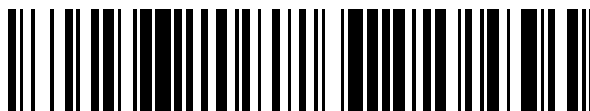


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 508 765**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2005 E 05728918 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 1767528**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol**

30 Prioridad:

31.03.2004 JP 2004102963

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.10.2014

73 Titular/es:

**IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
4-26, Ikenohata 1-chome Taitoh-ku
Tokyo 110-0008, JP**

72 Inventor/es:

UCHIDA, YUKIO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 508 765 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 de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol, que es útil como intermedio en la producción de productos químicos farmacéuticos y agrícolas.

Antecedentes de la técnica

El compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol obtenido por la presente invención es útil como intermedio en la producción de productos químicos farmacéuticos y agrícolas.

En cuanto al procedimiento para producir un compuesto de 4-tiometilpirazol, se conoce un método de hacer reaccionar un compuesto de 4-clorometilpirazol y un compuesto de azufre (véase, Documento de patente 1).

Para obtener un compuesto de 4-clorometilpirazol usado como materia prima de esta reacción, por ejemplo, después de que se sintetiza un compuesto de pirazol que tiene un grupo metilo en la posición 4 por medio de una reacción de cierre del anillo de los correspondientes β -cetoésteres con hidracinas, el grupo metilo se debe convertir en un grupo clorometilo por cloración. Además, para obtener un compuesto de 4-tiometilpirazol, este grupo clorometilo se debe hacer reaccionar con un compuesto de azufre orgánico (véase, Documento de patente 1). Sin embargo, este método no es satisfactorio como procedimiento industrial para producir un compuesto de 4-tiometilpirazol, porque la reacción comprende múltiples etapas y el rendimiento no es alto debido a la dificultad de la monohalogenación selectiva del grupo metilo en la posición 4 del pirazol.

En cuanto al procedimiento para producir el compuesto de 4-clorometilpirazol como materia prima en el método anteriormente descrito, se conoce también un método de clorometilar directamente un compuesto de pirazol sin substituir en la posición 4 (véase, Documento de no-patente 1). Sin embargo, este método es problemático y apenas empleable como método de producción industrial, porque la reacción está asociada a la subproducción de un éter bis(clorometílico) que es una sustancia carcinógena.

Además, no se conoce una reacción de tiometilar directamente un compuesto de pirazol.

(Documento de patente 1) – Publicación de patente internacional WO2004/013106

(Documento de no-patente 1) – Journal of chemical Society, pp. 1205-1208 (1955).

Descripción de la invención

Se ha demandado un método capaz de resolver los inconvenientes de las técnicas convencionales y producir simple y fácilmente un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol con un buen rendimiento.

En estas circunstancias, los presentes inventores han realizado estudios intensivos del procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol, como resultado, se ha encontrado que sorprendentemente, cuando un compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) mostrada posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de azufre representado por la fórmula (2) mostrada posteriormente en presencia de una base y formaldehído, se produce un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) mostrado posteriormente. La presente invención se ha conseguido basada en este hallazgo.

Según el procedimiento de la presente invención que tiene tal constitución, un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) se puede producir a partir de un compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) con un buen rendimiento por una sola etapa por un método de operación simple y fácil en condiciones suaves sin usar un aparato de reacción especial o un catalizador o metal de transición caro. Además, en el procedimiento de la presente invención, no se produce substancialmente un residuo perjudicial derivado de un catalizador o metal de transición y por lo tanto, este procedimiento es respetuoso con el medio ambiente y tiene un alto valor de utilidad industrial.

Además, según una realización de usar agua como disolvente en el procedimiento de la presente invención, se proporciona un procedimiento más respetuoso con el medio ambiente que tiene un mayor valor de utilidad industrial.

Realización de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe con detalle a continuación. En lo siguiente, a menos que se indique lo contrario, las "partes" y "%" que denotan una relación de cantidades son en base al peso.

(Procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol)

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) con un compuesto de azufre representado por la fórmula (2) en presencia de una base y formaldehído.

5 (Isómero)

El compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) usado como materia prima en la presente invención y el compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) como producto pueden estar presentes en la forma de un tautómero de ceto-enol. En la presente invención, el compuesto de materia prima y el producto se representan por una estructura basada en la forma de enol como en las fórmulas (1) y (3), pero en la práctica, la relación composicional del tautómero ceto-enol a veces varía dependiendo, por ejemplo, del disolvente para disolver el compuesto e incluso en tal caso, la materia prima o producto en el procedimiento de la presente invención incluye ambos isómeros de la forma ceto/forma enol.

(Compuesto de 5-hidroxipirazol)

El compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) usado como materia prima en la presente invención se describe a continuación.

El método para obtener el compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) no está particularmente limitado. Es decir, se puede usar uno cualquiera de los métodos en los siguientes ejemplos o se pueden usar también otros métodos.

(Ejemplos de método de síntesis)

20 Con respecto al método de síntesis del compuesto de 5-hidroxipirazol, por ejemplo, se puede referir a Hiroshi Yamanaka et al., Hetero-Kan Kagobutsu no Kagaku (Chemistry of Heterocyclic Compounds), Chap. 5, Kodansha Scientific (1988), y J.A. Joule and K. Mills, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd ed., Chap. 4.3.2.3, Pergamon (2000).

25 Por ejemplo, un método de hacer reaccionar un correspondiente compuesto de β -cetoéster con una hidracina, más específicamente, un método en el que se puede sintetizar 1-metil-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol con un rendimiento de 49% calentando a reflujo 4,4,4-trifluoroacetato de etilo y metilhidrazina con un disolvente de agua con calentamiento durante 2 horas, se publica en Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, página 243 (1990).

30 Similarmente, un método de hacer reaccionar un diéster oxaloacético con una hidracina para obtener un compuesto de 3-(alcoxycarbonil)-5-hidroxipirazol, y un método de convertir el grupo alcoxycarbonilo del compuesto obtenido en un grupo ciano se describen con detalle en Kokai (publicación de patente japonesa sin examinar) No. 10-287654.

También, se describe un método para obtener un compuesto de 3-ciano-5-hidroxipirazol por una reacción de un ácido α -cianosuccínico con una sal de diazonio en Kokoku (publicación de patente japonesa examinada) No. 51-3356.

(Substituyente R_1)

35 En cuanto a la fórmula (1) que representa un compuesto de 5-hidroxipirazol que es el compuesto de materia prima en el procedimiento de la presente invención, los ejemplos del substituyente representado por R_1 en la fórmula (1) incluyen los siguientes:

(1) un átomo de hidrógeno;

40 (2) un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6 (de aquí en adelante, en cuanto el número de carbonos, por ejemplo, cuando el número de carbonos es de 1 a 6, esto simplemente se denomina "C1-C6", tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, y grupo n-hexilo;

45 (3) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o de anillo condensado, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo fenilo y grupo naftilo; el grupo hidrocarbonado aromático puede tener uno o más substituyentes tales como aquellos en los siguientes de (3.1) a (3.21):

(3.1) un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor y yodo,

(3.2) un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, y grupo n-hexilo;

50 (3.4) un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo

isopropoxi,

(3.6) un grupo (alcoxi C1-C6)-(alquilo C1-C6) lineal o ramificado tal como grupo metoximetilo, grupo 1-metoxietilo y grupo 1-etoxietilo,

(3.10) un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo,

5 (3.13) un grupo nitro,

(3.14) un grupo amino, y

(3.21) un grupo ciano;

Entre aquellos descritos anteriormente, en vista de la fácil disponibilidad, los siguientes son apropiadamente usables como sustituyente R₁.

10 Son preferidos un grupo alquilo C1-C6 como se representa por metilo, y un grupo hidrocarbonado aromático siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, como se representa por fenilo, y son más preferidos un grupo metilo y un grupo fenilo.

(Grupo R₂ aceptor de electrones)

15 El grupo aceptor de electrones representado por R₂ en la fórmula (1) quiere decir un grupo de átomos capaz de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, un grupo hidrocarbonado aromático que tiene tal grupo de átomos, o un grupo heterocíclico aromático que tiene tal grupo de átomos: son

(1) un grupo haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo; un grupo carboxilo, o una sal metálica de un grupo carboxilo, como se representa por una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio;

20

(2) un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo;

(3) un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor y yodo; un grupo nitro; un grupo formilo;

(4) un grupo (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metilcarbonilo (grupo acetilo) y grupo etilcarbonilo;

25 (5) un grupo arilcarbonilo siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10,

tal como grupo benzoilo y grupo naftoilo; un grupo ciano;

(8) un grupo hidrocarbonado aromático que contiene, como sustituyente, uno o más grupos de átomos capaces de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo clorofenilo (por ejemplo, 2,4-diclorofenilo), grupo carboxifenilo y grupo nitrofenilo; y

30

(9) un grupo heterocíclico aromático monocíclico o de anillo condensado que contiene, como sustituyente, uno o más grupos de átomos capaces de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, y que tiene de 1 a 4 heteroátomos que son por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, tal como grupo clorofurilo, grupo clorobenzofurilo, grupo cloropiridilo, grupo clorotienilo, grupo carboxibenzotienilo, grupo nitrooxazolilo, grupo cianobenzooxazolilo, grupo clorotiazolilo, grupo clorobenzotiazolilo, grupo acetilisooxazolilo, grupo benzoiltiadiazolilo, grupo cloropirazilo, grupo cloropirimidilo, grupo cloroindolilo, grupo cloroquinolinilo, grupo aminocarbonilpirazolilo, grupo metilaminocarbonilimidazolilo, grupo trifluorometilbenzoimidazolilo, grupo metoxicarboniltriazolilo, y grupo clorotriazinilo.

40

(Grupo aceptor de electrones R₂ preferido)

Entre aquellos descritos anteriormente, en vista de la estabilidad en las condiciones de reacción, es decir, en presencia de una base, y estabilidad final del rendimiento, los siguientes son apropiadamente utilizables como grupo aceptor de electrones R₂.

45 Son preferidos un grupo haloalquilo C1-C8 representado por trifluorometilo; un grupo hidrocarbonado aromático que contiene, como sustituyente, uno o más grupos de átomos capaces de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, siendo el número de átomos que constituyen en anillo de 6 a 14, como se representa por 2,4-clorobencilo; y un grupo ciano, y son más preferidos un grupo trifluorometilo, 2,4-diclorofenilo y un grupo ciano.

(Compuesto de 5-hidroxipirazol preferido)

Por consiguiente, los ejemplos específicos del compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) incluyen 5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 3-etoxicarbonil-5-hidroxipirazol, 3-acetil-5-hidroxipirazol, 3-benzoil-5-hidroxipirazol, 3-ciano-5-hidroxipirazol, 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-(4-trifluorometilfenil)pirazol, 3-(4-etoxicarbonilfenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol, 3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol, 3-(3,5-dinitrofenil)-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, 1-terc-butil-3-(4-carboxifenil)-5-hidroxipirazol, 3-(4-acetilfenil)-1-terc-butil-5-hidroxipirazol, 1-terc-butil-3-(4-cianofenil)-5-hidroxipirazol, 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-(3-nitrofenil)pirazol, 5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-etoxicarbonilfenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(4-cianofenil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol, 1-(2-naftil)-5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol.

(Compuesto de azufre)

El compuesto de azufre representado por la fórmula (2) se describe a continuación.

15 Los ejemplos del sustituyente representado por R3 en la fórmula (2) incluyen los siguientes:

Un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y grupo n-hexilo; un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o de anillo condensado siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo fenilo y grupo naftilo (el grupo hidrocarbonado aromático puede tener uno o más sustituyentes, por ejemplo, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y grupo n-hexilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo isopropoxi, un grupo hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo hidroximetilo y grupo hidroxietilo, un grupo (alcoxi C1-C6)-(alquilo C1-C6) lineal o ramificado tal como grupo metoximetilo, grupo metoxietilo y grupo etoxietilo, un grupo haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo fluorometilo, grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo, un grupo carbonilo, una sal metálica de un grupo carbonilo, representada por una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio, un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metoxycarbonilo y grupo etoxycarbonilo, un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor y yodo, un grupo nitro, un grupo mono- o di-(alquil C1-C6)amino lineal o ramificado, tal como grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino y grupo dietilamino, un grupo (alquil C1-C6)carbonilamino lineal o ramificado tal como grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metilcarbonilo y grupo etilcarbonilo, o un grupo arilcarbonilo siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo benzoilo, y grupo naftolilo, y un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o de anillo condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos con por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, tal como un grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo y grupo furilcarbonilo);

un grupo heterocíclico aromático o no aromático que incluye un grupo heterocíclico aromático monocíclico o de anillo condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos que son por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, como se representa, por ejemplo, por un grupo furilo, un grupo benzofurilo, un grupo piridilo, un grupo tienilo, un grupo benzotienilo, un grupo oxazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo triazolilo y un grupo triazinilo (el grupo heterocíclico aromático puede tener uno o más sustituyentes, por ejemplo, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y grupo n-hexilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo isopropoxi, un grupo hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo hidroximetilo y grupo hidroxietilo, un grupo (alcoxi C1-C6)-(alquilo C1-C6) lineal o ramificado tal como grupo metoximetilo, grupo metoxietilo y grupo etoxietilo, un grupo haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo fluorometilo, grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo, un grupo carbonilo, o una sal metálica de un grupo carbonilo, como se representa por una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio, un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metoxycarbonilo y grupo etoxycarbonilo, un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor y yodo, un grupo nitro, un grupo mono- o di-(alquil C1-C6)amino lineal o ramificado, tal como grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino y grupo dietilamino, un grupo (alquil C1-C6)carbonilamino lineal o ramificado tal como grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metilcarbonilo y grupo etilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo benzoilo, y grupo naftolilo, y un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o de anillo condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos con por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de

nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, tal como un grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo y grupo furilcarbonilo);

y un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o de anillo condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos que son por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, como se representa, por ejemplo, por un grupo hidrofurilo, un grupo piranilo, un grupo tioranilo, un grupo tianilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo indolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo imidazolinidilo y un grupo piperazinilo (el grupo heterocíclico no aromático puede tener uno o más substituyentes, por ejemplo, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y grupo n-hexilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo isopropoxi, un grupo hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo hidroximetilo y grupo hidroxietilo, un grupo (alcoxi C1-C6)-(alquilo C1-C6) lineal o ramificado tal como grupo metoximetilo, grupo metoxietilo y grupo etoxietilo, un grupo haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado tal como grupo fluorometilo, grupo difluorometilo y grupo trifluorometilo, un grupo carboxilo, o una sal metálica de un grupo carboxilo, representada por una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de bario y sal de magnesio, un grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metoxicarbonilo y grupo etoxicarbonilo, un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor y yodo, un grupo nitro, un grupo mono- o di-(alquil C1-C6)amino lineal o ramificado, tal como grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo etilamino y grupo dietilamino, un grupo (alquil C1-C6)carbonilamino lineal o ramificado tal como grupo acetilamino, grupo propionilamino y grupo butirilamino, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado tal como grupo metilcarbonilo y grupo etilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, tal como grupo benzoilo, y grupo naftolilo, y un grupo heteroarilcarbonilo monocíclico o de anillo condensado que tiene de 1 a 4 heteroátomos con por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10, tal como un grupo piridilcarbonilo, grupo tienilcarbonilo y grupo furilcarbonilo);

(Grupo X)

X en la fórmula (2) representa, por ejemplo, un átomo de hidrógeno; o un átomo metálico como se representa, por ejemplo, por un metal alcalino tal como sodio, potasio y litio, y un metal alcalinotérreo tal como magnesio y calcio.

En el caso en el que n en la fórmula (2) es 0, el compuesto es un tiol o una de sus sales, y cuando n es 2, el compuesto es un ácido sulfinico o una de sus sales.

En el compuesto de azufre representado por la fórmula (2) para uso en la reacción, X puede ser un átomo de hidrógeno o una sal metálica de un metal alcalino tal como sodio, potasio y litio o de un metal alcalinotérreo tal como magnesio y calcio. Además, en el caso en el que el compuesto de azufre es un tiol (un compuesto en el que n en la fórmula (2) es 0), un precursor capaz de producir un tiol, como se representa por una sal de isotiouronio o similares, se puede preparar fácilmente por una reacción del correspondiente haluro de alquilo con tiourea, se puede hidrolizar en el mismo recipiente de reacción, de modo que se puede formar en el sistema y usar un tiol que se prepara como materia prima en la reacción.

(Ejemplo específico de compuesto de azufre)

Por consiguiente, los ejemplos específicos de compuesto de azufre representado por la fórmula (2) incluyen tiometóxido de sodio, tioetóxido de sodio, 2-butanotiol, tiofenol, 2-etiltiofenol, 4-metoxitiofenol, 4-clorotiofenol, 4-nitrotiofenol, 4-dimetilaminotiofenol, 4-cianotiofenol, 4-acetiltiofenol, 2-mercaptopiridina, 2-mercaptobenzoxazol, 2-mercaptobenzotiazol, una sal de isotiouronio como se representa por hidrocloreuro de n-hexiltiocarboxamidina, hidrocloreuro de benciltiocarboxamidina e hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]tiorcarboxamidina, bencenosulfonato de sodio y p-toluenosulfonato de sodio.

(Método de reacción)

El método de hacer reaccionar un compuesto de 5-hidroxi-pirazol representado por la fórmula (1) con un compuesto de azufre representado por la fórmula (2) para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) se describe a continuación.

(Formaldehído)

La reacción descrita anteriormente se realiza en presencia de formaldehído. La forma del formaldehído para uso en esta reacción no está particularmente limitada y se puede usar formaldehído en cualquier forma, pero es fácil en vista de la operación y se prefiere el uso de una disolución acuosa de formaldehído con una concentración de 35 a 50% como se representa por formalina al 35% fácilmente disponible como producto comercial, o paraformaldehído (un polímero de formaldehído, que produce formaldehído en el sistema al someterlo a hidrólisis y por lo tanto, es utilizable como un equivalente de formaldehído).

(Cantidad usada)

La cantidad de formaldehído usada puede ser suficiente si es una cantidad de un equivalente o más por equivalente del compuesto de materia prima representado por la fórmula (1), pero la cantidad usada es usualmente de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 3,0 equivalentes, por mol del compuesto de materia prima representado por la fórmula (1).

La cantidad usada del compuesto de azufre representado por la fórmula (2) puede ser suficiente si es una cantidad de un equivalente o más al compuesto de materia prima de fórmula (1), pero la cantidad usada es usualmente de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 1,2 equivalentes, por mol del compuesto de materia prima representado por la fórmula (1).

(Base)

En la presente invención, la reacción se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base para uso en la reacción incluyen los siguientes:

(1) un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio;

(2) un metal alcalino tal como metal de sodio, metal de potasio y metal de litio;

(3) un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio;

(4) un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de bario, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio;

(5) un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio;

(6) una base inorgánica como se representa por, por ejemplo, un óxido de metal alcalinotérreo tal como óxido de bario, óxido de magnesio y óxido de calcio; y un alcóxido metálico tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y terbutóxido de potasio; y

(7) una base orgánica como se representa por, por ejemplo, un metal alcalino tal como butillitio.

Entre estas, son preferidas un hidróxido de metal alcalino y un alcóxido metálico en vista de la disponibilidad, y un hidróxido de metal alcalino, particularmente, hidróxido de sodio, es más preferido, porque la reacción se puede realizar con disolvente acuoso y por lo tanto, se puede reducir la carga tal como el agua de desecho después del tratamiento.

(Cantidad de base usada)

La cantidad de base usada puede ser cualquier cantidad con tal de que sea suficientemente grande para permitir el progreso satisfactorio de la reacción, pero la cantidad usada es, por ejemplo, de 1,0 a 2,0 mol, preferentemente de 1,5 a 10 mol, más preferentemente de 1,5 a 3,0 mol, por mol del compuesto de 5-hidroxipirazol (compuesto de materia prima) representado por la fórmula (1).

(Disolvente)

La reacción de la presente invención se puede realizar en presencia de un disolvente, si se desea.

El disolvente utilizable para la reacción puede ser suficiente si no inhibe la reacción, y sus ejemplos incluyen agua; alcoholes tales como metanol y etanol; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y clorobenceno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, triamida hexametilfosfórica (HMPA) y carbonato de propileno; disolventes basado en éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; e hidrocarburos alifáticos tales como pentano y n-hexano. Estos disolventes se pueden usar individualmente o en forma de disolvente mixto con una relación de mezcla arbitraria. En vista de la solubilidad y reactividad de la base, la reacción se realiza preferentemente usando agua o alcoholes, más preferentemente en agua o metanol.

La cantidad del disolvente puede ser suficiente si es suficientemente grande para permitir la agitación satisfactoria del sistema de reacción, pero su cantidad es usualmente de 0,05 a 10 l (litros), preferentemente de 0,5 a 2 l, por mol del compuesto de 5-hidroxipirazol (compuesto de materia prima) representado por la fórmula (1).

(Condiciones de reacción)

La temperatura de reacción de esta reacción puede ser, por ejemplo, de 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado, pero la reacción se realiza preferentemente a de 20 a 25°C, particularmente, a temperatura ambiente con agitación, porque esto es simple y se obtiene un buen rendimiento.

El tiempo de reacción de esta reacción no está particularmente limitado, pero la reacción se puede completar

satisfactoriamente en el tiempo de 1 a 10 horas.

Según esta reacción, un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) se puede producir con un buen rendimiento por un método de operación simple y fácil en condiciones suaves. El compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la fórmula (3) es un compuesto útil como material en bruto intermedio para productos químicos farmacéuticos y agrícolas.

Ejemplos

El procedimiento para producir el compuesto de la presente invención se describe específicamente a continuación por referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

(Ejemplo de referencia 1)

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

Se disolvió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (92,1 g (0,5 mol)) en 60,1 g (1,0 mol) de ácido acético. La disolución resultante se enfrió a 10°C o menos con agitación, y se le añadieron gota a gota durante 1 hora 65,8 g (0,5 mol) de una disolución acuosa de metilhidrazina al 35%. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y subsecuentemente a 80°C durante 5 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le añadieron 150 ml (mililitros) de tolueno, 600 ml de agua y 48 g (1,2 mol) de hidróxido de sodio. Después de la separación de líquido, se añadieron gota a gota 154 g (1,5 mol) de ácido clorhídrico al 35% a la capa acuosa obtenida, y los cristales producidos se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron dos veces con 50 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 71,8 g (rendimiento: 86,5%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

20 LC-MS (EI): m/z=166 (M⁺), punto de fusión: 179-180°C.

(Ejemplo de referencia 2)

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

Se disolvió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (18,4 g (0,1 mol)) en 12,0 g (0,2 mol) de ácido acético. La disolución resultante se enfrió a 10°C o menos con agitación, y se le añadieron gota a gota durante 0,5 horas 11,8 g (0,11 mol) de fenilhidrazina. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y subsecuentemente a 80°C durante 5 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le añadieron 100 ml de agua. Los cristales producidos se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 50 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 22,3 g (rendimiento: 98,0%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

30 LC-MS (EI): m/z=228 (M⁺), punto de fusión: 190-192°C.

(Ejemplo de referencia 3)

Síntesis de 5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol:

Se disolvió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (18,4 g (0,1 mol)) en 20 ml de etanol. La disolución resultante se enfrió a 10°C o menos con agitación, y se le añadieron gota a gota durante 0,5 horas 6 g (0,12 mol) de hidrazina. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y subsecuentemente a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le añadieron 100 ml de agua y 20,6 g (0,2 mol) de ácido clorhídrico al 35%. Los cristales producidos se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 12,8 g (rendimiento: 68,1%) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

40 LC-MS (EI): m/z=152 (M⁺).

(Ejemplo de referencia 4)

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

Se suspendió oxaloacetato de dietilo (50,0 g (0,24 mol)) en 500 ml de etanol, y se le añadieron 25 ml de ácido acético. Subsecuentemente, se le añadieron gota a gota 15 g (0,33 mol) del metilhidrazina al 97% durante 0,5 horas con agitación. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La disolución resultante se enfrió, se retiró etanol por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Después de la separación del líquido, la capa acuosa se reextrajo con 50 ml de acetato de etilo, y las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 50 ml de agua y a continuación con 50 ml de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después de añadir 100 ml de agua a los cristales precipitados, se recogieron los cristales por filtración, se lavaron

con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 29,2 g (rendimiento: 71,8%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

LC-MS (EI): $m/z=170$ (M^+), 125 (base), punto de fusión: 151°C.

(Ejemplo de referencia 5)

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

Se añadió agua (120 ml) y 15 ml de ácido clorhídrico al 35% a 5,6 g (0,06 mol) de anilina, y la mezcla se disolvió. Subsecuentemente, se le añadieron gota a gota 24 ml de agua que tiene disuelto en ella 4,2 g (0,06 mol) de nitrito de sodio con agitación con enfriamiento con hielo a de 0 a 5°C, y la disolución resultante se agitó durante 1 hora para preparar cloruro de bencenodiazonio. Una disolución acuosa de esta sal de diazonio se añadió gota a gota a una disolución de 120 ml de piridina que contiene 10,2 g (0,06 mol) de α -cianosuccinato de dietilo con agitación con enfriamiento con hielo. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se completó la reacción, se añadieron 240 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 2%, seguido de agitación durante 2 horas. La disolución de reacción obtenida se añadió gota a gota a 240 ml de ácido clorhídrico al 35% con enfriamiento con hielo, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 8,4 g de los cristales en bruto del compuesto del título en forma de cristales rojo-marrón. Estos cristales en bruto se recrystalizaron en éter dietílico/éter de petróleo y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 5,7 g (rendimiento: 51,35) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

LC-MS (EI): $m/z=185$ (M^+), 125 (base), punto de fusión: 190°C.

20 (Ejemplo de referencia 6)

Síntesis de 3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol:

Se suspendió etilmalonato de potasio (22,1 g (0,13 mol)) en 200 ml de acetato de etilo, y se le añadieron secuencialmente con agitación con enfriamiento con hielo 29,14 g (0,29 mol) de trietilamina y 13,7 g (0,14 mol) de cloruro de magnesio. El líquido de suspensión resultante se agitó a 40°C durante 6 horas y de nuevo se enfrió con hielo, y se le añadió gota a gota 20,9 g (0,1 mol) de cloruro de 2,4-diclorobenzilo durante 1 hora manteniendo la disolución de reacción a 10°C o menos. Después de la adición gota a gota, se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Subsecuentemente, se añadieron gota a gota a la disolución de reacción 200 ml de ácido clorhídrico al 5%, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 50 ml de agua y a continuación con 30 ml de salmuera saturada, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido por la concentración, se añadieron 100 ml de etanol. La disolución resultante se enfrió a 10°C o menos con agitación, y se le añadieron gota a gota 13,1 g (0,1 mol) de una disolución acuosa al 35% de metilhidrazina durante 1 hora. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación a 80°C durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 300 ml de agua, y los cristales producidos se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron dos veces con 50 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 12,3 g (rendimiento: 50,2%) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7,53$ (d; $J=1,8$ Hz, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,54 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=242$ [$(M-1)^+$], punto de fusión: 221-223°C.

(Ejemplo de referencia 7)

40 Síntesis de 3-(3,5-dinitrofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol:

Se suspendió etilmalonato de potasio (11,0 g (0,07 mol)) en 100 ml de acetato de etilo, y se le añadieron secuencialmente con agitación con enfriamiento con hielo 14,5 g (0,19 mol) de trietilamina y 6,9 g (0,08 mol) de cloruro de magnesio. El líquido de suspensión resultante se agitó a 40°C durante 6 horas y de nuevo se enfrió con hielo, y se le añadieron gota a gota 11,5 g (0,05 mol) de cloruro de 3,5-dinitrobenzilo durante 1 hora manteniendo la disolución de reacción a 10°C o menos. Después de la adición gota a gota, se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Subsecuentemente, se añadieron gota a gota a la disolución de reacción 100 ml de ácido clorhídrico al 5%, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 50 ml de agua y a continuación con 30 ml de salmuera saturada, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido por la concentración, se añadieron 100 ml de etanol, y se añadieron a continuación gota a gota 2,4 g (0,05 mol) de metilhidrazina al 97% a temperatura ambiente con agitación. Después de la adición gota a gota, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y subsecuentemente a 80°C durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 300 ml de agua, y los cristales producidos se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron dos veces con 50 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 4,2 g (rendimiento: 30,2%) del compuesto del título en forma de cristales rojos.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=8,90$ (t; $J=2,1$ Hz, 1H), $8,85$ (d; $J=2,1$ Hz, 2H), $4,60$ (s, 1H), $3,73$ (s, 3H), $3,3-3,4$ (m, 1H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=264$ (M^+), punto de fusión: $230-231^\circ\text{C}$.

(Ejemplo de referencia 8)

5 Síntesis de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisooxazol:

Se añadieron etanol (500 ml) y 63,0 g (0,75 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agitaron a temperatura ambiente. Después de soplar 84,2 g (1,50 mol) de isobuteno gaseoso durante 0,5 horas, se elevó la temperatura a 70°C , y se añadió gradualmente gota a gota a la disolución de reacción 131,3 g (0,5 mol) de una disolución de dicloroformoxima en éter isopropílico al 40%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 8 horas. La disolución de reacción resultante se dejó enfriar a 25°C o menos y después de retirar los sólidos inorgánicos por filtración, el residuo se sometió a destilación a presión reducida de $62^\circ\text{C}/1,1$ kPa para obtener 32,3 g (rendimiento: 51%) de 3-cloro-4,5-dihidroisooxazol en forma de líquido incoloro transparente.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=2,88$ (s, 2H), $1,41$ (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=133$ (M^+), 118 (base), punto de ebullición: $50^\circ\text{C}/0,7$ kPa.

15 (Ejemplo de referencia 9)

Síntesis de hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]-tiocarboxamida:

Se añadió ácido clorhídrico al 35% (4,17 g (0,04 mol)) a una disolución de 100 ml (0,51/mol) de etanol que contiene 16,8 g (0,2 mol) de tiourea, y se le añadieron gota a gota 26,7 g (0,2 mol) de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidroisooxazol durante 1 hora con agitación a temperatura ambiente, seguido de agitación a 30°C durante 3 horas. Subsecuentemente, se añadieron 100 ml de tolueno a la disolución de reacción y cuando se retiró el disolvente por destilación a presión reducida, se precipitaron 58,3 g de cristales blancos. A continuación, se añadieron a los cristales en bruto obtenidos 300 ml de alcohol isopropílico, y la mezcla se calentó hasta que se disolvieron los cristales, y a continuación se enfrió gradualmente para obtener 38,5 g (rendimiento: 92,0%) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

25 Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=4,84$ (s, 3H), $3,08$ (s, 2H), $1,46$ (s, 3H) ppm.

Punto de fusión: 147°C .

Ejemplo 1: Síntesis de 5-hidroxi-1-metil-4-metiltiometil-3-trifluorometilpirazol

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 ml) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le añadieron gota a gota a temperatura ambiente 7,1 g (10 mmol) de una disolución acuosa al 10% de tiometóxido de sodio, y la mezcla obtenida se agitó durante 6 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 1,6 g (rendimiento: 72,7%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido. Estos cristales se recrystalizaron en agua-metanol y se obtuvieron en forma de cristales blancos.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=4,86$ (ancho, 1H), $3,64$ (s, 3H), $3,56$ (s, 2H), $2,02$ (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=226$ (M^+), 179 (base), punto de fusión: $123-124^\circ\text{C}$.

Ejemplo 2: Síntesis de [(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]benceno.

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 ml) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le añadieron gota a gota a temperatura ambiente 11,0 g (10 mmol) de tiofenol, y la mezcla obtenida se agitó durante 7 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,2 g (rendimiento: 76,4%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido. Estos cristales se recrystalizaron en n-hexano-2-propanol y se obtuvieron en forma de cristales blancos.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=7,1-7,3$ (m, 5H), $4,86$ (ancho, 1H), $3,99$ (s, 2H), $3,61$ (s, 3H).

50 LC-MS (EI): $m/z=288$ (M^+), 110 (base), punto de fusión: 152°C .

Ejemplo 3: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisooxazol

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 1,6 g (40 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 ml) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de 10 ml de agua que contiene 2,1 g (10 mmol) de hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]tiocarboxamida, y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,5 g (rendimiento: 80,1%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido. Estos cristales se recrystalizaron en n-hexano-2-propanol y se obtuvieron en forma de cristales blancos.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, MeOH- d_4): δ =4,88 (ancho, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 1,39 (s, 6H) ppm.

LC-MS (EI): m/z =309 (M^+), 177 (base), punto de fusión: 115-116°C.

Ejemplo 4: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisooxazol

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 6,0 g (30 mmol) de una disolución en metanol de metóxido de sodio al 28% en 10 ml de metanol. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente se le cargaron 1,7 g de paraformaldehído, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le cargaron gota a gota a temperatura ambiente 2,1 g (10 mmol) de hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]tiocarboxamida, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 10 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,6 g (rendimiento: 84,1%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido. El espectro de ^1H -RMN concordaba con el del Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisooxazol

El compuesto del título (2,3 g (rendimiento: 74,2%)) se obtuvo en forma de cristales amarillo pálido por la misma operación que en el Ejemplo 4 excepto cambiando la base a 4,2 g (30 mmol) de carbonato de potasio en el Ejemplo de reacción 4. El espectro de ^1H -RMN concordaba con el del Ejemplo 3.

Ejemplo 6 (realización en la que el grupo aceptor de electrones es un grupo trifluorometilo): Síntesis de 4-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonyl]tolueno.

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (8,3 g (50 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 3,0 g (75 mmol) de hidróxido de sodio en 50 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añade gota a gota 8,5 g (100 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le cargaron 9,0 g (50 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción se le añadieron gota a gota 25,0 g (250 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 100 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 20 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 14,0 g (rendimiento: 83,8%) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, MeOH- d_4): δ =7,62 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J =8,4 Hz, 2H), 4,85 (ancho, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): m/z =334 (M^+), 179 (base), punto de fusión: 135°C.

Ejemplo 7: Síntesis de 4-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonyl]tolueno

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de DMF. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le cargaron 1,7 g de paraformaldehído, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se le añadieron 1,8 g (10 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 10 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire seco para obtener 3,0 g (rendimiento: 88,2%) del compuesto del título en forma de cristales blancos. El espectro de ^1H -RMN concordaba con el del Ejemplo 6.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-[(5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonyl]tolueno

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 1 y

0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de tolueno. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le cargaron 1,7 g de paraformaldehído, seguido de agitación a la misma temperatura durante 24 horas. Además, se le añadieron 1,8 g (10 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 30 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y se secaron con un secador de aire seco para obtener 3,0 g (rendimiento: 88,2%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido. El espectro de ^1H -RMN concordaba con el del Ejemplo 6.

Ejemplo 9: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-1-fenil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisooxazol

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (2,3 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora (Disolución de reacción 1). Separadamente, se añadieron 2,1 g (10 mmol) de hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]tiocarboxamida a una disolución de 10 ml de agua que contiene 1,2 g (30 mmol) de hidróxido de sodio, seguido de agitación durante 1 hora (Disolución de reacción 2). La Disolución de reacción 2 se añadió gota a gota a la Disolución de reacción 1, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 6,0 g (60 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y la capa de tolueno obtenida de una operación de extracción realizada dos veces con 20 ml de tolueno se lavó con 10 ml de agua y a continuación con 10 ml de salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el tolueno se retiró por destilación a presión reducida para obtener 3,3 g (rendimiento: 89,2%) del compuesto del título en forma de un material viscoso. Este material viscoso se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 días y de este modo cristalizó.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, MeOH- d_4): δ =7,3-7,7 (m, 4H), 4,90 (ancho, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,37 (s, 6H) ppm.

Punto de fusión: 89-92°C.

Ejemplo 10: Síntesis de 4-[(5-hidroxi-1-fenil-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonil]benceno

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (2,3 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 1,6 (10 mmol) de benenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 6,0 g (60 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y la capa de tolueno obtenida de una operación de extracción realizada dos veces con 20 ml de tolueno se lavó con 10 ml de agua y a continuación con 10 ml de salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el tolueno se retiró por destilación a presión reducida para obtener 3,4 g (rendimiento: 88,1%) del compuesto del título en forma de un material viscoso. Este material viscoso se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 días y de este modo cristalizó.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, MeOH- d_4): δ =7,3-7,9 (m, 10H), 4,91 (ancho, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Punto de fusión: 122-123°C.

Ejemplo 11: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metiltio]-4,5-dihidro-5,5-dimetilisooxazol

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,9 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 y 1,2 g (30 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora (Disolución de reacción 1). Separadamente, se añadieron 2,1 g (10 mmol) de hidrocloreuro de [5,5-dimetil(4,5-dihidroisooxazol-3-il)]tiocarboxamida a una disolución de 10 ml de agua que contiene 1,2 g (30 mmol) de hidróxido de sodio, seguido de agitación durante 1 hora (Disolución de reacción 2). La (Disolución de reacción 2) se añadió gota a gota a la (Disolución de reacción 1), y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 6,0 g (60 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, y a continuación se añadió cuidadosamente hidrogenocarbonato de sodio de modo que la disolución de reacción pudiese tener un pH de 7. La capa de tolueno obtenida de una operación de extracción realizada dos veces con 20 ml de acetato de etilo se lavó con 10 ml de agua y a continuación con 10 ml de salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el acetato de etilo se retiró por destilación a presión reducida para obtener 2,4 g (rendimiento: 81,3%) del compuesto del título en forma de un material viscoso. Este material viscoso se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 días y de este modo cristalizó.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, MeOH- d_4): δ =5,35 (s, 1H), 4,86 (ancho, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,39 (s, 6H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=320$ (M^+), 163 (base), punto de fusión: 131-133°C.

Ejemplo 12: Síntesis de 3-[(5-hidroxi-3-trifluorometilpirazol-4-il)-metilsulfonil]tolueno

Se disolvieron hidrocloreto de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol (1,9 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 y 1,2 g (30 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 1,8 g (10 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 20 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,67 g (rendimiento: 83,2%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=7,62$ (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,43 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=295$ (M^+), 163 (base), punto de fusión: 130-133°C.

Ejemplo 13: Síntesis de 4-[(3-ciano-5-hidroxi-1-fenilpirazol-4-il)-metilsulfonil]tolueno.

Se disolvieron 3-ciano-5-hidroxi-1-fenilpirazol (1,8 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 5 y 0,6 g (15 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 1,8 g (10 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 20 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 20 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 3,0 g (rendimiento: 85,7%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=7,4-7,7$ (m, 9H), 4,86 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,46 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=353$ (M^+), 197 (base), punto de fusión: 214°C.

Ejemplo 14: Síntesis de 4-[(3-carboxi-5-hidroxi-1-fenilpirazol-4-il)-metilsulfonil]tolueno

Se disolvieron 5-hidroxi-1-metil-3-etoxicarbonilpirazol (1,7 g (10 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y 1,2 g (30 mmol) de hidróxido de sodio en 20 ml de agua. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,7 g (20 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 1,8 g (10 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 5,0 g (50 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 30 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 20 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,6 g (rendimiento: 82,9%) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOH-d_4): $\delta=7,52$ (d; $J=8,1$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=310$ (M^+), 155 (base), punto de fusión: 228°C.

Ejemplo 15: Síntesis de 4-[(3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol-4-il)-metilsulfonil]tolueno

Se disolvieron 3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol (1,3 g (5 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 y 0,3 g (7,5 mmol) de hidróxido de sodio en 5 ml de etanol. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 1,0 g (11 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 0,9 g (5 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 2,5 g (25 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 15 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 2,1 g (rendimiento: 90,3%) del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

Valores de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7,0-7,4$ (m, 7H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (ancho, 1H), 2,43 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): $m/z=410$ [$(M-1)^+$], 255 (base), punto de fusión: 209°C.

Ejemplo 16: Síntesis de 4-[[3-(3,5-dinitrofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol-4-il]-metilsulfonyl]tolueno

Se disolvieron 3-(3,5-dinitrofenil)-5-hidroxi-1-metilpirazol (0,65 g (2,5 mmol)) sintetizado en el Ejemplo de referencia 4 y 0,15 g (3,8 mmol) de hidróxido de sodio en 5 ml de etanol. Mientras se agita la disolución resultante a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 0,5 g (5,5 mmol) de una disolución de formalina al 35%, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Subsecuentemente, se le cargaron 0,45 g (2,5 mmol) de p-toluenosulfonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Después de la reacción, se le añadieron gota a gota 2,5 g (25 mmol) de ácido clorhídrico al 35%, se añadieron adicionalmente 15 ml de agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 10 ml de agua y se secaron con un secador de aire caliente para obtener 0,9 g (rendimiento: 89,3%) del compuesto del título en forma de cristales marrones.

Valores de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ =8,88 (t, J=2,1 Hz, 1H), 8,52 (d; J=1,8 Hz, 2H), 7,55 (d; J=8,1 Hz, 2H), 7,16 (d; J=8,1 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,85 (ancho, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) ppm.

LC-MS (EI): m/z=432 (M)⁺, 276 (base), punto de fusión: 192-194°C.

Aplicabilidad industrial

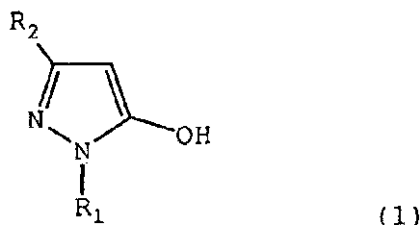
Se proporciona un nuevo procedimiento industrial para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol. Según el procedimiento de la presente invención, se produce un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol a partir de un compuesto de 5-hidroxipirazol representado por la fórmula (1) con un buen rendimiento en una sola etapa por un método de operación simple y fácil en condiciones suaves sin usar una aparato especial de reacción o un catalizador o metal de transición caro. Además, no se produce substancialmente un desecho peligroso derivado de un catalizador o metal de transición y por lo tanto, este procedimiento es respetuoso con el medio ambiente y tiene alto valor de utilidad industrial.

Además, según la realización de usar agua como disolvente, se proporciona un procedimiento más respetuoso con el medio ambiente que tiene mayor valor de utilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol, que comprende: hacer reaccionar un pirazol representado por la fórmula 1:

5 Fórmula química 1



en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6, o

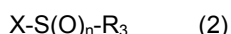
10 un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o de anillo condensado siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, en el que el grupo hidrocarbonado aromático puede tener uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en:

átomo de halógeno, grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, grupo (alcoxi C1-C6)-(alquilo C1-C6) lineal o ramificado, grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado, grupo nitro, grupo amino, y grupo ciano; y

15 R₂ representa un grupo haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, grupo carboxilo, sal metálica de grupo carboxilo, grupo (alcoxi C1-C6)carbonilo lineal o ramificado, átomo de halógeno, grupo nitro, grupo formilo, (alquil C1-C6)carbonilo lineal o ramificado, grupo arilcarbonilo siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14, y grupo ciano; o un grupo hidrocarbonado aromático que contiene, como sustituyente, uno más grupos atómicos capaces de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 6 a 14; o un grupo heterocíclico aromático monocíclico o de anillo condensado que contiene, como sustituyente, uno o más grupos atómicos capaces de aceptar un electrón de la otra parte por efecto inductivo, y que tiene de 1 a 4 heteroátomos que son por lo menos un miembro seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, siendo el número de átomos que constituyen el anillo de 5 a 14,

estando un compuesto de azufre representado por la siguiente fórmula 2:

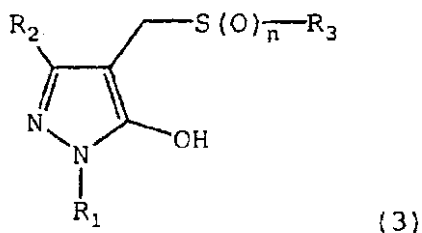
25 Fórmula química 2



en la que X representa un átomo de hidrógeno o un metal, R₃ representa un grupo alquilo, un grupo hidrocarbonado aromático capaz de tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico capaz de tener un sustituyente, y n representa 0 o 2, en presencia de una base y formaldehído, para producir de este modo un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol representado por la siguiente fórmula 3:

30

Fórmula química 3



en la que R₁, R₂, R₃ y n tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

35 2. El procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol según la reivindicación 1, en el que n es 0.

3. El procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol según la reivindicación 1, en el

que n es 2.

4. El procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo representado por R_2 es un grupo trifluorometilo.
5. El procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo representado por R_2 es un grupo ciano.
6. El procedimiento para producir un compuesto de 5-hidroxi-4-tiometilpirazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo representado por R_2 es un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbonilo o una de sus sales metálicas.