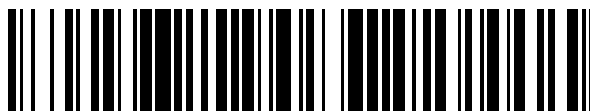


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 695**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/20** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07708208 .9**
- 96 Fecha de presentación: **08.02.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1990336**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol**

30 Prioridad:  
**14.02.2006 JP 2006037245**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2012**

73 Titular/es:  
**IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.  
4-26, IKENOHATA 1-CHOME TAITO-KU  
TOKYO 110-0008, JP**

72 Inventor/es:  
**UCHIDA, Yukio y  
ATSUMI, Naoya**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 381 695 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un compuesto 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol que es útil como compuesto intermedio para la producción de productos químicos para la medicina y la agricultura, así como a un nuevo compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol que se produce mediante el procedimiento.

El compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol obtenido mediante la presente invención es útil como compuesto intermedio para la producción de productos químicos para la medicina y la agricultura.

No se conoce ningún procedimiento para la producción en una única etapa de un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol a partir de un compuesto tipo 5- hidroxipirazol.

10 Se conoce un procedimiento para reducir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-formilpirazol con el fin de obtener un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol (véase la bibliografía 1 de patentes). Sin embargo, puesto que en este procedimiento se usa un compuesto tipo 5- hidroxipirazol como material de partida con el fin de obtener un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, se requieren tres etapas; por lo tanto, en la producción de un producto pretendido, la operación y el trabajo son complicados, se necesita un tiempo largo y el rendimiento global del  
15 producto pretendido no es satisfactorio.

Bibliografía 1 de patentes: documento WO 2004-099157

Se ha deseado desarrollar un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, el cual esté exento de los inconvenientes anteriormente mencionados de la técnica anterior, sea simple de operar y trabajar y sea ventajoso en tiempo y rendimiento.

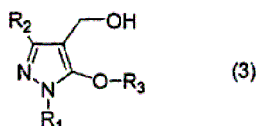
20 A la vista de la situación anterior, el presente inventor hizo un estudio concentrado sobre un procedimiento para la producción de un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol. Como resultado, se encontró que se forma un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, representado por la fórmula general (3) mostrada luego, haciendo reaccionar un compuesto de pirazol, representado por la fórmula general (1) mostrada después, con un compuesto representado por la fórmula general (2) mostrada posteriormente, en presencia de una base y formaldehído. El hallazgo ha conducido a conseguir la presente invención.  
25

El procedimiento de la presente invención ha hecho posible producir en una única etapa un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3). El presente procedimiento es simple de operar y trabajar, es ventajoso en tiempo y rendimiento del producto pretendido en la producción a escala industrial, y es extremadamente útil como procedimiento industrial para la producción de un compuesto tipo 5-alcoxi-4-  
30 hidroximetilpirazol.

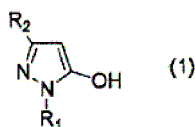
La presente invención se describe con más detalle a continuación.

La presente invención ha conseguido la tarea anteriormente mencionada proporcionando las invenciones [1] a [21] mostradas a continuación.

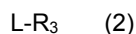
35 [1] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3)



40 (en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente, R<sub>2</sub> es un grupo que extrae electrones, y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilalquilo que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo que puede tener un sustituyente, o un grupo alquinilo que puede tener un sustituyente), el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1)



(en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definieron anteriormente) con un compuesto representado por la fórmula general (2)



(en la que L es un grupo saliente y R<sub>3</sub> es como se definió anteriormente) en presencia de una base y formaldehído.

5 [2] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1], en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo, o un grupo bencenosulfonilo que puede tener un sustituyente.

[3] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo haloalquilo, un grupo ciano, o un grupo alcoxycarbonilo.

10 [4] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo (mono a trifluoro)metilo.

[5] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo trifluorometilo.

[6] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo ciano.

15 [7] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo.

[8] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] o [2], en el que el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo etoxycarbonilo.

20 [9] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] a [8], en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno.

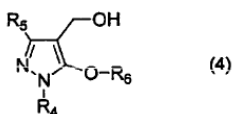
[10] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] a [9], en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno y R<sub>3</sub> es un grupo haloalquilo.

[11] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1] a [8], en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de cloro y R<sub>3</sub> es un grupo difluorometilo.

25 [12] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1], en el que R<sub>1</sub> es un grupo metilo, el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo trifluorometilo, y el compuesto representado por la fórmula general (2) es un cloro(mono a trihalógeno sustituido)metano.

30 [13] Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [1], en el que R<sub>1</sub> es un grupo metilo, el grupo que extrae representado por R<sub>2</sub> es un grupo trifluorometilo, y el compuesto representado por la fórmula general (2) es un clorodifluorometano.

[14] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (4)



35 [en la que R<sub>4</sub> es un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente, R<sub>5</sub> es un grupo haloalquilo de C1 a C6, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, y R<sub>6</sub> es un grupo alquilo de C1 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3 a C8 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo alquenilo de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, o un grupo alquinilo de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo].

40 [15] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>5</sub> es un grupo (mono a trifluoro)metilo.

[16] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo.

[17] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>5</sub> es un grupo ciano.

45 [18] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>5</sub> es un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo.

[19] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>5</sub> es un grupo etoxicarbonilo.

[20] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo, y R<sub>6</sub> es un grupo (mono a trihalógeno sustituido)metilo.

5 [21] Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según [14], en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo, y R<sub>6</sub> es un grupo difluorometilo.

Las presentes invenciones [1] a [21] se describen con detalle a continuación.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1) con un compuesto representado por la fórmula general (2) en presencia de una base y formaldehído, así como a un nuevo compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol que se produce mediante el procedimiento.

En primer lugar, se hace una descripción del compuesto de pirazol, representado por la fórmula general (1), usado como materia prima en la presente invención.

15 El compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1) puede producirse por varios procedimientos descritos en, por ejemplo, "Chemistry of Heterocyclic Compounds" (escrito por Hiroshi Yamanaka y otros), capítulo 5, 1998 (Kodansha Scientific); y "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª edición (escrito por J.A. Joule y K. Mills), capítulo 4.3.2.3, 2000 (Pergamon).

20 Por ejemplo, se conoce un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto tipo β-cetoéster correspondiente con un compuesto tipo hidrazina. Explicándolo específicamente, se ha informado en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, p. 243 (1990) que sometiendo 4,4,4-trifluoroacetato de etilo y metilhidrazina a calentamiento y manteniendo a reflujo en un disolvente acuoso durante 2 horas, puede sintetizarse 1-metil-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol con un rendimiento de 49%.

25 Asimismo, en el documento JP-A-1998-287654 se describe un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto diéster del ácido oxaloacético con un compuesto tipo hidrazina para obtener un compuesto tipo 3-(alcoxicarbonil)-5-hidroxipirazol, y un procedimiento para convertir el grupo alcoxicarbonilo del compuesto tipo 3-(alcoxicarbonil)-5-hidroxipirazol obtenido mediante el anterior procedimiento en un grupo ciano.

Asimismo, en el documento JP-B-1976-33556 se describe un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto tipo ácido α-cianosuccínico con un compuesto tipo sal de diazonio para obtener un compuesto tipo 3-ciano-5-hidroxipirazol.

30 Como sustituyente R<sub>1</sub> de fórmula general (1) que representa el compuesto de pirazol usado como materia prima en la presente invención, pueden ejemplificarse grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono (de aquí en adelante, los átomos de carbono, en el caso de, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono, se abrevian como C1 a C6), tales como el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo y semejantes; grupos arilo monocíclicos y de anillos condensados tales como grupo fenilo, grupo naftilo y semejantes [los grupos arilo pueden tener cada uno al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, fluoro y yodo), grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo y grupo hexilo), grupo hidroxilo, grupos alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo isopropoxi), grupos hidroxialquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo hidroximetilo y grupo 1-hidroxietilo), grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) – (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) (por ejemplo, grupo metoximetilo, grupo 1-metoxietilo y grupo 1-etoxietilo), grupos haloalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo), grupo carboxilo, sales metálicas de grupos carboxilo tipificadas por sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y sal de litio) o sales de metales alcalino térreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio), grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo (por ejemplo, grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo), grupo nitro, grupo amino, grupos mono o di(alquilo de C1 a C6)amino de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino y grupo dietilamino), grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilamino (por ejemplo, grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino), grupos hidroxicarbonilo(alquilo de de C1 a C6) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo hidroxicarbonilmetilo y grupo 1-hidroxicarboniletilo), grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) – (alquilo de C1 a C6) (por ejemplo, grupo metoxicarbonilmetilo, grupo 1-metoxicarboniletilo y grupo 1-etoxicarboniletilo), grupos aminocarbonilo-(alquilo de C1 a C6) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo aminocarbonilmetilo y grupo 1-aminocarboniletilo), grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo – (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) (por ejemplo, grupo metilaminocarbonilmetilo, grupo 1-metilaminocarboniletilo y grupo 1-etilaminocarboniletilo), grupo ciano, etc.]; y grupos heteroarilo monocíclicos o de anillos condensados que tienen al menos un heteroátomo seleccionado del átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, tal como el grupo piridilo, grupo tienilo, grupo oxazolilo,

55

grupo tiazolilo, grupo isoxazolilo y semejantes [los grupos heteroarilo pueden tener cada uno al menos un sustituyente seleccionado de grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo y grupo hexilo), grupo hidroxilo, grupos alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo isopropoxi), grupos hidroxialquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo hidroximetilo y grupo 1-hidroxietilo), grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) – (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) (por ejemplo, grupo metoximetilo, grupo metoxietilo y grupo etoxietilo), grupos haloalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo), grupo carboxilo, sales metálicas de grupos carboxilo tipificadas por sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y sal de litio) o sales de metales alcalino térreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio), grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo (por ejemplo, grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo), átomos de halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, fluoro y yodo), grupo nitro, grupo amino, grupos mono o di(alquilo de C1 a C6)amino de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino y grupo dietilamino), grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilamino (por ejemplo, grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino), grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo (por ejemplo, grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino), grupo ciano, grupo formilo, grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo (por ejemplo, grupo metilcarbonilo y grupo etilcarbonilo), grupos arilcarbonilo (por ejemplo, grupo benzoilo y grupo naftoilo), etc.]. Como sustituyente R<sub>1</sub>, pueden además ejemplificarse grupos arilo que tienen al menos un sustituyente seleccionado de grupos (arilo del significado anterior)carbonilo (por ejemplo, grupo benzoilo y grupo naftoilo), grupos (heteroarilo del significado anterior)carbonilo (por ejemplo, grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo y grupo furilcarbonilo), etc.; y grupos heteroarilo que tienen al menos un sustituyente seleccionado de grupos (heteroarilo del significado anterior)carbonilo (por ejemplo, grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo y grupo furilcarbonilo), etc.

El grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub>, de fórmula general (1), se refiere a un grupo (un grupo atómico) que extrae electrones de otro átomo o grupo atómico reaccionante basado en el efecto inductivo, o un grupo arilo sustituido con un grupo atómico que extrae electrones de otro átomo o grupo atómico reaccionante basado en el efecto inductivo. Como ejemplos específicos del grupo que extrae electrones pueden mencionarse grupos haloalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, y semejantes; grupo carboxilo; sales metálicas de grupos carboxilo tipificadas por sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de litio y semejantes, y por sales de metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de bario, sal de magnesio y semejantes; grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo tales como el grupo metoxicarbonilo y semejantes; átomos de halógeno tales como bromo, cloro, fluoro y yodo; grupo nitro, grupo formilo, grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo tales como el grupo metilcarbonilo, grupo etilcarbonilo y semejantes; grupos arilcarbonilo tales como el grupo benzoilo, grupo naftilo y semejantes; grupos heteroarilo monocíclicos o de anillos condensados que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, tales como el grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo, grupo furilcarbonilo y semejantes, grupo aminocarbonilo; grupos mono di(alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)aminocarbonilo tales como el grupo metilaminocarbonilo y semejantes; y grupo ciano.

Por lo tanto, como ejemplos específicos del compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1), pueden mencionarse 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-metilpirazol, 3-cloro-5-hidroxi-1-metilpirazol, 5-hidroxi-1-metil-3-nitropirazol, 5-hidroxi-1-metil-3-(2-tiofenocarbonil) pirazol, 5-hidroxi-1-metil-3-(3-piridilcarbonil) pirazol, 3-dimetilaminocarbonil-5-hidroxi-1-metilpirazol, 3-(4-dimetilaminocarbonil)-5-hidroxi-1-metilfenilpirazol, 5-hidroxi-1-n-propil-3-trifluorometilpirazol, 3-ciano-1-n-hexil-5-hidroxipirazol, 1-terc-butil-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 5-hidroxi-1-fenil-3-trifluorometilpirazol, 3-ciano-5-hidroxi-1-fenilpirazol, 1-(4-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-hidroxipirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-(2-metilfenil)pirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-(2-metilfenil)pirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-(2-metoximetilfenil)pirazol, 1-(4-acetilfenil)-3-etoxicarbonil-5-hidroxipirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-(3-nitrofenil)pirazol, 5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-trifluorometilpirazol, 5-hidroxi-3-trifluorometil-1-(4-trifluorometilfenil)pirazol, 1-(4-etoxicarbonilfenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-dimetilaminofenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-acetilaminofenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-metoxicarbonilmetilfenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-dimetilaminocarbonilmetilfenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-cianofenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(2-naftil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(2-benzotiazolil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 5-hidroxi-1-(2-piridil)-3-trifluorometilpirazol y 5-hidroxi-1-(2-pirimidil)-3-trifluorometilpirazol.

Se hace descripción del compuesto representado por la fórmula general (2).

Como sustituyente R<sub>3</sub> de fórmula general (2) pueden ejemplificarse grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 3-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo neopentilo, grupo hexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo y semejantes;

5 grupos cicloalquilo de C3 a C8 tales como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclo-octilo y semejantes; grupos cicloalquilalquilo de C4 a C8 tales como el grupo ciclopropilmetilo, grupo 1-ciclopropiletilo, grupo 2-ciclopropiletilo, grupo 1-ciclopropilpropilo, grupo 2-ciclopropilpropilo, grupo 3-ciclopropilpropilo, grupo ciclobutilmetilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo y semejantes; grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo vinilo, grupo 1-propenilo, grupo isopropenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 1-metil-1-propenilo, grupo 2-butenilo, grupo 1-metil-2-propenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 1,3-butadienilo, grupo 1-pentenilo, grupo 1-etil-2-propenilo, grupo 2-pentenilo, grupo 1-metil-1-butenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 1-metil-2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 1-metil-3-butenilo, grupo 3-metil-1-butenilo, grupo 1,2-dimetil-2-propenilo, grupo 1,1-dimetil-2-propenilo, grupo 2-metil-2-butenilo, grupo 3-metil-2-butenilo, grupo 1,2-dimetil-1-propenilo, grupo 2-metil-3-butenilo, grupo 3-metil-3-butenilo, grupo 1,3-pentadienilo, grupo 1-vinil-2-propenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 1-propil-2-propenilo, grupo 2-hexenilo, grupo 1-metil-1-pentenilo, grupo 1-etil-2-butenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 4-hexenilo, grupo 5-hexenilo, grupo 1-metil-4-pentenilo, grupo 1-etil-3-butenilo, grupo 1-(isobutil)vinilo, grupo 1-etil-1-metil-2-propenilo, grupo 1-etil-2-metil-2-propenilo, grupo 1-isopropil-2-propenilo, grupo 2-metil-2-pentenilo, grupo 3-metil-3-pentenilo, grupo 4-metil-3-pentenilo, grupo 1,3-dimetil-2-butenilo, grupo 1,1-dimetil-2-butenilo, grupo 3-metil-4-pentenilo, grupo 4-metil-4-pentenilo, grupo 1,2-dimetil-3-butenilo, grupo 1,3-dimetil-3-butenilo, grupo 1,1,2-trimetil-2-propenilo, grupo 1,5-hexadienilo, grupo 1-vinil-3-butenilo, grupo 2,4-hexadienilo y semejantes; y grupos alquino de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 1-metil-2-propinilo, grupo 2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-pentinilo, grupo 1-etil-2-propinilo, grupo 2-pentinilo, grupo 3-pentinilo, grupo 1-metil-2-butinilo, grupo 4-pentinilo, grupo 1-metil-3-butinilo, grupo 2-metil-3-butinilo, grupo 1-hexinilo, grupo 1-(n-propil)-2-propinilo, grupo 2-hexinilo, grupo 1-etil-2-butinilo, grupo 3-hexinilo, grupo 1-metil-2-pentinilo, grupo 1-metil-3-pentinilo, grupo 4-metil-1-pentinilo, grupo 3-metil-1-pentinilo, grupo 5-hexinilo, grupo 1-etil-3-butinilo, grupo 1-etil-1-metil-2-propinilo, grupo 1,1-dimetil-2-butinilo, grupo 2,2-dimetil-3-butinilo y semejantes.

25 Cada uno de los grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada, grupos cicloalquilo de C3 a C6, grupos cicloalquilalquilo de C4 a C8, grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada y grupos alquino de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada, anteriormente mencionados, puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno tales como bromo, cloro, fluro, yodo y semejantes; grupos alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo pentiloxi, grupo hexiloxi y semejantes; grupos hidroxialquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo hidroximetilo, grupo 1-hidroxietilo y semejantes; grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) – (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada) tales como el grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo 1-metoxietilo, grupo 1-metoxipropilo, grupo 1-metoxibutilo, grupo 1-etoxietilo, grupo 1-etoxipropilo, grupo 1-etoxibutilo, grupo 1-metoxi-2-metilpropilo y semejantes; grupos haloalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo fluorometilo, grupo clorometilo, grupo bromometilo, grupo difluorometilo, grupo diclorometilo, grupo dibromometilo, grupo trifluorometilo, grupo triclorometilo, grupo clorodifluorometilo, grupo bromodifluorometilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 1-cloroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 1-bromoetilo, grupo 2-bromoetilo, grupo 2,2-difluoroetilo, grupo 1,2-dicloroetilo, grupo 2,2-dicloroetilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2,2,2-tricloroetilo, grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, grupo pentafluoroetilo, grupo 2-bromo-2-cloroetilo, grupo 2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, grupo 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, grupo 1-cloropropilo, grupo 2-cloropropilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 1-bromopropilo, grupo 2-bromopropilo, grupo 3-bromopropilo, grupo 2-bromo-1-metiletilo, grupo 3-yodopropilo, grupo 2,3-dicloropropilo, grupo 2,3-dibromopropilo, grupo 2-bromopropilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo, grupo 3,3,3-tricloropropilo, grupo 3-bromo-3,3-difluoropropilo, grupo 3,3-dicloro-3-fluoropropilo, grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, grupo 1-bromo-3,3,3-trifluoropropilo, grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, grupo heptafluoropropilo, grupo 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletilo, grupo 2,3-dicloro-1,1,2,3,3-pentafluoropropilo, grupo 2-clorobutilo, grupo 3-clorobutilo, grupo 4-clorobutilo, grupo 2-cloro-1,1-dimetiletilo, grupo 4-bromobutilo, grupo 3-bromo-2-metilpropilo, grupo 2-bromo-1,1-dimetiletilo, grupo 2,2-dicloro-1,1-dimetiletilo, grupo 2-cloro-1-clorometil-2-metiletilo, grupo 4,4,4-trifluorobutilo, grupo 3,3,3-trifluoro-1-metilpropilo, grupo 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo, grupo 2,3,4-triclorobutilo, grupo 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo, grupo 4-cloro-4,4-difluorobutilo, grupo 4,4-dicloro-4-fluorobutilo, grupo 4-bromo-4,4-difluorobutilo, grupo 2,4-dibromo-4,4-difluorobutilo, grupo 3,4-dicloro-3,4,4-trifluorobutilo, grupo 3,3-dicloro-4,4,4-trifluorobutilo, grupo 4-bromo-3,3,4,4-tetrafluorobutilo, grupo 4-bromo-3-cloro-3,4,4-trifluorobutilo, grupo 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, grupo 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometiletilo, grupo 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometilpropilo, grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, grupo 2,2,3,3-tetrafluoro-2-trifluorometilpropilo, grupo 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, grupo nonafluorobutilo, grupo 4-cloro-1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, grupo 5-fluoropentilo, grupo 5-cloropentilo, grupo 5,5-difluoropentilo, grupo 5,5-dicloropentilo, grupo 5,5,5-trifluoropentilo, grupo 6,6,6-trifluorohexilo, grupo 5,5,5,6,6,6-hexafluorohexilo y semejantes; grupo carboxilo; sales metálicas del grupo carboxilo tipificadas por sales de metales alcalinas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de litio y semejantes, o por sales de metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de bario, sal de melanesio y semejantes; grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo tales como el grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo n-propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo y semejantes; grupos (alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo tales como el grupo metilcarbonilo, grupo etilcarbonilo, grupo n-propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo terc-butilcarbonilo y semejantes; grupos arilo monocíclicos o de anillos condensados los cuales pueden tener un sustituyente, tales como el grupo fenilo, grupo naftilo y semejantes; grupos hereroarilo monocíclicos o de anillos condensados los cuales pueden tener un sustituyente, que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, tipificados por el grupo

piridilo, grupo tienilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isoxazolilo, etc.; grupos arilcarbonilo tales como el grupo benzoilo, grupo naftoilo y semejantes; grupos heteroarilcarbonilo monocíclicos o de anillos condensados que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, tales como el grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo, grupo furilcarbonilo y semejantes; y así sucesivamente.

- 5 El grupo L de la fórmula general (2) es un grupo saliente, y puede ser cualquier átomo o grupo atómico en tanto y cuanto funcione como un grupo saliente en la presente reacción. Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo y semejantes; grupos alquilsulfonilo tales como el grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, y semejantes; grupos haloalquilsulfonilo tales como el grupo difluorometanosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo y semejantes; y grupos bencenosulfonilo los cuales  
10 pueden tener, como un sustituyente, un átomo de halógeno o un grupo alquilo, tales como el grupo bencenosulfonilo, grupo 4-clorobencenosulfonilo, grupo 4-metilbencenosulfonilo y semejantes.

Por lo tanto, como ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (2), pueden mencionarse cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, sulfato de dietilo, yoduro de n-propilo, bromuro de isopropilo, bromuro de n-butilo, yoduro de sec-butilo, yoduro de isobutilo, yoduro de terc-butilo, bromuro de 1-metilbutilo, yoduro de metilbutilo, bromuro de 1-etilpropilo, bromuro de 1,1-dimetilpropilo, yoduro de n-hexilo, yoduro de 1-metilpentilo, yoduro de 2-etilbutilo, yoduro de 1,1-dimetilbutilo, yoduro de 1,2-dimetilbutilo, yoduro de 1,3-dimetilbutilo, yoduro de 3,3-dimetilbutilo, yoduro de 1,1,2-trimetilpropilo, yoduro de ciclopropilmetilo, yoduro de 2-ciclopropilpropilo, bromuro de ciclopentilmetilo, bromuro de ciclopropilo, bromuro de ciclopentilo, bromuro de ciclohexilo, bromuro de vinilo, bromuro de isopropenilo, bromuro de 1-metil-1-propenilo, bromuro de 1-metil-3-butenilo, yoduro de 1-hexenilo, bromuro de 1-etil-3-butenilo, bromuro de 1,1,2-trimetil-2-propenilo, bromuro de etinilo, bromuro de propargilo, yoduro de 4-pentinitilo, yoduro de 2-hexinilo, bromuro de 1-etil-2-butenilo, 2-bromoetanol, 4-bromo-n-butanol, 1-bromo-2-butanol, clorofluorometano, clorodifluorometano, 2,2,2-trifluorobromoetano, 1,1,2,2-tetrafluorobromoetano, yoduro de 3,3,3-trifluoropropilo, bromuro de 3,3,3-trifluoropropilo, bromuro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilo, bromuro de 5,5,6,6,6-pentafluorohexilo, bromuro de metoximetilo, bromuro de etoximetilo, yoduro de isopropoximetilo, ácido cloroacético, ácido bromoacético, bromoacetato de etilo, bromoacetato de n-propilo, bromoacetato de isobutilo, bromoacetona, yodoacetona,  $\alpha$ -cloroacetofenona, bromuro de bencilo, 2-bromometilnaftaleno, 2-clorometilpiridina, 2-bromometilfurano, p-toluensulfonil-metilpirano y 2-bromometiltiofeno.

A continuación, se hace una descripción del procedimiento para la producción del compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3), el cual comprende hacer reaccionar el compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1) con el compuesto representado por la fórmula general (2).

El formaldehído usado en la reacción puede estar en cualquier forma. Sin embargo, para una operación sencilla, se prefiere usar una disolución acuosa de formaldehído al 35 a 50% tipificada por formalina al 35% (la cual está fácilmente disponible como un producto comercial), o usar paraformaldehído (éste es un polímero de formaldehído y, cuando se hidroliza, genera formaldehído en el sistema de reacción; por lo tanto, éste puede usarse como un equivalente de formaldehído).

La cantidad usada de formaldehído puede ser una cantidad al menos equivalente a la del compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1). Sin embargo, normalmente puede ser de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente 1,0 a 3,0 equivalentes relativos a 1 mol del compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1).

La cantidad usada del compuesto representado por la fórmula general (2) puede ser una cantidad al menos equivalente a la del compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1). Sin embargo, normalmente puede ser de 1,0 a 10,0 equivalentes, preferiblemente 1,0 a 3,0 equivalentes relativos a 1 mol del compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1).

45 Como la base usada en la presente invención, pueden mencionarse bases inorgánicas tipificadas por hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio), metales alcalinos (por ejemplo, sodio metálico, potasio metálico y litio metálico), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinos térreos (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio), óxidos de metales alcalinos térreos (por ejemplo, óxido de bario, óxido de magnesio y óxido de calcio), etc.; y bases metálicas tipificadas por alcóxidos metálicos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y terc-butóxido de potasio; y alquil metales tales n-butil litio, etc. Sin embargo, se prefiere un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, y son particularmente preferidos el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio.

La cantidad usada de la base puede ser cualquier cantidad en tanto y cuanto permita un progreso suficiente de la presente reacción. Sin embargo, la cantidad es, por ejemplo, 1,0 a 2,0 moles, preferiblemente 3,0 a 10 moles relativos a 1 mol del compuesto de pirazol (compuesto materia prima) representado por la fórmula general (1).

El disolvente usado en la presente reacción puede ser cualquier disolvente en tanto y cuanto no impida la reacción. Por ejemplo, pueden mencionarse agua; alcoholes tales como metanol, etanol y semejantes; hidrocarburos alifáticos tales como tolueno, xileno, clorobenceno y semejantes; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y semejantes; disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametilfosforotriamida (HMPA), carbonato de propileno y semejantes; disolventes tipo éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano y semejantes; e hidrocarburos alifáticos tales pentano, n-hexano y semejantes. Desde el punto de vista de la solubilidad de las bases y de la reactividad, se prefieren agua, un alcohol o un disolvente aprótico polar, y son particularmente preferidos agua o dimetilformamida (DMF). Los disolventes pueden usarse solos o como un disolvente mixto de cualquier relación de mezclado.

La cantidad usada del disolvente puede ser cualquier cantidad en tanto y cuanto permita suficiente agitación del sistema de reacción. Sin embargo, es normalmente 0,05 a 10 litros, preferiblemente 0,5 a 2 litros relativos a 1 mol del compuesto de pirazol (compuesto materia prima) representado por la fórmula general (1).

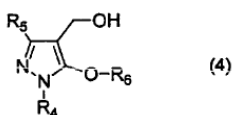
La temperatura de la reacción puede ser, por ejemplo, 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente usado. Sin embargo, la reacción se lleva preferiblemente a cabo de 20°C a 50°C, y la agitación a temperatura ambiente es particularmente preferida porque es fácil y proporciona un buen rendimiento.

En cuanto al tiempo de reacción, no hay ninguna restricción particular. Sin embargo, normalmente la reacción termina en 1 a 24 horas.

En la presente reacción, puede producirse un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3) con un buen rendimiento con una operación sencilla y en condiciones suaves. El compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol obtenido representado por la fórmula general (3) es útil como un intermedio en medicina, química agrícola, etc.

En lo sucesivo se hace una descripción del presente compuesto de [14] a [21]

El compuesto de la presente invención está representado por la fórmula general (4)



[en la que  $R_4$  es un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente,  $R_5$  es un grupo haloalquilo de C1 a C6, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, y  $R_6$  es un grupo alquilo de C1 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3 a C8 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo alquenilo de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, o un grupo alquinilo de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo]

Como sustituyente  $R_4$  de fórmula general (4) pueden ejemplificarse los grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo y semejantes; grupos arilo que pueden tener un sustituyente, que tienen el mismo significado que en el sustituyente  $R_1$ ; y grupos heteroarilo que pueden tener un sustituyente, que tienen el mismo significado que en el sustituyente  $R_1$ .

El grupo  $R_5$  de la fórmula general (4) incluye específicamente grupos haloalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tipificados por grupos fluoroalquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 1,2-difluoroetilo, grupo 2,2-difluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, grupo pentafluoropropilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo, grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, grupo 1,1,3,3,3-pentafluoropropilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo, grupo heptafluoropropilo y semejantes; grupo ciano; y grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo tales como el grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo n-propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo, grupo n-butoxicarbonilo, grupo 2-butoxicarbonilo, grupo isobutoxicarbonilo, grupo n-pentiloxicarbonilo, grupo neopentiloxicarbonilo, grupo n-hexiloxicarbonilo, grupo 2-metilpentiloxicarbonilo, grupo 2-etilbutoxicarbonilo y semejantes.

Como sustituyente  $R_6$ , pueden ejemplificarse los grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 3-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo y semejantes; grupos cicloalquilo de C3 a C8 tales como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclo-octilo y



semejantes; grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo vinilo, grupo 1-propeno, grupo isopropeno, grupo 2-propeno, grupo 1-butenilo, grupo 1-metil-1-propeno, grupo 2-butenilo, grupo 1-metil-2-propeno, grupo 2-butenilo, grupo 1-metil-1-propeno, grupo 3-butenilo, grupo 2-metil-1-propeno, grupo 1,3-butadieno, grupo 1-pentenilo, grupo 1-etil-2-propeno, grupo 2-pentenilo, grupo 1-metil-1-butenilo, grupo 3-pentenilo, grupo 1-metil-2-butenilo, grupo 4-pentenilo, grupo 1-metil-3-butenilo, grupo 3-metil-1-butenilo, grupo 1,2-dimetil-2-propeno, grupo 1,1-dimetil-2-propeno, grupo 2-metil-2-butenilo, grupo 3-metil-2-butenilo, grupo 1,2-dimetil-1-propeno, grupo 2-metil-3-butenilo, grupo 3-metil-3-butenilo, grupo 1,3-pentadieno, grupo 1-vinil-2-propeno, grupo 1-hexenilo, grupo 1-propil-2-propeno, grupo 2-hexenilo, grupo 1-metil-1-pentenilo, grupo 1-etil-2-butenilo, grupo 3-hexenilo, grupo 4-hexenilo, grupo 5-hexenilo, grupo 1-metil-4-pentenilo, grupo 1-etil-3-butenilo, grupo 1-(isobutil)vinilo, grupo 1-etil-1-metil-2-propeno, grupo 1-etil-2-metil-2-propeno, grupo 1-isopropil-2-propeno, grupo 2-metil-2-pentenilo, grupo 3-metil-3-pentenilo, grupo 4-metil-3-pentenilo, grupo 1,3-dimetil-2-butenilo, grupo 1,1-dimetil-2-butenilo, grupo 3-metil-4-pentenilo, grupo 4-metil-4-pentenilo, grupo 1,2-dimetil-3-butenilo, grupo 1,3-dimetil-3-butenilo, grupo 1,1,2-trimetil-2-propeno, grupo 1,5-hexadieno, grupo 1-vinil-3-butenilo, grupo 2,4-hexadieno y semejantes; y grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada tales como el grupo etino, grupo 1-propino, grupo 2-propino, grupo 1-butenilo, grupo 1-metil-2-propino, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 1-penteno, grupo 1-etil-2-propino, grupo 2-penteno, grupo 3-penteno, grupo 1-metil-2-butenilo, grupo 4-penteno, grupo 1-metil-3-butenilo, grupo 2-metil-3-butenilo, grupo 1-hexeno, grupo 1-(n-propil)-2-propino, grupo 2-hexeno, grupo 1-etil-2-butenilo, grupo 3-hexeno, grupo 1-metil-2-penteno, grupo 1-metil-3-penteno, grupo 4-metil-1-penteno, grupo 3-metil-1-penteno, grupo 5-hexeno, grupo 1-etil-3-butenilo, grupo 1-etil-1-metil-2-propino, grupo 1,1-dimetil-2-butenilo, grupo 2,2-dimetil-3-butenilo y semejantes.

Cada uno de los grupos alquilo de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada, grupos cicloalquilo de C3 a C8, grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada y grupos alqueno de C2 a C6 de cadena lineal o ramificada, representados por R<sub>6</sub> puede tener al menos un sustituyente seleccionado de átomos de halógeno (por ejemplo, bromo, cloro, fluoro y yodo), grupo fenilo, grupo ciano, y grupos (alcoxi de C1 a C6 de cadena lineal o ramificada)carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo n-propoxycarbonilo, grupo isopropoxycarbonilo, grupo n-butoxycarbonilo, grupo 2-butoxycarbonilo, grupo isobutoxycarbonilo, grupo neopentiloxycarbonilo, grupo n-hexiloxycarbonilo, grupo 2-metilpentiloxycarbonilo y grupo 2-etilbutoxycarbonilo).

En las tablas 1 y 2 se muestran ejemplos representativos del compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, representado por la fórmula general (4), de la presente invención. Sin embargo, el compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, representado por la fórmula general (4), de la presente invención no está restringido a estos ejemplos. Al n° de cada compuesto se hace referencia en descripciones posteriores.

Incidentalmente, las abreviaciones usadas en la tabla 1 y en la tabla 2 tienen los siguientes significados.

Me: grupo metilo

Et: grupo etilo

35 n-Pr: grupo n-propilo

iPr: grupo isopropilo

s-Bu: grupo sec-butilo

n-Pen: grupo n-pentilo

c-Pen: grupo ciclopentilo

40 n-Hex: grupo n-hexilo

Ph: grupo fenilo.

45

Tabla 1

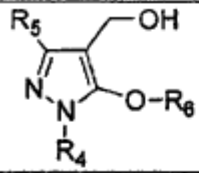
			
Compuesto n°	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	Me	CH <sub>2</sub> F	Me
2	Me	CH <sub>2</sub> F	Et
3	Me	CH <sub>2</sub> F	i-Pr
4	Me	CHF <sub>2</sub>	s-Bu
5	Me	CHF <sub>2</sub>	c-Pen
6	Me	CHF <sub>2</sub>	n-Hex
7	Me	CF <sub>3</sub>	Me
8	Me	CF <sub>3</sub>	Et
9	Me	CF <sub>3</sub>	i-Pr
10	Me	CF <sub>3</sub>	s-Bu
11	Me	CF <sub>3</sub>	c-Pen
12	Me	CF <sub>3</sub>	n-Hex
13	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
14	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN
15	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOEt
16	Me	CF <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>
17	Me	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>
18	Me	CF <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
19	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH

Tabla 2

Compuesto n°	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
21	Me	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
22	Me	CHF CF <sub>3</sub>	s-Bu
23	Me	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	c-Pen
24	Me	CHFCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n - Hex
25	Me	CH (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	s-Bu
26	Me	CN	CHF <sub>2</sub>
27	Me	COOMe	CHF <sub>2</sub>
28	Me	COOEt	CHF <sub>2</sub>
29	Me	COO (i-Pr)	CH <sub>2</sub> CN
30	Me	COO (s-Bu)	CH <sub>2</sub> COO (s-Bu)
31	Me	COOCH (CH <sub>3</sub> ) CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>
32	Me	COO (s-Bu)	CH <sub>2</sub> Ph
33	Me	COOCH (CH <sub>3</sub> ) CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
34	Et	CH <sub>2</sub> F	CH <sub>2</sub> CH=C (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
35	Et	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH
36	Et	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
37	Et	CHF CF <sub>3</sub>	Et
38	Et	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et
39	n - Pr	CHFCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	n - Pr
40	n - Pr	CH (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHClCH <sub>3</sub>
41	n - Pr	CN	CH (CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
42	n - Pr	COOMe	CH=CH <sub>2</sub>
43	i-Pr	COOEt	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
44	i-Pr	COO (i-Pr)	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> (i-Pr)
45	i-Pr	COO (s-Bu)	CH <sub>2</sub> C≡CH
46	i-Pr	CO <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
47	Ph	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
48	Ph	CF <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>
49	Ph	CHF CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>
50	Ph	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH

### Ejemplos

A continuación, el procedimiento para la producción del presente compuesto se describe específicamente a modo de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está restringida de ninguna forma por estos ejemplos.

#### 5 (Ejemplo de referencia 1)

Síntesis de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol

Se disolvieron 92,1 g (0,5 moles) de 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo en 60,1 g (1,0 mol) de ácido acético. La disolución se enfrió a 10°C o menos con agitación. A la misma se añadieron gota a gota en 1 hora 65,8 g (0,5 moles)

de una disolución acuosa de metilhidrazina al 35%. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y sucesivamente a 80°C durante 5 h para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la misma se añadieron 150 mL de tolueno, 600 mL de agua y 48 g (1,2 moles) de hidróxido de sodio. Después de la separación de fases, se añadieron a la capa acuosa 154 g (1,5 moles) de ácido clorhídrico al 35%. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 50 mL de agua y se secaron en un secador de aire caliente, para obtener 71,8 g (rendimiento: 86,5%) del compuesto del título como cristales amarillos claros.

LC-MS (EI):  $m/z = 166 (M^+)$

Punto de fusión: 179-180°C

#### 10 (Ejemplo de referencia 2)

Síntesis de 5-hidroxi-1-fenil-3-trifluorometilpirazol

Se disolvieron 18,4 g (0,1 moles) de 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo en 12,0 g (0,2 moles) de ácido acético. La disolución se enfrió a 10°C o menos con agitación. A la misma se añadieron gota a gota en 0,5 horas 11,8 g (0,11 moles) de fenilhidrazina. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y sucesivamente a 80°C durante 5 h para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la misma se añadieron 100 mL de agua. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 50 mL de agua y se secaron en un secador de aire caliente, para obtener 22,3 g (rendimiento: 98,0%) del compuesto del título como cristales amarillos claros.

LC-MS (EI):  $m/z = 228 (M^+)$

20 Punto de fusión: 190-192°C

#### (Ejemplo de referencia 3)

Síntesis de 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-metilpirazol

Se suspendieron 50,0 g (0,24 moles) de la sal de sodio de oxaloacetato de dietilo en 500 mL de etanol. A la misma se añadieron 25 mL de ácido acético. A la misma se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente y con agitación, en 0,5 horas 15 g (0,33 moles) de metilhidrazina al 97%. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y sucesivamente a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, el etanol se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. Después de la separación de fases, la capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas de acetato de etilo se combinaron y lavaron con 50 mL de agua y 50 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden. La capa de acetato de etilo resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y se sometió a destilación a vacío para separar el disolvente. Se añadieron 100 mL de agua a los cristales resultantes. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con 10 mL de agua y se secaron en un secador de aire caliente, para obtener 29,2 g (rendimiento: 71,8%) del compuesto del título como cristales amarillos claros.

35 LC-MS (EI):  $m/z = 170 (M^+)$ , 125 (base)

Punto de fusión: 151°C

#### (Ejemplo de referencia 4)

Síntesis de 3-ciano-5-hidroxi-1-fenilpirazol

Se añadieron 120 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico al 35% a 5,6 g (0,06 moles) de anilina para obtener una disolución. La disolución se enfrió en hielo a 0°C-5°C. A la misma se añadieron gota a gota con agitación 24 mL de agua en la que se habían disuelto 4,2 g (0,06 moles) de nitrito de sodio, después de lo cual se agitó durante 1 hora. A continuación, esta disolución acuosa de sal de diazonio se añadió gota a gota a 120 mL de una disolución de piridina que contenía 10,2 g (0,06 moles) de  $\alpha$ -cianosuccinato de dietilo con agitación y refrigeración con hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1 hora con refrigeración con hielo y sucesivamente durante 1 hora a temperatura ambiente, para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 240 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 2%, seguido por agitación durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a 240 mL de ácido clorhídrico al 35% con refrigeración con hielo. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con 10 mL de agua y se secaron en un secador de aire caliente, para obtener 8,4 g de cristales marrones rojizos impuros del compuesto del título. Los cristales impuros se recrystalizaron en dietil éter-éter de petróleo y se secaron en un secador de aire caliente, para obtener 5,7 g (rendimiento: 51,3%) del compuesto del título como cristales amarillos claros.

LC-MS (EI):  $m/z = 185 (M^+)$ , 125 (base)

Punto de fusión: 190°C

### Ejemplo 1

Síntesis de 5-difluorometoxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

5 Se disolvieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, en 35 g (0,15 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24%. A la disolución agitada a temperatura ambiente se añadieron gota a gota 9,7 g (0,12 moles) de una disolución de formalina al 37%, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 70,0 g (0,3 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 24% y 100 mL de acetonitrilo. Por la misma se borbotearon 17,3 g (0,20 moles) de clorodifluorometano a temperatura ambiente en 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2  
10 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la capa orgánica que apareció por separación de fases se concentró a presión reducida para obtener 26,5 g (pureza: 82,0%, rendimiento: 88,2%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente incolora.

15  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,23 (t, J = 72 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 246 ( $M^+$ ), 177 (base)

Punto de ebullición: 103-105°C/0,53 kPa.

### Ejemplo 2

Síntesis de 4-hidroximetil-5-metoxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol

20 Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 42,6 g (0,30 moles) de yoduro de metilo, seguido por agitación a temperatura ambiente  
25 durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se  
30 concentró a presión reducida para obtener 24,9 g (pureza: 67,5%, rendimiento: 79,0%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente amarillo clara.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,60 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,02 (br, 1H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 210 ( $M^+$ ), 193 (base)

35 Punto de ebullición: 80-82°C/26,7 Pa.

### Ejemplo 3

Síntesis de 4-hidroximetil-5-metoxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol

40 Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 25,2 g (0,20 moles) de sulfato de dimetilo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se  
45 concentró a presión reducida para obtener 23,5 g (pureza: 75,4%, rendimiento: 84,3%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título. El  
50 compuesto mostró espectros idénticos a los indicados en el ejemplo 2.

### Ejemplo 4

Síntesis de 5-etoxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 21,8 g (0,20 moles) de bromoetano. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 8 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 22,5 g (pureza: 82,7%, rendimiento: 83,0%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente incolora.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,57 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,73 (br, 1H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 224 ( $\text{M}^+$ ), 177 (base)

Punto de ebullición: 95-97°C/26,7 Pa.

### Ejemplo 5

Síntesis de 4-hidroximetil-5-isopropiloxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol

Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 36,9 g (0,30 moles) de bromuro de isopropilo. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 12 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 21,7 g (pureza: 59,4%, rendimiento: 53,5%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente amarilla clara.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,7-4,6 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,85 (br, 1H), 1,38 (t, J = 6,3 Hz, 6H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 231 ( $\text{M}^+$ ), 178 (base)

Punto de ebullición: 106-107°C/106,7 Pa.

### Ejemplo 6

Síntesis de 5-ciclopentiloxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 44,7 g (0,30 moles) de bromuro de ciclopentilo. La mezcla resultante se calentó a 60°C, seguido por agitación durante 12 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 41,97 g (pureza: 42,2%, rendimiento: 67,0%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente amarilla clara.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,0-5,1 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,9-1,6 (m, 8H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 264 ( $\text{M}^+$ ), 178 (base)

Punto de ebullición: 105-107°C/26,7 Pa.

### Ejemplo 7

Síntesis de 5-benciloxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

5 Se disolvieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, en 35,0 g (0,15 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24%. A la disolución agitada a temperatura ambiente se añadieron gota a gota 9,7 g (0,12 moles) de una disolución de formalina al 37%, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron 70,0 g (0,30 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24% y 100 mL de acetonitrilo. A la misma se añadieron gota a gota 20,5 g (0,12 moles) de bromuro de bencilo a temperatura ambiente en 1 hora, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la capa orgánica, que apareció por separación de fases, se concentró a presión reducida para obtener 26,1 g (pureza: 80,0%, rendimiento: 73,1%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título como una disolución transparente amarilla clara.

15  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,1-7,3 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 286 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base).

### Ejemplo 8

Síntesis de 5-etoxicarbonilmetiloxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

20 Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 93,4 g (0,20 moles) de bromoacetato de etilo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 44,7 g (pureza: 63,0%, rendimiento: 81,9%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener una disolución transparente amarilla clara. Se añadió n-hexano a la disolución. Los cristales blancos resultantes se recogieron mediante filtración por succión para obtener el compuesto del título como cristales blancos.

35  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,18 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm

Punto de ebullición: 142°C/33,3 Pa

Punto de fusión: 57-59°C.

### Ejemplo 9

Síntesis de 5-propargiloxi-4-hidroximetil-1-metil-3-trifluorometilpirazol

40 Se suspendieron 16,6 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio en 100 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 4,5 g (0,15 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 41,8 g (0,30 moles) de carbonato de potasio. A la misma se añadieron gota a gota 23,8 g (0,20 moles) de bromuro de propargilo. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo. Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 31,2 g (pureza: 36,9%, rendimiento: 49,2%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título como una disolución transparente amarilla clara.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,95 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,78 (s, 1H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 234 ( $\text{M}^+$ ), 203 (base)

Punto de ebullición: 99-101°C/133,3 Pa.

## 5 Ejemplo 10

Síntesis de 5-difluorometoxi-4-hidroximetil-1-fenil-3-trifluorometilpirazol

Se disolvieron 22,8 g (0,10 moles) de 5-hidroxi-1-fenil-3-trifluorometilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 2, en 35,0 g (0,15 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24%. A la disolución agitada a temperatura ambiente se añadieron gota a gota 9,7 g (0,12 moles) de una disolución de formalina al 37%, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron 70,0 g (0,30 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24% y 100 mL de acetonitrilo. Por la misma se borbotearon 17,3 g (0,20 moles) de clorodifluorometano a temperatura ambiente en 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la capa orgánica, que apareció por separación de fases, se concentró a presión reducida para obtener 28,0 g (pureza: 93,6%, rendimiento: 84,9%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título como cristales blancos.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6-7,4 (m, 5H), 6,67 (t, J = 72 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 308 ( $\text{M}^+$ ), 77 (base)

20 Punto de fusión: 57-59°C.

## Ejemplo 11

Síntesis de 3-etoxicarbonilmetiloxi-5-difluorometoxi-4-hidroximetil-1-metilpirazol

Se suspendieron 8,5 g (0,05 moles) de 3-etoxicarbonil-5-hidroxi-1-metilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 3, y 10,5 g (0,08 moles) de carbonato de potasio en 50 mL de DMF. En esta suspensión agitada a temperatura ambiente se colocaron 2,3 g (0,08 moles) de paraformaldehído, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Luego, se añadieron 20,9 g (0,15 moles) de carbonato de potasio. Por la misma se borbotearon 8,6 g (0,10 moles) de clorodifluorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de agua. La capa orgánica, que apareció por separación de fases, se separó. La capa acuosa se sometió a re-extracción con 50 mL de acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con 50 mL de agua, 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y 30 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener 24,3 g (pureza: 42,2%, rendimiento: 82,0%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título como cristales blancos.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,61 (q, J = 71,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 250 ( $\text{M}^+$ ), 153 (base)

40 Punto de fusión: 90-91°C

## Ejemplo 12

Síntesis de 3-ciano-5-difluorometoxi-4-hidroximetil-1-fenilpirazol

Se disolvieron 18,5 g (0,10 moles) de 3-ciano-5-hidroxi-1-fenilpirazol, sintetizado en el ejemplo de referencia 4, en 35,0 g (0,15 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24%. A la disolución agitada a temperatura ambiente se añadieron gota a gota 9,7 g (0,12 moles) de una disolución de formalina al 37%, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron 70,0 g (0,3 moles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 24% y 100 mL de acetonitrilo. Por la misma se borbotearon 17,3 g (0,20 moles) de clorodifluorometano a temperatura ambiente en 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas para dar lugar a una reacción. Después de la reacción, la capa orgánica, que apareció por separación de fases, se concentró a presión reducida para obtener 24,6 g (pureza: 70,6%, rendimiento: 65,5%) de una disolución impura del compuesto del título. La disolución impura se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título como cristales blancos.



## ES 2 381 695 T3

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6-7,4 (m, 5H), 4,72 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 2,10 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H) ppm

GC-MS (EI):  $m/z = 265$  ( $\text{M}^+$ ), 77 (base)

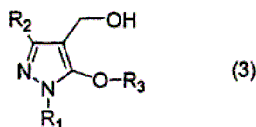
Punto de fusión: 71-72°C.

5 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para producir industrialmente un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol. Según la presente invención un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol, representado por la fórmula general (1) se forma en una única etapa sin usar un reactor especial o un catalizador caro o un metal de transición, en una operación sencilla en condiciones suaves con un buen rendimiento. Por otra parte, el presente procedimiento no genera ningún residuo peligroso derivado del catalizador o del metal de transición y tiene un alto valor industrial.

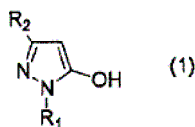
10

## REIVINDICACIONES

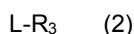
1. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (3)



- 5 (en la que  $R_1$  es un grupo alquilo, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente,  $R_2$  es un grupo que extrae electrones, y  $R_3$  es un grupo alquilo que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilalquilo que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo que puede tener un sustituyente, o un grupo alquinilo que puede tener un sustituyente), el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de pirazol representado por la fórmula general (1)
- 10 (1)



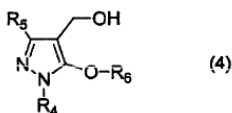
(en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se definieron anteriormente) con un compuesto representado por la fórmula general (2)



- 15 (en la que L es un grupo saliente y  $R_3$  es como se definió anteriormente) en presencia de una base y formaldehído.
2. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1, en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo haloalquilsulfoniloxi, o un grupo bencenosulfoniloxi que puede tener un sustituyente.
- 20 3. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo haloalquilo, un grupo ciano, o un grupo alcoxycarbonilo.
4. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo (mono a trifluoro)metilo.
- 25 5. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo trifluorometilo.
6. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo ciano.
- 30 7. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo.
8. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo etoxycarbonilo.
9. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno.
- 35 10. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de halógeno y  $R_3$  es un grupo haloalquilo.
- 40 11. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo saliente representado por L es un átomo de cloro y  $R_3$  es un grupo difluorometilo.
12. Un procedimiento para producir un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es un grupo metilo, el grupo que extrae electrones representado por  $R_2$  es un grupo trifluorometilo, y el compuesto representado por la fórmula general (2) es un cloro(mono a trihalógeno sustituido)metano, o en el

que R<sub>1</sub> es un grupo metilo, el grupo que extrae electrones representado por R<sub>2</sub> es un grupo trifluorometilo, y el compuesto representado por la fórmula general (2) es un clorodifluorometano.

13. Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol representado por la fórmula general (4)



- 5 (en la que R<sub>4</sub> es un grupo alquilo de C1 a C6, un grupo arilo que puede tener un sustituyente o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente, R<sub>5</sub> es un grupo haloalquilo de C1 a C6, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, y R<sub>6</sub> es un grupo alquilo de C1 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3 a C8 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, un grupo alqueno de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, o un grupo alquino de C2 a C6 que está sustituido o sin sustituir con un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo).
- 10
14. Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 13, en el que R<sub>5</sub> es un grupo (mono a trifluoro)metilo, o en el que R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo, o en el que R<sub>5</sub> es un grupo ciano, o en el que R<sub>5</sub> es un grupo (alcoxi de C1 a C6)carbonilo, o en el que R<sub>5</sub> es un grupo etoxicarbonilo.
- 15
15. Un compuesto tipo 5-alcoxi-4-hidroximetilpirazol según la reivindicación 13, en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo y R<sub>6</sub> es un grupo (mono a trihalógenosustituido)metilo, o en el que R<sub>4</sub> es un grupo metilo, R<sub>5</sub> es un grupo trifluorometilo y R<sub>6</sub> es un grupo difluorometilo.

20