hypotension. One

Therefore, one utility of the instant compounds is to provide acute relief to males suffering from benign prostatic hyperplasia, by permitting less hindered urine flow. Another utility of the instant compounds is provided by combination with a human 5-alpha reductase inhibitory compound, such that both acute and chronic relief from the effects of benign prostatic hyperplasia are achieved. Among the disclosed derivatives are piperidinyl aminoalkylpiperidinyl pyrimidinones, including those of formula:



wherein Q is



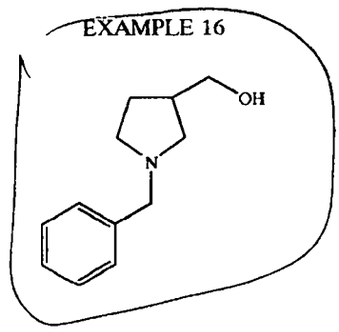
R^1 is selected from unsubstituted, mono- or poly-substituted phenyl wherein the substituents on the phenyl are independently selected from halogen, CF_3, cyano, nitro, $N(R^7)_2$, NR^7COR^{19}, $NR^7CON(R^{19})_2$, $NR^7SO_2R^{19}$, $NR^7SO_2N(R^{19})_2$, OR^6, $(CH_2)_{0-4}CO_2R^7$, $(CH_2)_{0-4}CON(R^7)_2$, or C_{1-4} alkyl; or unsubstituted, mono- or poly-substituted pyridyl, pyrazinyl, thienyl, thiazolyl, furanyl, quinazolinyl or naphthyl wherein the substituents on the pyridyl, pyrazinyl, thienyl, thiazolyl, furanyl, quinazolinyl or naphthyl are independently selected from CF_3, cyano, nitro, amino, $(CH_2)_{0-4}CO_2R^7$, $(CH_2)_{0-4}CON(R^7)_2$, $(CH_2)_{0-4}SO_2N(R^7)_2$, $(CH_2)_{0-4}SO_2R^6$, phenyl, OR^6, halogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-8} cycloalkyl;

m and p are each integers from zero to two, wherein the sum m+p=2; n and o are each integers from zero to two, wherein the sum n+o=2; q is an integer of from zero to three, provided that when q is zero, R^{26} is hydrogen; s is an integer of from zero to four; and

E, G, J, L, M, W, X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19} and R^{26} are defined herein.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{34}N_4O_1 \cdot 0.05\ CHCl_3 + 0.60\ H_2O$: C=74.01, H=7.54, N=11.89. Found: C=74.06, H=7.51, N=11.57. MS (FAB) 455 (M+1)

EXAMPLE 16

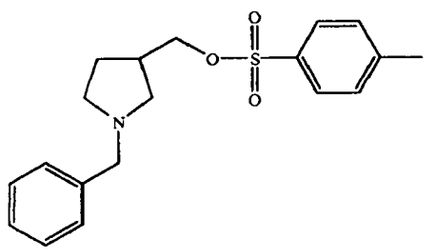


N-1-Benzyl-3-hydroxymethyl pyrrolidine (25)

A solution of Methyl 1-benzyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (24) (10.0 g, 42.8 mmol) in 175 ml of dichloromethane was added dropwise to a cooled solution of 1.5 M DIBAL-H (143 mL, 214 mmol) at −78° C. After stirring at room temperature for 48 hours the solution was cooled to 0° C. and added 25 mL methanol dropwise. The solution was added 250 mL saturated aqueous Rochelle salts and extracted with chloroform. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents removed in vacuo to give the crude alcohol. The crude product was purified by chromatography on silica gel (7% MeOH/$CHCl_3$) to afford the title compound.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.33–7.24 (m, 5H), 3.70–3.66 (m, 1H), 3.59–3.48 (m, 4H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.66–2.63 (d, 1H), 2.51–2.47 (t, 1H), 2.34–2.28 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.75–1.67 (m, 1H).

EXAMPLE 17

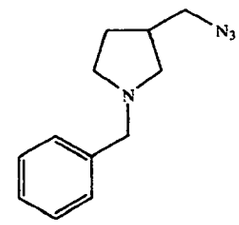


Toluene-4-sulfonic acid 1-benzyl-pyrrolidin-3-methyl ester (26)

To a cooled (0° C.) solution of 25 (1.0 g, 5.2 mmol) in 100 ml of chloroform was added para-toluenesulfonic anhydride (2.5 g, 7.8 mmol), and triethylamine (2.1 ml, 15 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours. The solution was subsequently washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent removed in vacuo. The crude material was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.78–7.76 (d, 2H), 7.33–7.23 (m, 7H), 3.94–3.92 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.58–2.43 (m, 6H), 2.27–2.24 (m, 1H), 1.97–1.88 (m, 1H),

EXAMPLE 18

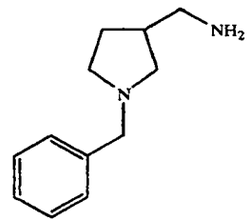


N-1-Benzyl-3-azidomethyl pyrrolidine (27)

A solution of 26 (1.26 g, 3.64 mmol) and sodium azide (0.474 g, 7.29 mmol) in 100 ml of DMF was heated to 70° C. for 24 hours. After cooling to room temperature the solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between chloroform and water. The organics were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed in vacuo to afford the azide.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.34–7.22 (m, 5H), 3.60–3.59 (d, 2H), 3.28–3.26 (m, 2H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.57–2.54 (t, 1H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.04–1.98 (m, 1H), 1.51–1.45 (m, 1H).

EXAMPLE 19

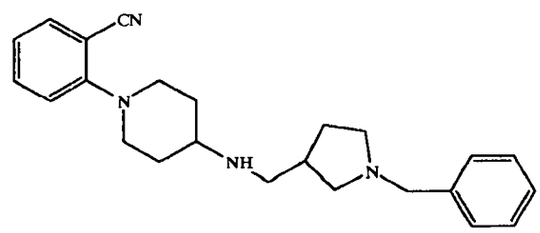


N-1-Benzyl-3-aminomethyl pyrrolidine (28)

A solution of 27 (0.71 g, 3.2 mmol), triphenylphosphine (1.7 g, 6.5 mmol), THF (50 mL), and water (5 mL) was heated to reflux for 24 hours. After cooling to room temperature the solvent was removed in vacuo and the residue purified by chromatography on silica gel (90:9:1 $CHCl_3$:MeOH:NH_4OH) to afford the amine.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.33–7.22 (m, 5H), 3.60–3.58 (d, 2H), 2.76–2.72 (m, 1H), 2.60–2.58 (m, 3H), 2.52–2.47 (m, 1H), 2.24–2.17 (m, 2H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.48–1.42 (m, 1H), 1.12 (br s, 2H).

EXAMPLE 20



Compound (29)

The title compound was prepared from 28 and 3 using the procedure described for the preparation of 4.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.54–7.52 (d, 1H),

D10
421

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/495, 31/535, C07D 401/14, 403/12, 413/06 — A1

(11) International Publication Number: **WO 98/42342**

(43) International Publication Date: 1 October 1998 (01.10.98)

(21) International Application Number: PCT/US98/05486

(22) International Filing Date: 20 March 1998 (20.03.98)

(30) Priority Data:

60/041,543	24 March 1997 (24.03.97)	US
60/047,561	22 May 1997 (22.05.97)	US
9716872.8	8 August 1997 (08.08.97)	GB
9800214.0	6 January 1998 (06.01.98)	GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ISAACS, Richard, C., A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). NAYLOR-OLSEN, Adel, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). DORSEY, Bruce, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). NEWTON, Christina, L. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US).

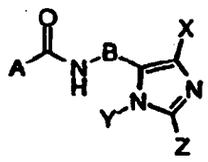
(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

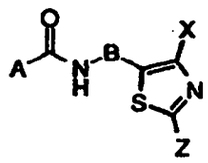
With international search report.

Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

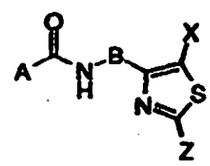
(54) Title: THROMBIN INHIBITORS



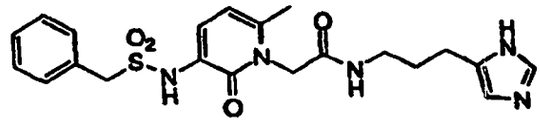
(I)



(II)



(III)



(IV)

(57) Abstract

A compound which inhibits human thrombin and has structure (I) or (II) or (III) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein compounds such as (IV) are useful for inhibiting formation of blood platelet aggregates in blood in a mammal.

DT 422

Step A: 3-Hydroxy-N-t-butoxycarbonylpiperidine

Di-t-butyldicarbonate (21 g, 96 mmol) was added to a mixture of 3-hyroxypiperidine hydrochloride (12 g, 87 mmol) and triethylamine (24.5 ml, 176 mmol) in methylene chloride (500 ml) at 0°C. After stirring for 2 h, the reaction mixture was washed well with water and dried ($MgSO_4$). Concentration gave the title compound. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.46 (s, 9 H), 1.60-1.89 (m, 4 H), 3.04-3.16 (m, 2 H), 3.52 (br s, 1 H), 3.73 (m, 2 H).

Step B: 3-Methanesulfonyloxy-N-t-butoxycarbonylpiperidine

Methanesulfonic anhydride (996 mg, 5.72 mmol) was added to a mixture of 3-hydroxy-N-t-butoxycarbonylpiperidine (959 mg, 4.76 mmol) and triethylamine (0.86 ml, 6.19 mmol) in methylene chloride (30 ml) at 0°C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was washed with staurated NaHCO3 and dried (Na_2SO_4). Concentration gave the title compound. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.46 (s, 9 H), 1.77-2.17 (m, 4 H), 3.05 (s, 3 H), 3.14-3.49 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 4.72 (br s, 1 H).

Step C: 3-Azido-N-t-butoxycarbonylpiperidine

Lithium azide (1.35 g, 27.6 mmol) was added to a solution of 3-methanesulfonyloxy-N-t-butoxycarbonylpiperidine (1.54 g, 5.51 mmol) in DMF (20 ml) and the resulting mixture heated at 60°C for 48 h. Removal of the solvent *in vacuo* and chromatographic purification (3:1 hexane / ethyl acetate) of the residue afforded the title compound. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.46 (s, 9 H), 1.75 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 3.13 (br s, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H).

Step D: 3-Amino-N-t-butoxycarbonylpiperidine

A solution of 3-azido-N-t-butoxycarbonylpiperidine (850 mg) in ethyl acetate (50 ml) was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (550 mg) at atmospheric pressure for 2.5 h. The reaction mixture was then filtered through Celite and the filtrate concentrated *in vacuo* to give the title compound. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.46 (s, 9 H), 1.66-2.05 (m, 4 H), 2.57 (br s, 1 H), 2.78 (m, 4 H), 3.80 (br d, 2 H).

US005817651A

United States Patent [19]

D'Ambra et al.

[11] Patent Number: 5,817,651

[45] Date of Patent: Oct. 6, 1998

D11
423

[54] **3-ARYLCARBONYL-1-(C-ATTACHED-N-HETERYL)-1H-INDOLES**

[75] Inventors: **Thomas Edward D'Ambra**, North Greenbush; **Edward Richard Bacon**; **Malcolm Rice Bell**, both of East Greenbush; **Philip Michael Carabateas**, Schodack; **Michael Allen Eissenstat**, West Sand Lake; **Virendra Kumar**, Colonie; **John Peter Mallamo**, Kinderhook; **Susan Jean Ward**, East Greenbush, all of N.Y.

[73] Assignee: **Sanofi**, Paris, France

[21] Appl. No.: **783,161**

[22] Filed: **Jan. 14, 1997**

Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 213,777, Mar. 16, 1994, Pat. No. 5,607,933, which is a division of Ser. No. 807,032, Sep. 26, 1991, Pat. No. 5,234,737, which is a division of Ser. No. 484,759, Feb. 26, 1990, Pat. No. 5,068,234.

[51] **Int. Cl.**[6] **A01N 43/00**; C07D 267/02; C07D 413/00; C07D 401/00

[52] **U.S. Cl.** **514/210**; 540/544; 544/143; 546/201; 548/491

[58] **Field of Search** 514/414, 210, 514/211, 212, 323, 253, 235.2; 540/544, 602; 544/143, 405; 546/201, 277.4; 548/491

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,489,770	1/1970	Herbst	260/326.15
3,946,029	3/1976	Descamps et al.	260/296
4,581,354	4/1986	Bell	514/210
4,634,776	1/1987	Bell	548/493
4,973,587	11/1990	Ward et al.	514/235.2

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0171037	12/1986	European Pat. Off.	209/12

OTHER PUBLICATIONS

Inion et al., Europ. J. of Med. Chem., 10(3), 276–285 (1975).

Tambute, Acad. Sci. Comp. Rend., Ser. C 278(20), 1239–1242 (1974).

Dalla Croce, Chem. Abst., 80, 95655f (1974).

Bosch et al., Tetrahedron, 40(8), 1419–24 (1984).

Bosch et al., J. Org. Chem., 48(25), 4836–41 (1983).

Bennasar et al., Tetrahedron, 42(2), 637–647 (1986).

Vartangan et al., Ann. Khim. Zh., 38(5), 308–313 (1985).

Chem. Abst. 105, 114874c (1985).

Nilsson et al., Acta. Chem. Scand., Ser. B, B39(7), 531–537 (1985).

Sasakura et al., Syn. Comm. 18(3), 265–273 (1988).

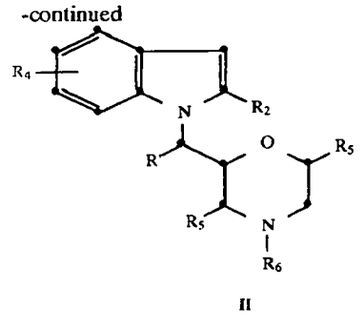
Primary Examiner—Johann Richter
Assistant Examiner—Joseph Murray
Attorney, Agent, or Firm—Mary P. Bauman; Michael D. Alexander

[57] **ABSTRACT**

2-R_2—R_4-substituted-3-R_3—CO-1-[(C-attached-N-heteryl)-(Alk)$_n$]-1H-indoles useful as analgesic, anti-rheumatic, anti-inflammatory or anti-glaucoma agents.

11 Claims, No Drawings

-continued

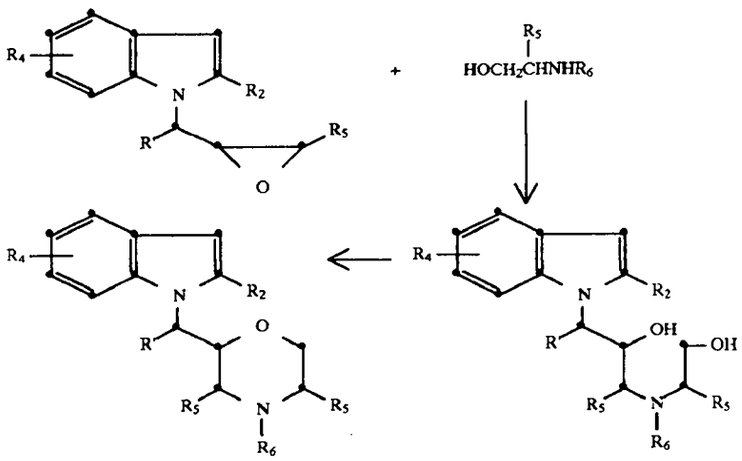


II

where R_2 and R_4 have the meanings given above and R', R_5 and R_6 are each hydrogen or lower-alkyl.

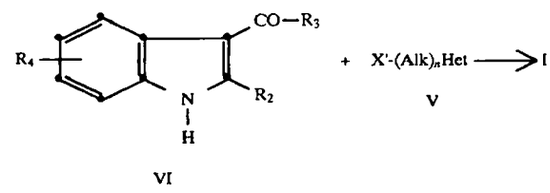
As indicated by the reaction sequence, this method affords a means of preparing compounds of Formula II where Het is 2-morpholinyl with a lower-alkyl group in either or both of the 3- and 6-positions.

A method for the preparation of compounds of Formula II where Het is 2-morpholinyl with a lower-alkyl group in either or both of the 3- and 5-positions involves reaction of a 2-R_2—R_4-1-(3-R_5-2,3-epoxy-1-propyl)-1H-indole prepared as described above with a 2-(N-R_6)-2-R_5-ethanolamine and reaction of the resulting 2-R_2—R_4-substituted-1-{2-hydroxy-3-[N-(2-hydroxy-1-R_5-ethylamino)-3-R_5-3-N-R_6]propyl}-1H-indole with a di-lower-alkyl azodicarboxylate in the presence of triphenylphosphine or a tri-lower-alkylphosphine to produce the desired product of Formula II. The cyclization reaction is carried out in an organic solvent inert under the conditions of the reaction, for example MDC, EDC or THF, and is usually exothermic and requires cooling with an external ice bath. The method is illustrated by the reaction sequence:



where R', R_2, R_4, R_5 and R_6 have the meanings given above.

Another approach to the preparation of the final products of Formula I comprises reaction of a 2-R_2—R_4-substituted-3-arylcarbonylindole of Formula VI with an appropriate C-attached-[X'-(Alk)$_n$]-N-heterocycle of Formula V using the same conditions described above for the first described method for preparation of the compounds of Formula II. The



VI V

where R_2, R_3, R_4, Alk, Het and n have the meanings given above for Formula I, and X' is halogen or toluenesulfonyloxy (tosyloxy).

Under the conditions of the above-described reaction, the halo or tosyloxy (Alk)$_n$-N-heterocycle sometimes undergoes rearrangement resulting in either ring expansion or ring contraction of the heterocyclic ring. In such cases, the product isolated may consist entirely of the rearranged product or a mixture of the latter and the expected unrearranged product thus necessitating separation of the products by conventional purification procedures such as fractional crystallization or chromatography. For example, we have found that use of 1-methyl-2-chloromethylpiperidine as the alkylating agent results in the formation of compounds where the piperidinylmethyl group undergoes ring expansion to the 1-methyl-3-azepinyl group. On the other hand, in our experience, use of either 1-methyl-3-tosyloxypiperidine or 1-ethyl-3-chloropiperidine as the alkylating agents produces, as the principal products, the compounds where the piperidine ring has undergone ring contraction to the 1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl and the 1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl groups, respectively.

Another method for preparing the final products of Formula I comprises reacting a 2-R_2—R_4-substituted-3-R_3-arylcarbonyl-1-lower-alkylsulfonyl- or 1-arylsulfonyl-1H-indole of Formula VII with a hydroxy-(Alk)$_n$-N-heterocycle of Formula VIII in the presence of a strong base, for example sodium or potassium hydride or potassium or cesium carbonate in an anhydrous, organic solvent inert under the conditions of the reaction, for example toluene, dioxane, acetonitrile, THF, DMF or DMSO, at temperatures from ambient up to the boiling point of the solvent, in accordance

425
D12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06276 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 409/12, 401/12, 413/12, 213/82, 405/12, 407/12, 409/14, 417/12, A61K 31/44 // (C07D 409/12, 333:00, 213:00) (C07D 405/12, 303:00, 231:00)

(21) International Application Number: PCT/US01/16519

(22) International Filing Date: 9 July 2001 (09.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/217,965	13 July 2000 (13.07.2000)	US
60/241,614	19 October 2000 (19.10.2000)	US
60/292,988	23 May 2001 (23.05.2001)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **EVERS, Britta** [DE/DE]; Essener Strasse 93, 22419 Hamburg (DE). **JESUDASON, Cynthia, Darshini** [US/US]; 1090 Fleetwood Drive, Indianapolis, IN 46228 (US). **KARANJAWALA, Rushad, Eruch** [US/US]; 9732 Autumn Way, Zionsville, IN 46077 (US). **REMICK, David, Michael** [US/US]; 12261 Quarry Court, Fishers, IN 46038 (US). **RUEHTER, Gerd** [DE/DE]; Essener Strasse 93, 22419 Hamburg (DE). **SALL, Daniel, Jon** [US/US]; 3601 Ostrom Court, Greenwood, IN 46143 (US). **SCHOTTEN, Theo** [DE/DE]; Essener Strasse 93, 22419 Hamburg (DE). **SIEGEL, Miles, Goodman** [US/US]; 1708 West 74th Place, Indianapolis, IN 46260 (US). **STENZEL, Wolfgang** [DE/DE]; Essener Strasse 93, 22419 Hamburg (DE). **STUCKY, Russell, Dean** [US/US]; 6045 Barth Avenue, Indianapolis, IN 46227 (US). **WERNER, John, Arnold** [US/US]; 806 Chapelwood Boulevard, Indianapolis, IN 46214 (US).

(74) Agents: **VOY, Gilbert, T.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

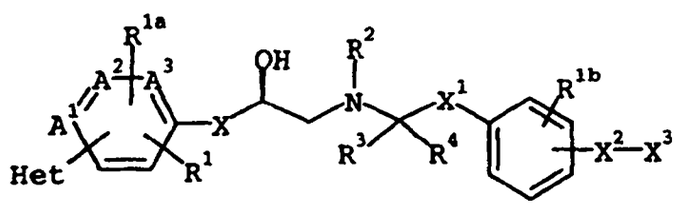
Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BETA3 ADRENERGIC AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a β_3 adrenergic receptor agonist of formula (I) or a pharmaceutical salt thereof; which is capable of increasing lipolysis and energy expenditure in cells and, therefore, is useful for treating Type II diabetes and/or obesity. The compound can also be used to lower triglyceride levels and cholesterol levels or raise high density lipoprotein levels or to decrease gut motility. In addition, the compound can be used to reduced neurogenic inflammation or as an antidepressant agent.

WO 02/06276 A1

A solution of 3-dimethylamino-2-(2-methoxyphenyl)propenal (4.68 g, 22.8 mmol) and hydrazine hydrate (6.7 ml) in ethanol (100 ml) is heated at reflux for 30 minutes. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is chromatographed (silica gel, dichloromethane/ethanol 95:5) to give 2.69 g of 4-(2-methoxyphenyl)pyrazole (68%).

To a solution of 4-(2-methoxyphenyl)pyrazole (300 mg, 1.72 mmol) in dichloromethane (13 ml) is added a 1M solution of boron tribromide (3.8 ml) in dichloromethane. The mixture is stirred at room temperature over night then concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed (silica gel, dichloromethane/ethanol 9:1) to give 270 mg of 2-(pyrazol-4-yl)phenol (98%).

2-(Pyrazol-4-yl)phenol and (2S)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate are reacted as described for the preparation of Epoxide 1 to give 180 mg of the title epoxide (50%).

Epoxides 3-5, 9-18, 21, 27-29, 32, 38-41, 43, 46, 71 and 72

2-(Thien-2-yl)phenol (*J. Heterocycl. Chem.*, 22(6):1667-9, 1985); 2-(thiazol-2-yl)phenol (Arnold, *et al.*, WO 94/22846); 2-(5-isoxazolyl)phenol; 2-(pyrrolidin-2-on-1-yl)phenol (Tetrahedron, 26(17):4207-4212, 1970); 2-morpholinophenol; 2-piperidinophenol; 1-(2-hydroxyphenyl)piperazine; 2-(2-hydroxyphenyl)benzoxazole; 2-(2-hydroxyphenyl)benzothiazole; 2-(4,4-dimethyl-2-oxazolin-2-yl)phenol (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(18):2173-76, 1996); 2-(1-pyrrolidino)phenol; 2-(pyrrol-1-yl)phenol (*J. Het. Chem.*, 8:283-287, 1971); 2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenol (WO 94/22846); 2-(isoxazol-3-yl)phenol (*J. Het. Chem.*, 8:283-287, 1971); 2-(isothiazol-5-yl)phenol (*J. Chem. Res. (S), 349, 1988; J. Chem. Res. (S), 163, 1992*); 2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenol (WO 94/22846); 2-(1,2,3-thiadiazol-4-

D13
427

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/50091 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07H 17/08, A61K 31/70

(21) International Application Number: PCT/GB01/05665

(22) International Filing Date:
20 December 2001 (20.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0031309.8	21 December 2000 (21.12.2000)	GB
0126277.3	1 November 2001 (01.11.2001)	GB
0126276.5	1 November 2001 (01.11.2001)	GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

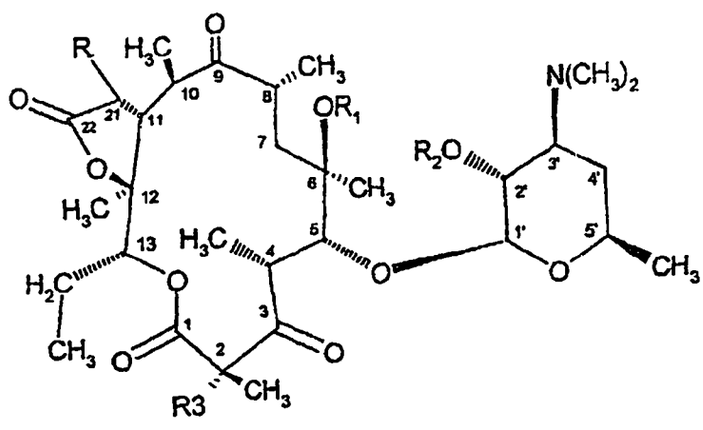
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ANDREOTTI, Daniele** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **ARISTA, Luca** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **BIONDI, Stefano** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **CARDULLO, Francesca** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **DAMIANI, Frederica** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **LOCIURO, Sergio** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **MARCHIORO, Carla** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **MERLO, Giancarlo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **MINGARDI, Anna** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **NICCOLAI, Daniela** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **PAIO, Alfredo** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **PIGA, Elisabetta** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **POZZAN, Alfonso** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **SERI, Catia** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **TARSI, Luca** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT). **TERRENI, Silvia** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37100 Verona (IT). **TIBASCO, Jessica** [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming, 2, I-37100 Verona (IT).

(74) Agents: **DOLTON, Peter, I.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

[Continued on next page]

(54) Title: MACROLIDE ANTIBIOTICS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 11,12 γ lactone ketolides of formula (I) wherein R, R^1, R^2, R^3 are as defined herein

WO 02/50091 A1

(30mL) dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (eluting with: cyclohexane\EtOAc 3\2) to afford the title compound (1.5g).
m\z ($[MH]^+$) = 233.

Intermediate 74
(Quinoxalin-2-yl-oxy)acetic acid
To a solution of intermediate **73** (0.300g) in THF (10mL) a 3N NaOH aqueous solution (10mL) was added. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 1h, then after evaporation of the solvent, a 1N HCl aqueous solution was added until pH=1. The aqueous solution was extracted with DCM (3x20mL), the organic phase was washed with brine (10mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.230g).
m\z ($[MH]^+$) = 205

Intermediate 75
3-[4-(3,5-Difluorophenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propionaldehyde
To a solution of 4-(3,5-difluoro-phenyl)-1*H*-pyrazole (0.050g) in anhydrous acetonitrile (2mL), acrylaldehyde (0.050mL) was added portionwise. The resulting solution was stirred at 55°C for 16h and then the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (0.52g).
m\z ($[MH]^+$) = 237

Intermediate 76
3-[4-(4-Chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1*H*-imidazol-1-yl]propionaldehyde
To a solution of 4-(4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-1*H*-imidazole (0.030g) in anhydrous acetonitrile (3mL), acrylaldehyde (0.069mL) was added portionwise. The resulting solution was stirred at 50°C for 24h and then the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (0.036g).
m\z ($[MH]^+$) = 263

Intermediate 77
3-[4-(4-Nitrophenyl)-1*H*-imidazol-1-yl]propionaldehyde
To a solution of 4-(4-nitro-phenyl)1*H*-imidazole (0.100g) in anhydrous acetonitrile (12mL), acrylaldehyde (0.450mL) was added portionwise. The resulting solution was stirred at 50°C for 5 days. Solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (0.120g).
m\z ($[MH]^+$) = 246

Intermediate 78
3-(4-Pyridin-4-yl-imidazol-1-yl)-propionaldehyde

D14
429

United States Patent [19]

Bailey et al.

[11] **Patent Number: 4,888,352**

[45] **Date of Patent: Dec. 19, 1989**

[54] **3,4, OR 5-ARYL-1H-PYRAZOLE-1-ALKANAMIDES AS ANTIARRHYTHMIC AGENTS, COMPOSITIONS AND USE**

[75] Inventors: **Denis M. Bailey**, East Greenbush; **Virendra Kumar**, Colonie, both of N.Y.

[73] Assignee: **Sterling Drug Inc.**, New York, N.Y.

[21] Appl. No.: **327,212**

[22] Filed: **Mar. 22, 1989**

[51] **Int. Cl.**[4] **A61K 31/415**; C07D 231/12

[52] **U.S. Cl.** **514/406**; 514/212; 514/326; 540/603; 546/211; 548/374; 548/378

[58] **Field of Search** 540/603; 546/211; 548/374, 378; 514/212, 326, 406

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,072,498 2/1978 Moon et al. 71/92

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

299407 1/1989 .

Primary Examiner—Robert W. Ramsuer
Attorney, Agent, or Firm—Philip E. Hansen

[57] **ABSTRACT**

N-[(disubstituted amino)alkyl]-3,4 or 5-aryl-1H-pyrazole-1-acetamides, useful for treating cardiac arrhythmias in mammals, are prepared by reacting a lower-alkyl ester of pyrazole-1-acetic acid with an appropriate diamine.

11 Claims, No Drawings

solvent, or can be obtained by concentration of the solution. Although medicinally acceptable salts of the basic compounds are preferred, all acid-addition salts are within the scope of the present invention. All acid-addition salts are useful as sources of the free base form even if the particular salt per se is desired only as an intermediate product, as, for example, when the salts is formed only for purposes of purification or identification, or when it is used as an intermediate in preparing a medicinally acceptable salt by ion exchange procedures.

The structures of the compounds of the invention were established by the mode of synthesis, by elemental analysis, and by infrared, ultraviolet, nuclear magnetic resonance, and mass spectroscopy. The course of the reactions and the identity and homogeneity of the products were assessed by thin layer chromatography (TLC) or gas-liquid chromatography (GLC). The starting materials are either commercially available or may be prepared by procedures well known in the art.

In the following procedures melting points are given in degrees C and are uncorrected. The abbreviation THF stands for tetrahydrofuran, DMF stands for N,N-dimethylformamide and Ac stands for the acetyl residue, CH_3CO.

EXAMPLE 1

4-Phenyl-1H-Pyrazole

Vilsmeier reagent was prepared by adding 84 mL (0.9 mol) of phosphous oxychloride to 81g (1.1 mol) of DMF with cooling. The reagent was stirred 5 min. and 40.8 g (0.3 mol) of phenylacetic acid in 150 mL of DMF was added dropwise. The mixture was heated at 70° C. for 18 hr, poured onto ice, made basic with 35% aqueous NaOH, filtered free of a solid by-product, and extracted into methylene chloride. The methylene chloride solution was dried over magnesium sulfate and stripped. The residue of 2-phenyl-3-(dimethylamino)acrolein was dissolved in about 350 mL of ethanol and 0.75 mol of hydrazine hydrate was added. The mixture was stirred at room temperature 18 hr and the solid product was filtered off. It was recrystallized from ethanol to yield 35g of 4-phenyl-1H-pyrazole.

By a substantially similar process it is comtemplated that 4-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole, 4-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole, 4-(3-methylphenyl)-1H-pyrazole, and 4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazole may be made from the corresponding acroleins and hydrazine.

EXAMPLE 2

Ethyl 3-Phenyl-1H-Pyrazole-1-Acetate and Ethyl 5-Phenyl-1H-PYRAZOLEACETATE

A. To a slurry of 8g (0.2 mol) of sodium hydride in 100 mL of DMF at room temperature was added 23g (0.16 mol) of 3-phenylpyrazole. The mixture was stirred 1 hr and 17.8 mL (0.16 mol) of ethyl bromoacetate was added. The reaction was heated at about 100° C. for 2 hr, cooled, poured into water, extracted into methylene chloride, dried over magnesium sulfate and stripped. The resulting oil was chromatographed on silica gel HPLC using 25% ethyl acetate in hexane. The first, and major, component to elute was the 3-isomer. It was recrystallized from ether-hexane to yield 6.0g of ethyl 3-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate having an R_f of 0.66 on silica gel in 1:1 ethylacetate-hexane. The third component to elute from the HPLC separation was a minor fraction containing the 5-isomer. Upon stripping the solvent one obtained 1.0g of ethyl 5-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate as an oil having an R_f of 0.51 on silica gel in 1:1 ethyl acetate-hexane.

Alternatively 1.18g (0.01 mol) of ethyl hydrazinoacetate hydrochloride and 1.76g (0.01 mol) of 3-ethoxy-1-phenyl-2-propene-1-one were combined with excess of triethylamine and the reaction was heated 20 min. at 100° C. The reaction was cooled, poured into water and extracted into ether. TLC of the ether solution on silica gel with 1:1 ethyl acetate-hexane showed similar distribution of ethyl 3-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate and ethyl 5-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate to that found in example 2A.

EXAMPLE 3

Ethyl 4-Phenyl-1H-Pyrazole-1-Acetate

To a slurry of 3.0g (0.075 mol) of sodium hydride in 30 mL of DMF at room temperature was added 10g (0.069 mol) of 4-phenyl-1H-pyrazole of example 1. The mixture was stirred 1 hr and 7.8 mL (0.07 mol) of ethyl bromoacetate was added with cooling. The reaction was stirred 3 hr at room temperature, briefly at 100° C. and was poured onto ice. The product was filtered off, rinsed with water, dried, and washed with hexane to yield 14.0g of ethyl 4-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate.

EXAMPLE 4

N-[3-(Diethylamino)Propyl]-4-Phenyl-1H-Pyrazole-1-Acetamide

A solution of 13.5g (0.059 mol) of ethyl 4-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate of example 3 and 12.6 mL (0.08 mol) of 3-(diethylamino)propanamine in 130 mL of DMF was stirred at 100° C. for 4hr. The reaction was poured into water, extracted into methlene chloride, and stripped. The residue was triturated in ether and the resulting solid was recrystallized from ether-hexane to yield 3.70g of product, mp 55°–57° C.

EXAMPLE 5

N-[3-(Diethylamino)Propyl]-5-Phenyl-1H-Pyrazole-1-Acetamide Hydrochloride

By procedure analogous to that of example 4, but omitting the DMF solvent, the free base of N-[3-(diethylamino)propyl]-5-phenyl-1H-pyrazole-1-acetamide hydrochloride was prepared from 1.0g 4.3 mmol) of ethyl 5-phenyl-1H-pyrazole-1-acetate and 3-(diethylamino)propanamine. The hydrochloride salt was prepared by dissolving the free base (an oil) in ethanol, adding a solution of hydrogen chloride in anhydrous ether, and recrystallizing the resulting solid from ethanol-ether. Upon drying, the white, crystalline product collapsed to a brownish, amorphous solid.

EXAMPLE 6

3-(3-Chlorophenyl)-N-[6-Dimethylamino)Hexyl]-1H-Pyrazole-1-Acetamide

By a procedure substantially similar to that of example 4, it is contemplated that 3-(3-chlorophenyl)-N-[6-(dimethylamino)hexyl]-1H-pyrazole-1-acetamide may be synthesized from ethyl 3-(3-chlorophenyl-1H-pyrazole-1-acetate and 6-(dimethylamino)hexanamine.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.

ASUNTO	Radicación	06 047181A
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	17927
	Folios	035

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR2004/002968
Fecha de Presentación Internal. 22-11-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 152 a 392 20/Abril/2010

Reivindicaciones: Folios: 393 a 403 20/Abril/2010

Prioridad: Folio 2 (FR03 13775 del 25 de Noviembre de 2003).

Objeto de la invención

Título original : Derivados de pirazol.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: compuestos derivados de pirazol.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad proporcionar compuestos ligandos de los receptores nicotínicos α7, para el tratamiento de problemas o enfermedades psiquiátricas o neurológicas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirazol, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): **A61K31/41, A61K31/435.**

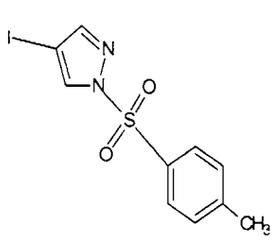
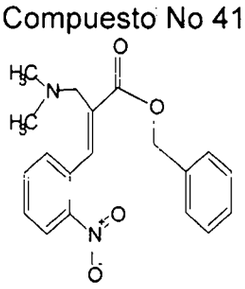
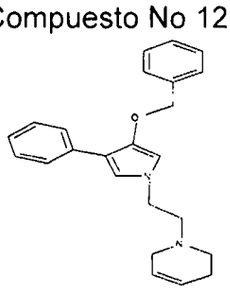
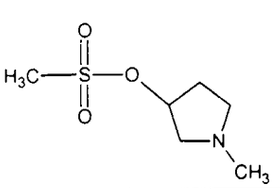
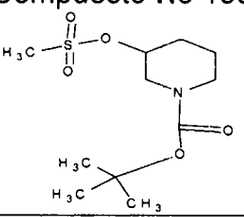
Unidad de invención *(artículo 25 D 486)*

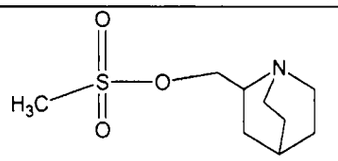
Los compuestos intermediarios reivindicados no comparten una estructura química común que a la vista del estado de la técnica se pueda catalogar distintiva desde el punto de vista estructural y esencial. Lo anterior, debido a que no hay un elemento común distintivo, porque los grupos sulfonilo, sulfinilo se encuentran previstos en el estado de la técnica y éste no puede ser el concepto común inventivo a toda la serie de intermediarios reivindicados.

En virtud del Art 25 D486, la reivindicación 1 carece de unidad de invención a posteriori debido a que después de realizar una búsqueda se encuentran compuestos cuyo núcleo estructural corresponde por ejemplo a un anillo de pirazol, un anillo de pirrolidina y un anillo de piperidina enlazados a grupos sulfonilo y sulfinilo que son conocidos de forma independiente a la luz de los documentos D2, D3 y D10 respectivamente. Por lo tanto los compuestos reclamados no comparten entre si características estructurales en común que conformen un concepto común inventivo.

En consecuencia se distinguen los siguientes grupos inventivos, a saber:

1. Compuestos cuyo núcleo es el pirazol: compuestos de números 1-11, 13-40,42-47, 49-53,55-60,62-65, 67-70, 72-119, 121, 123-124,127 129,130, 133-135, 137-138, 140-141, 144-169, 171-208.
2. Compuestos cuyo núcleo es el ácido metacrílico: compuestos de números 41,48, 54, 61, 66, 71.
3. Compuestos cuyo núcleo es el pirrol: compuesto de número 12.
4. Compuestos cuyo núcleo es la pirrolidina: compuestos de números 120, 122, 125-126, 128, 131-132,136.
5. Compuestos cuyo núcleo es la piperidina: compuestos de números 139, 142, 143,
6. Compuestos cuyo núcleo es un azabiciclo: compuesto de número 170

Grupo inventivo 1 (núcleo pirazoll) Compuesto No 87 	Grupo inventivo 2 (núcleo el ácido metacrílico) Compuesto No 41 	Grupo inventivo 3 (núcleo pirrol) Compuesto No 12 
Grupo inventivo 4 (núcleo pirrolidina) Compuesto No 120 	Grupo inventivo 5 (núcleo piperidina) Compuesto No 139 	Grupo inventivo 6 (núcleo azabiciclo) Compuesto No 170

Sin prejuicio de otros que el solicitante pueda determinar o encontrar.

Por lo anterior, esta Superintendencia sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias o limitar la solicitud a una sola invención eliminando de ella las otras invenciones.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 25-11-2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación.
D1	Ibrahim El. Heterocyclic Chem., 16, 849 pp. 849-853	Study of Some Reactions of Ethyl 4-Phenyl-3-benzoyl-2-pyrazoline-5-carboxylate	1979
D2	Wolfgang Holzer,J. Heterocyclic Chem., 32, 189 pp. 189-194	Synthesis and ^{13}C NMR Study of Some *N*-Substituted 4-Iodo- and 3,4-Diidopyrazoles	1995
D3	US6599904	Sulphonamide derivatives, process for their preparation, and their use as medicaments	29-07-2003
D4	US5786441	Polymers, elastomeric compounds and products thereof, derived from novel amine compounds containing side-chain organolithium moieties	28-07-1998
D5	US2001/0007873	2-amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines	12-07-2001
D6	US5276041	Oxime derivatives	04-01-1994
D7	US2003/0139450	Substituted benzimidazole antiviral agents	24-07-2003
D8	WO03/068221	Indole, azaindole and related heterocyclic pyrrolidine derivatives	21-08-2003
D9	US6214832	Bis-piperidinyl-pyrimidin-2-ones as alpha 1a adrenergic receptor antagonists	10-04-2001
D10	WO98/42342	Thrombin inhibitors	01-10-1998
D11	US5817651	3-arylcarbonyl-1-(C-attached-N-heteryl)-1H-indoles	06-10-1998
D12	WO02/06276	Beta 3 adrenérgic agonist	24-01-2002.

D13	WO02/50091	Macrolide antibiotics	27-06-2002
D14	US4888532	3,4, or 5-aryl-1H-pyrazole-1-alkanamides as antiarrhythmic agents, compositions and use	19-12-1989.

D1 (Folio 405) divulga reacciones de Etil-4-Fenil--3-benzoil-2-pirazolina-5-carboxilato
D2 (Folio 406) divulga la síntesis de 4-yodo N-sustituidos y 3,4-diiodopirazoles.
D3 (Folios 407-408) divulga compuestos derivados de sulfonamida y sus procesos de preparación
D4 (Folios 409-410) divulga polímeros y compuestos elastoméricos , derivados de compuestos de aminas .
D5 (Folios 411-412) divulga compuestos 2-amino-6-(2-sustituidas-4-fenoxi)-piridinas sustituidas
D6 (Folios 413 a 414) divulga derivados de oxima
D7 (Folios 415 a 416) divulga derivados de benzimidazol como agentes antivirales.
D8 (Folios 417 a 418) divulga derivados de índole y azaindol y compuestos derivados de pirrolidina.
D9 (Folios 419 a 420) divulga derivados de bis-piperidinil-pirimidin-2-onas como antagonistas de los receptores adrenérgicos.
D10 (Folios 421 a 422) divulga derivados de anillos heterocíclicos de 5 miembros, como inhibidores de la trombina.
D11 (Folios 423 a 424) divulga derivados de 3-arilcarbonil-1- N-heteroaril-1H-indoles
D12 (Folios 425 a 426) divulga compuestos los cuales se caracterizan por ser agonistas beta 3 adrenérgicos.
D13 (Folios 427 a 428) divulga compuestos derivados de macrólidos.
D14 (folios 429 a 430) D14 divulga compuestos derivados de 3,4 o 5 aril-1H-pirazol1-alkanoamidas como agentes antiarrítmicos.

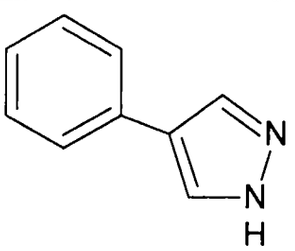
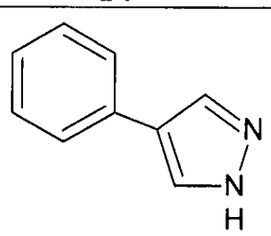
Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

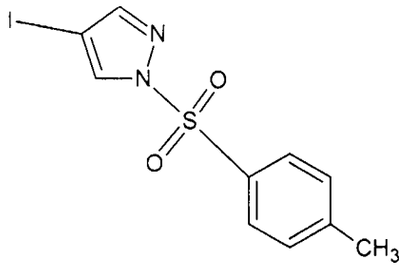
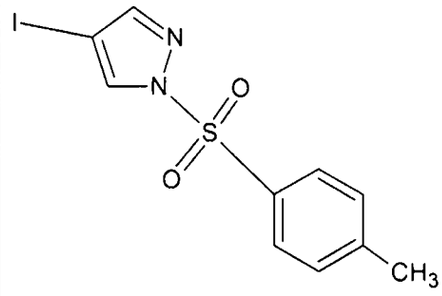
La reivindicación 1 dice: Compuestos de fórmula (Ver folios 393 a 401).

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica esta oficina encuentra:

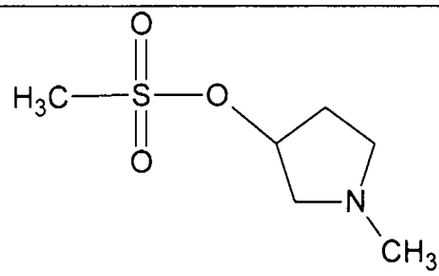
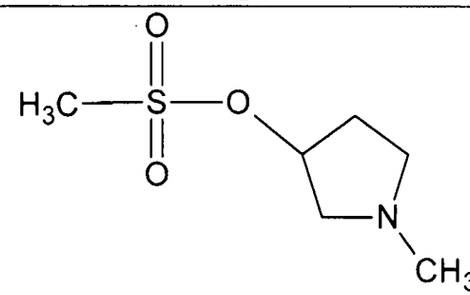
D1 divulga reacciones de Etil-4-Fenil--3-benzoil-2-pirazolina-5-carboxilato.

SOLICITUD	D1
 4-fenil-1H-pirazol.	 4-fenil-1H-pirazol.

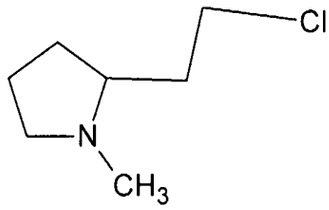
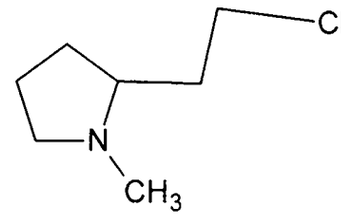
D2 divulga la síntesis de 4-yodo N-sustituidos y 3,4-diiodopirazoles.

SOLICITUD	D2
 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol	 4-yodo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-pirazol

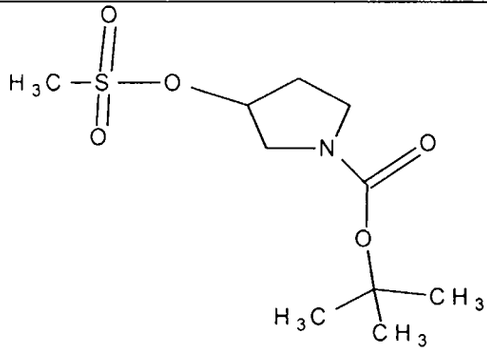
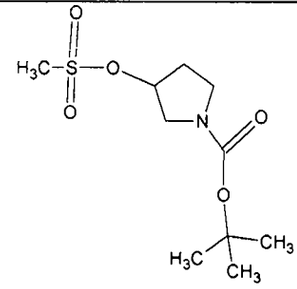
D3 divulga compuestos derivados de sulfonamida y sus procesos de preparación.

SOLICITUD	D3
 Éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico	 Éster (1-metil-pirrolidin-3-il) del ácido metanosulfónico

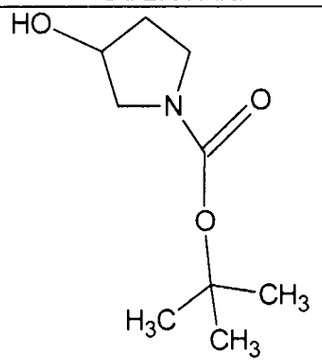
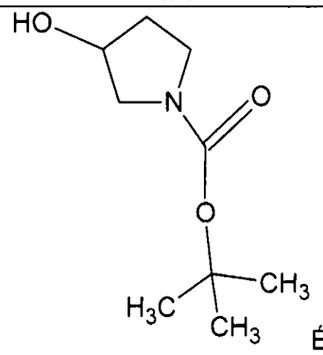
D4 divulga polímeros y compuestos elastoméricos, derivados de compuestos de aminas

SOLICITUD	D4
 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina	 1-metil-2-(2-cloro-etil)-pirrolidina

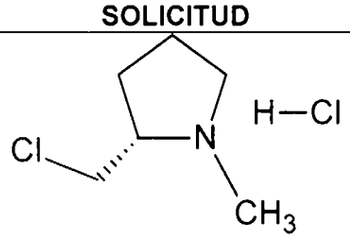
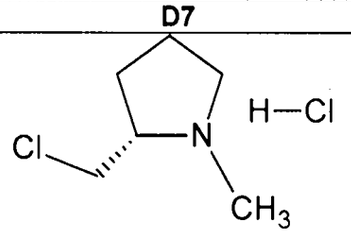
D5 divulga compuestos 2-amino-6-(2-sustituidas-4-fenoxi)-piridinas sustituidas

SOLICITUD	D5
 Éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)del ácido metano sulfónico	 Éster (1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)del ácido metano sulfónico ó terbutil éster del ácido 3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico

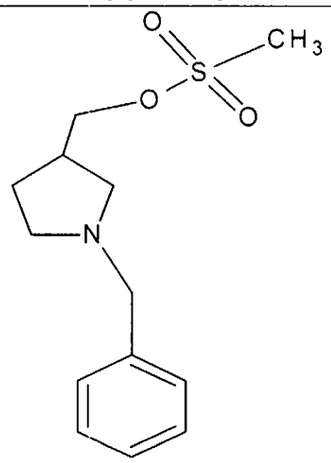
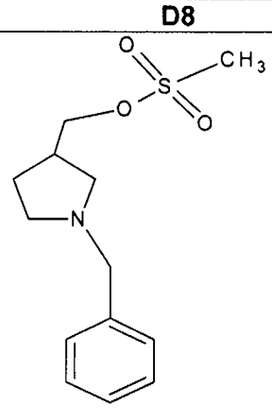
D6 divulga derivados de oxima.

SOLICITUD	D6
 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina	 Éster 1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina ó N-Boc-3-pirrolidinol.

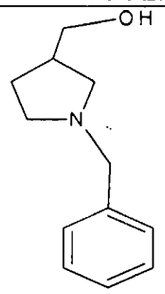
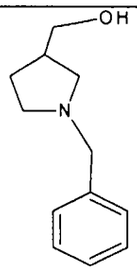
D7 divulga derivados de benzimidazol como agentes antivirales.

SOLICITUD	D7
 Clorhidrato de 1-metil-2(S)-clorometil-pirrolidina.	 Clorhidrato de 1-metil-2(S)-clorometil-pirrolidina.ó (S)-2-clorometil-1-metilpirrolidina hidrocloruro.

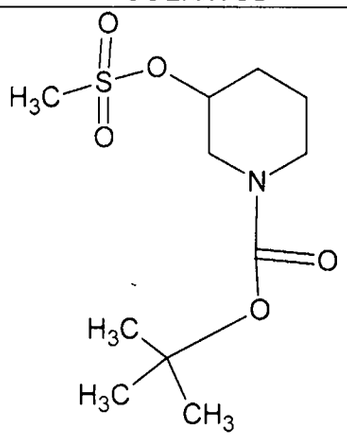
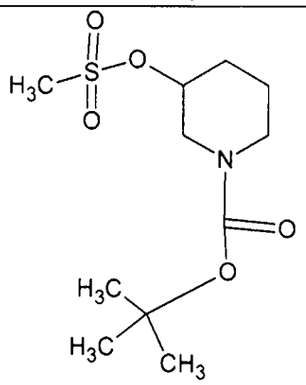
D8 divulga derivados de índole y azaindol y compuestos derivados de pirrolidina.

SOLICITUD	D8
 Ester (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico.	 Ester (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil) del ácido metanosulfónico ó éster del ácido 1-bencil-pirrolidin-3-il metanosulfónico

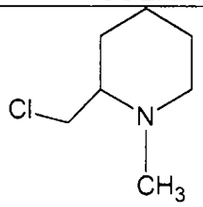
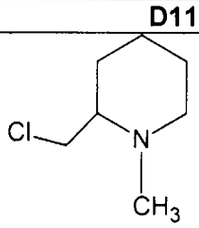
D9 divulga derivados de bis-piperidinil-pirimidin-2-onas como antagonistas de los receptores adrenérgicos.

SOLICITUD	D9
 (1-bencil-pirrolidin-3-il) metanol	 (1-bencil-pirrolidin-3-il) metanol ó N-1-bencil-3-hidroximetil pirrolidina

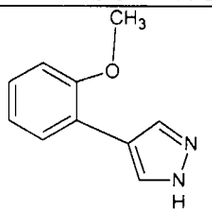
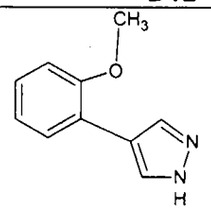
D10 divulga derivados de anillos heterocíclicos de 5 miembros, como inhibidores de la trombina.

SOLICITUD	D10
 Éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico.	 Éster (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-3-il) del ácido metanosulfónico ó 3-metanosulfoniloxi-N-t-butoxicarbonilpiperidina.

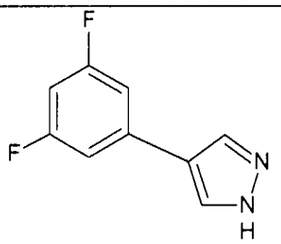
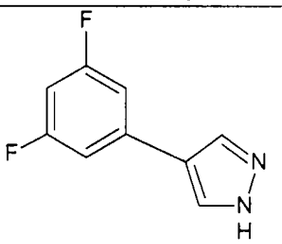
D11 divulga derivados de 3-arilcarbonil-1- N-heteroaril-1H-indoles

SOLICITUD	D11
 2-clorometil-1-metil-piperidina	 2-clorometil-1-metil-piperidina o 1-metil-2-clorometilpiperidina.

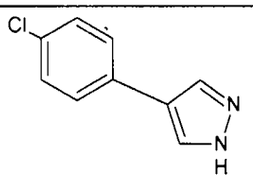
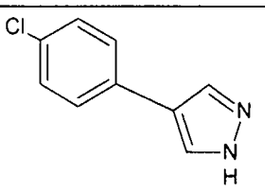
D12 divulga compuestos los cuales se caracterizan por ser agonistas beta 3 adrenérgicos.

SOLICITUD	D12
 4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol.	 4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol.

D13 divulga compuestos derivados de macrólidos.

SOLICITUD	D13
 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol	 4-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol

D14 divulga compuestos derivados de 3,4 o 5 aril-1H-pirazol1-alcanoamidas como agentes antiarrítmicos.

SOLICITUD	D13
 4-(4-clorofenil)-1H-pirazol	 4-(4-clorofenil)-1H-pirazol

Por lo tanto, D1 en el Folio 405, D2 en el Folio 406, D3 en el folio 408 columna 12 líneas 17-18, D4 en el folio 410 columna 19 líneas 6 y 20 a 25, D5 en el folio 412 página 11 párrafo [0052] , D6 en el folio 414 columna 10 líneas 30 a 35 y línea 45, D7 página 11 párrafo [0172], D8 Folio 418 último compuesto, D9 folio 420 columna 37 líneas ejemplo 16, D10 folio 422 línea 10, D11 folio 424 columna 14 línea 22, D12 folio 426 línea 6, D13 folio 428 línea 18, D14 folio 430, columna 5 línea 45) ya divulgan de manera específica compuestos reclamados en la reivindicación 1 de la actual solicitud tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad frente a D1 – D14.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Ibrahim El. Heterocyclic Chem., 16, 849 pp. 849-853	1	Novedad
D2	Wolfgang Holzer,J. Heterocyclic Chem., 32, 189 pp. 189-194	1	Novedad.
D3	US6599904	1	Novedad.
D4	US5786441	1	Novedad.
D5	US2001/0007873	1	Novedad.
D6	US5276041	1	Novedad.
D7	US2003/0139450	1	Novedad.
D8	WO03/068221	1	Novedad.
D9	US6214832	1	Novedad.
D10	WO98/42342	1	Novedad.

D11	US5817651	1	Novedad.
D12	WO02/06276	1	Novedad.
D13	WO02/50091	1	Novedad.
D14	US4888532	1	Novedad.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

18 NOV. 2011

Elaborado por: Jacqueline Alfonso.
Revisado por : Consuelo Leguizamón.