

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 442**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 231/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2003** **E 03766681 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 1541561**

54 Título: **Derivados del pirazol y procesos para la producción de los mismos**

30 Prioridad:

01.08.2002 JP 2002225083

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

07.11.2014

73 Titular/es:

IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (50.0%)
4-26, Ikenohata 1-chome Taito-ku

Tokyo 110-0008, JP y
KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

NAKATANI, MASAO;
ITO, MINORU y
MIYAZAKI, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 519 442 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

Derivados del pirazol y procesos para la producción de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de pirazol útiles como intermedios de producción de productos agroquímicos y medicamentos.

Antecedentes de la técnica

10 Como un proceso para producir un derivado de isoxazolina útil como un herbicida, por ejemplo, Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002 revela Ejemplos de Producción de los derivados de isoxazolina que tienen un anillo pirazol en el cual el material inicial que tiene un anillo isoxazolina se hace reaccionar con el hidrato de hidrosulfuro sódico seguido por una reacción con 4-bromometil-5-cloro-1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol en presencia de carbonato de potasio y Rongalit.

Un objeto de la invención es proveer los intermedios de producción útiles para los anteriores derivados de isoxazolina y los procesos para la producción de los intermedios.

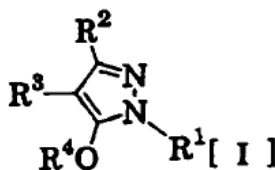
15 Se conocen los derivados de pirazol que son útiles como intermedios en la síntesis de herbicidas. US 5,536,701 revela el uso de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol 5-ol en la preparación de pirazoliloxipiridazinas útiles para controlar las plantas no deseadas y retardar el crecimiento de plantas. Gaede et al., J. Heterocyclic Chem., 30, 49 (1993) describen el uso de 1-metil-3-(trifluorometil) - 1H-pirazol-5-ol en la preparación de herbicidas de pirazol fenil éter.

Descripción de la invención

20 Como resultado de los extensos estudios para resolver los anteriores problemas, los presentes inventores han encontrado que los anteriores derivados de isoxazolina se pueden producir de manera más eficiente y conveniente mediante el uso de derivados de pirazol específicos capaces de ser producidos a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles como productos intermedios de producción. Por lo tanto, se han dado cuenta de que los derivados de pirazol se convierten en intermedios de producción extremadamente útiles en la producción de los anteriores derivados de isoxazolina y por lo tanto han completado la invención.

Concretamente, la presente invención resuelve los anteriores problemas proporcionando las invenciones de los siguientes (1) a (15).

(1) Un derivado de pirazol representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo:



30 en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁ a C₆, R² representa un grupo haloalquilo C₁ a C₃, R³ representa un grupo alquilo C₁ a C₃ que puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo haloalquilo C₁ a C₃, átomos de halógeno del "grupo sustituyente α", grupo -SH, grupo -SC (= NH) NH₂.

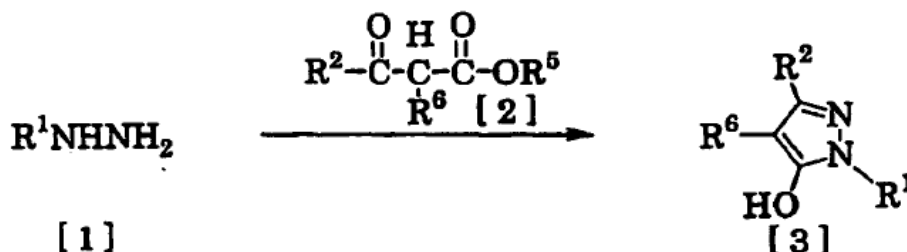
(2) El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que R⁴ es un grupo haloalquilo C₁ a C₃.

35 (3) El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con (1), en donde R³ es un grupo alquilo C₁ a C₃ y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

(4) El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con (1), en donde R³ es un grupo metilo que puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α.

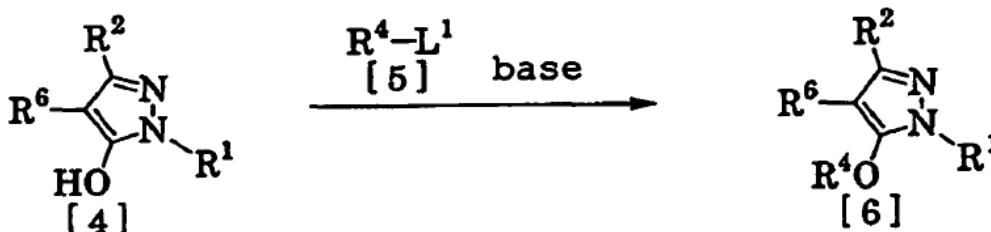
(5) El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con (3), en donde R³ es un grupo metilo.

(6) Un procedimiento para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [3], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [1], con un compuesto representado por la fórmula general [2]: en presencia de un ácido



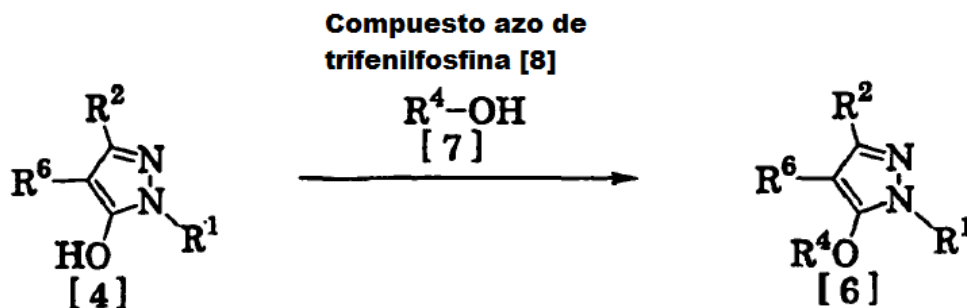
5 En el cual R^1 y R^2 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, R^5 representa un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo fenilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilo que puede ser sustituido, y R^6 es un grupo alquilo C_1 a C_3 .

10 (7) Un procedimiento para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [6], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [4] con un compuesto representado por la fórmula general [5] en presencia de una base:



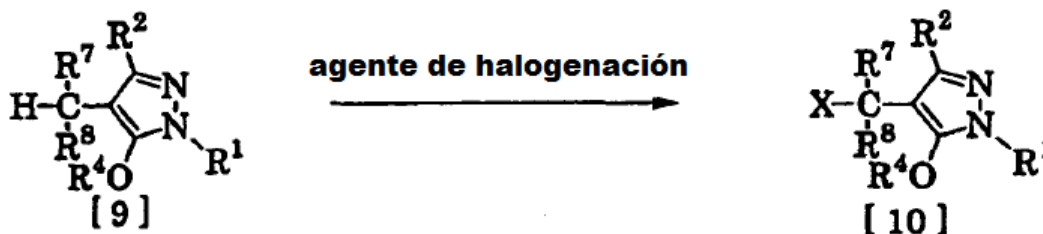
15 en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, y L^1 es un grupo saliente que es más reactivo que un átomo de halógeno que queda después de la haloalquilación y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo haloalquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo fenilsulfonilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilsulfonilo que puede ser sustituido,

(8) Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [6], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [4] con trifenilfosfina, un compuesto representado por la fórmula general [7], y un compuesto azo [8]:



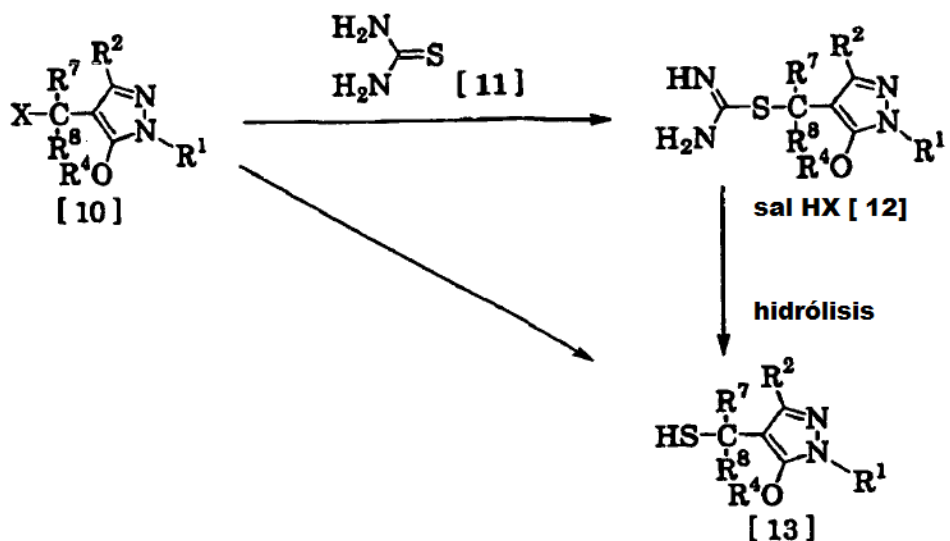
20 en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(9) Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [10], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [9] con un agente de halogenación:



en el que R^1 , R^2 y R^4 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, R^7 y R^8 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_2 , y X es un átomo de halógeno.

- 5 (10) Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [12], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [10] con un compuesto representado por la fórmula general [11]:



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y X representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

- 10 (11) El procedimiento para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [13], en el que el compuesto representado por la fórmula general [12] de acuerdo con el anterior (10) se hidroliza.

(12) El procedimiento para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [13], en el que el compuesto representado por la fórmula general [10] de acuerdo con el anterior (10) se hace reaccionar con un sulfuro.

A propósito, se dan a continuación las definiciones de los términos utilizados en la presente memoria.

- 15 La expresión de " C_1 a C_6 " indica que un sustituyente que aparece antes de la expresión tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el caso de " C_1 a C_6 ".

El átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 20 El grupo alquilo C_1 a C_3 se refiere, a menos que se especifique de otra manera, a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, y un grupo iso-propilo,

El grupo alquilo C_1 a C_6 se refiere, a menos que se especifique de otra manera, a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo iso-propilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo tert-butilo, un grupo

n-pentilo, un grupo iso-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo iso-hexilo, y un grupo 3,3-dimetilbutilo.

5 El grupo haloalquilo C_1 a C_3 se refiere, a menos que se especifique lo contrario, a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno que son iguales o diferentes uno del otro, y los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, y un grupo 1-trifluorometil-2,2,2-trifluoroetilo.

10 El grupo alquilsulfonilo C_1 a C_4 se refiere a un grupo (alquilo C_1 a C_4) $-SO_2-O-$ en el que la fracción alquilo tiene el mismo significado como se menciona anteriormente, y sus ejemplos incluyen un grupo metanosulfonilo, y un grupo etanosulfonilo.

El grupo haloalquilsulfonilo C_1 a C_3 se refiere a un grupo (haloalquilo C_1 a C_3) $-SO_2-O-$ donde el radical haloalquilo tiene el mismo significado como se menciona anteriormente, y sus ejemplos incluyen un grupo trifluorometanosulfonilo, y un grupo triclorometanosulfonilo.

15 El "grupo que puede ser sustituido" en el grupo fenilo (que puede ser sustituido), el grupo fenilsulfonilo (que puede ser sustituido), el grupo bencilo (que puede ser sustituido), o el grupo bencilsulfonilo (que puede ser sustituido) se refiere a un grupo que puede ser sustituido con, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 a C_{10} , un grupo haloalquilo C_1 a C_4 , un grupo alcohalquilo C_1 a C_{10} , un grupo alcoxi C_1 a C_{10} , un grupo alquiltio C_1 a C_{10} , un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_{10} , un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_1 a C_{10} , un grupo ciano, un grupo carbamoilo (un átomo de nitrógeno de este puede ser sustituido con grupos alquilo C_1 a C_{10} , que son iguales o diferentes entre sí), un grupo nitro, o un grupo amino (un átomo de nitrógeno del mismo puede ser sustituido con grupos alquilo C_1 a C_{10} , grupos acilo C_1 a C_6 , grupos haloalquylcarbonilo C_1 a C_4 , grupos alquilsulfonilo C_1 a C_{10} , grupos haloalquilsulfonilo C_1 a C_4 , que son iguales o diferentes el uno del otro).

25 La sal es una sal de un compuesto de la fórmula general [I] en donde un grupo hidroxilo, un grupo $-SH$, un grupo $-SC(=NH)NH_2$, o similar está presente en la estructura, con un metal o una base orgánica o con un ácido mineral o un ácido orgánico. El metal en este caso incluye metales alcalinos, tales como los metales sodio y potasio y metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio. La base orgánica incluye trietilamina y diisopropilamina. El ácido mineral incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y similares. El ácido orgánico incluye ácido acético, ácido metanosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

30 Mejor modo de llevar a cabo la Invención

A continuación, ejemplos representativos de los derivados de pirazol representados por la fórmula general [I] o una sal del mismo (los compuestos de la invención), así como otros derivados de pirazol se muestran en las Tablas 1 a 11. Sin embargo, los compuestos de la presente invención no se limitan a estos ejemplos.

35 Las siguientes representaciones en las tablas en el presente documento representan los respectivos grupos correspondientes, como se muestra a continuación.

Me: grupo metilo

Et: grupo etilo

Pr-n: grupo n-propilo

Pr-i: grupo iso-propilo

40 Bu-n: grupo n-butilo

Bu-i: grupo iso-butilo

Bu-s: grupo sec-butilo

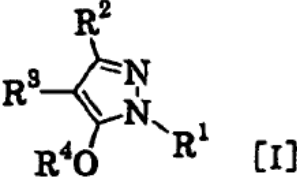
Bu-t: grupo tert-butilo

Pen-n: grupo n-pentilo

45 Hex-n: grupo n-hexilo

Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo hidroxilo como un sustituyente, pueden existir compuestos que tienen tautómeros ceto-enol. Cualquiera de los tautómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en los compuestos de la presente invención.

Tabla 1 (no comprendido por la presente invención)

				
Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
001	Me	CF ₃	H	CHF ₂
002	Me	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
003	Me	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
004	Me	CHF ₂	H	CHF ₂
005	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
006	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
007	Me	CClF ₂	H	CHF ₂
008	Me	CClF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
009	Et	CF ₃	H	CHF ₂
010	Et	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
011	Et	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃

5

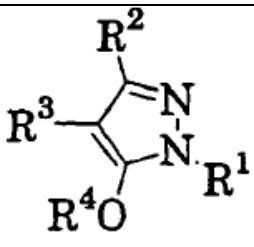
Tabla 2 (no comprendido por la presente invención)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
012	Et	CHF ₂	H	CHF ₂
013	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
014	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
015	Pr-i	CF ₃	H	CHF ₂
016	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
017	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
018	Pr-n	CF ₃	H	CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
019	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
020	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
021	Bu-t	CF ₃	H	CHF ₂
022	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
023	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
024	Pen-n	CF ₃	H	CHF ₂
025	Hex-n	CF ₃	H	CHF ₂
026	Me	CF ₃	CHO	CHF ₂
027	Me	CHF ₂	CHO	CHF ₂
028	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
029	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CF ₃
030	Et	CF ₃	CHO	CHF ₂
031	Et	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
032	Pr-i	CF ₃	CHO	CHF ₂
033	Pr-i	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
034	Bu-t	CF ₃	CHO	CHF ₂
035	Bu-t	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂

Tabla 3

				
Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
036	Me	CF ₃	Me	H
037	Et	CF ₃	Me	H
038	Pr-i	CF ₃	Me	H
039	Pr-n	CF ₃	Me	H

ES 2 519 442 T3

040	Bu-n	CF ₃	Me	H
041	Bu-s	CF ₃	Me	H
042	Bu-i	CF ₃	Me	H
043	Bu-t	CF ₃	Me	H
044	Pen-n	CF ₃	Me	H
045	Hex-n	CF ₃	Me	H
046	Me	CHF ₂	Me	H
047	Et	CHF ₂	Me	H
048	Pr-i	CHF ₂	Me	H
049	Pr-n	CHF ₂	Me	H
050	Bu-n	CHF ₂	Me	H
051	Bu-s	CHF ₂	Me	H
052	Bu-i	CHF ₂	Me	H
053	Bu-t	CHF ₂	Me	H
054	Pen-n	CHF ₂	Me	H
055	Hex-n	CHF ₂	Me	H
056	Me	CF ₃	Et	H
057	Et	CF ₃	Et	H
058	Pr-i	CF ₃	Et	H
059	Pen-n	CF ₃	Et	H
060	Hex-n	CF ₃	Et	H
061	Me	CHF ₂	Et	H
062	Et	CHF ₂	Et	H
063	Pr-i	CHF ₂	Et	H
064	Me	CF ₃	Pr-n	H
065	Et	CF ₃	Pr-n	H
066	Pr-i	CF ₃	Pr-n	H

Tabla 4

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
067	Me	CHF ₂	Pr-n	H
068	Et	CHF ₂	Pr-n	H
069	Pr-i	CHF ₂	Pr-n	H
070	Me	CF ₃	Pr-i	H
071	Et	CF ₃	Pr-i	H
072	Pr-i	CF ₃	Pr-i	H
073	Me	CHF ₂	Pr-i	H
074	Et	CHF ₂	Pr-i	H
075	Pr-i	CHF ₂	Pr-i	H
076	Me	CF ₃	Me	CHF ₂
077	Me	CHF ₂	Me	CHF ₂
078	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
079	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
080	Et	CF ₃	Me	CHF ₂
081	Et	CHF ₂	Me	CHF ₂
082	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
083	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
084	Pr-i	CF ₃	Me	CHF ₂
085	Pr-i	CF ₃	Me	CHF ₂
086	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
087	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
088	Pr-n	CF ₃	Me	CHF ₂
089	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
090	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
091	Bu-n	CF ₃	Me	CHF ₂
092	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
093	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
094	Bu-i	CF ₃	Me	CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
095	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
096	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
097	Bu-s	CF ₃	Me	CHF ₂
098	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
099	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
100	Bu-s	CF ₃	Me	CHF ₂
101	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂

Tabla 5

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
102	Bu-t	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
103	Pen-n	CF ₃	Me	CHF ₂
104	Hex-n	CF ₃	Me	CHF ₂
105	Me	CF ₃	Et	CHF ₂
106	Me	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
107	Et	CF ₃	Et	CHF ₂
108	Et	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
109	Pr-i	CF ₃	Et	CHF ₂
110	Pr-i	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
111	Me	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
112	Me	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
113	Et	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
114	Et	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
115	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
116	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
117	Me	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
118	Me	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
119	Et	CF ₃	Pr-i	CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
120	Et	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
121	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
122	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
123	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
124	Me	CHF ₂	CH ₂ Cl	CHF ₂
125	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
126	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
127	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
128	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
129	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
130	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
131	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
132	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
133	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
134	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
135		CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
136	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂

Tabla 6

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
137	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
138	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
140	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
141	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
142	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
143	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CHF ₂
144	Me	CHF ₂	CH(Me)Cl	CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
145	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CHF ₂
146	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CF ₃
147	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CHF ₂
148	Me	CHF ₂	CH(Et)Cl	CHF ₂
149	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CHF ₂
150	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CF ₃
151	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
152	Me	CHF ₂	CH ₂ Br	CHF ₂
153	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
154	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
155	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
156	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
157	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
158	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
159	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
160	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
161	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
162	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
163	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
164	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
165	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
166	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
167	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
168	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
169	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
170	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CHF ₂
171	Me	CHF ₂	CH(Me)Br	CHF ₂
172	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CHF ₂

Tabla 7

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
173	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CF ₃
174	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CHF ₂
175	Me	CHF ₂	CH(Et)Br	CHF ₂
176	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CH ₂ CHF ₂
177	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CF ₃
178	Me	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
179	Me	CHF ₂	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
180	Me	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
181	Me	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
182	Et	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
183	Et	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
184	Et	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
185	Pr-i	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
186	Pr-i	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
187	Pr-i	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
188	Pr-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
189	Pr-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
190	Pr-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
191	Bu-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
192	Bu-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
193	Bu-n	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
194	Bu-t	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
195	Bu-t	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
196	Bu-t	CF ₃	sal HCl de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
197	Me	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
198	Me	CHF ₂	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
199	Me	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
200	Me	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
201	Et	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
202	Et	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
203	Et	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
204	Pr-i	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
205	Pr-i	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
206	Pr-i	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
207	Pr-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂

Tabla 8

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
208	Pr-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
209	Pr-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
210	Bu-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
211	Bu-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
212	Bu-n	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
213	Bu-t	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CHF ₂
214	Bu-t	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CHF ₂
215	Bu-t	CF ₃	sal HBr de CH ₂ SC (=NH) NH ₂	CH ₂ CF ₃
216	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
217	Me	CHF ₂	CH ₂ SH	CHF ₂
218	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
219	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
220	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
221	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
222	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
223	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
224	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂

(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
225	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
226	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
227	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
228	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
229	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
230	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
231	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
232	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
233	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
234	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
235	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CHF ₂
236	Me	CHF ₂	CH(Me)SH	CHF ₂
237	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CHF ₂
238	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CF ₃
239	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CHF ₂
240	Me	CHF ₂	CH(Et)SH	CHF ₂
241	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CHF ₂
242	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CF ₃

Tabla 9

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
243	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
244	Me	CHF ₂	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
245	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
246	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃
247	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
248	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
249	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃

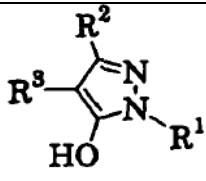
(continuación)

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
250	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
251	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
252	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃
253	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
254	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
255	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃
256	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
257	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
258	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃
259	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CHF ₂
260	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CHF ₂
261	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-Na ⁺	CH ₂ CF ₃
262	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
263	Me	CHF ₂	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
264	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
265	Me	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃
266	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
267	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
268	Et	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃
269	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
270	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
271	Pr-i	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃
272	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
273	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
274	Pr-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃
275	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
276	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
277	Bu-n	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃

Tabla 10

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
278	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CHF ₂
279	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CHF ₂
280	Bu-t	CF ₃	sal de CH ₂ S-K ⁺	CH ₂ CF ₃

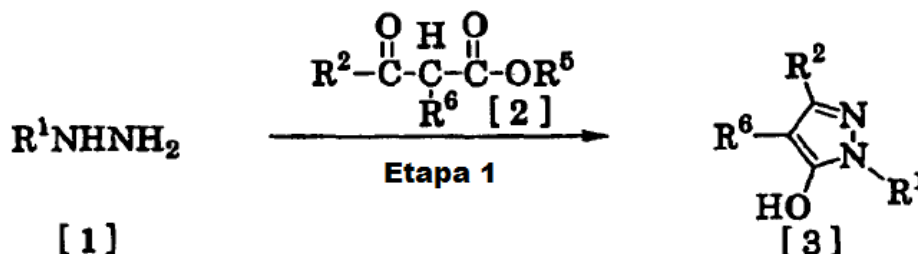
Tabla 11 (no comprendido por la presente invención)

				
Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³	
281	Me	CF ₃	CHO	
282	Et	CF ₃	CHO	
283	Pr-i	CF ₃	CHO	
284	Pr-n	CF ₃	CHO	
285	Bu-n	CF ₃	CHO	
286	Bu-s	CF ₃	CHO	
287	Bu-i	CF ₃	CHO	
288	Bu-t	CF ₃	CHO	
289	Pen-n	CF ₃	CHO	
290	Hex-n	CF ₃	CHO	
291	Me	CHF ₂	CHO	
292	Et	CHF ₂	CHO	
293	Pr-i	CHF ₂	CHO	
294	Bu-t	CHF ₂	CHO	
295	Pen-n	CHF ₂	CHO	
296	Hex-n	CHF ₂	CHO	

- 5 Los compuestos de la invención representados por la fórmula general [I] pueden ser producidos, por ejemplo, por medio de los siguientes procesos de producción, pero el proceso para producir los mismos no se limita a tales procesos.

A continuación se describirá cada uno de los procesos de producción en detalle.

<Proceso de Producción 1>



en donde R^1 y R^2 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, R^5 representa un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo fenilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilo que puede ser sustituido, y R^6 es un grupo alquilo C_1 a C_3 .

(Etapa 1)

Un compuesto representado por la fórmula general [3], se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [1] con el compuesto representado por la fórmula general [2] en un solvente o en ausencia de un solvente (preferiblemente en un solvente apropiado) en presencia de un catalizador ácido.

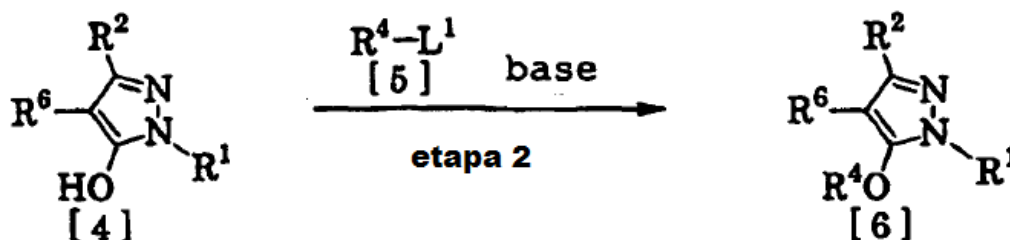
Con respecto a la temperatura de reacción, todas las reacciones se llevan a cabo a cualquier temperatura de -50°C a una temperatura de reflujo del sistema de reacción, preferiblemente en el rango de temperatura de -20°C a 100°C y la reacción se puede completar dentro de un periodo de 0.5 horas a 72 horas, aunque el periodo varía dependiendo de los compuestos.

Con respecto a las cantidades de los reactivos que se utilizan en la reacción, la cantidad del compuesto representado por la fórmula general [2] es de 1 a 3 equivalentes y, cuando se utiliza un catalizador ácido, la cantidad del catalizador ácido cuando se utiliza de 0.01 a 2 equivalentes, todos en relación con 1 equivalente del compuesto representado por la fórmula general [1].

Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; amidas tales como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, y 2-metil-2-propanol; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico y ácido acético; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente 0.1 a 5 litros de solvente a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [1].

Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

<Proceso de Producción 2>



en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, y L^1 es un grupo saliente que es más reactivo que un átomo de halógeno que queda después de la haloalquilación y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo haloalquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo fenilsulfonilo

que puede ser sustituido, un grupo bencilsulfonilo que puede ser sustituido, o similares, y, por ejemplo, representa un átomo de cloro o un átomo de bromo cuando R^4 es un grupo CHF_2 y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo metanosulfonilo, cuando R^4 es un grupo CH_2CF_3 .

5 (Etapa 2)

Un compuesto representado por la fórmula general [6] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [4] con el compuesto representado por la fórmula general [5] en un solvente o en ausencia de un solvente (preferiblemente en un solvente apropiado) en presencia o ausencia de un catalizador en presencia de una base.

10 Con respecto a la temperatura de reacción, todas las reacciones se llevan a cabo a cualquier temperatura de 0 °C a una temperatura de reflujo del sistema de reacción, preferiblemente en el intervalo de temperatura de 0 °C a 100 °C y la reacción se puede completar dentro de un período de 0.5 horas a 24 horas, aunque el periodo varía dependiendo de los compuestos.

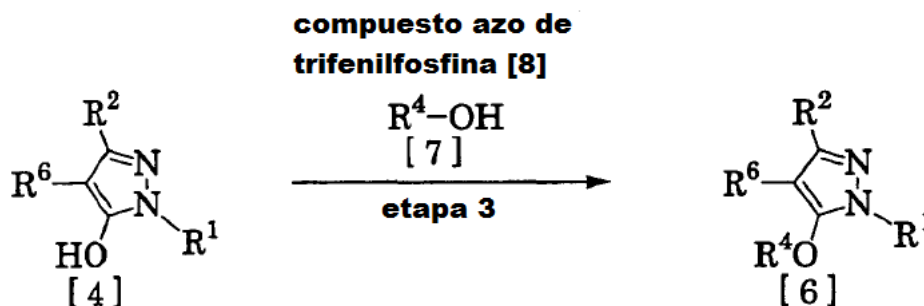
15 Con respecto a las cantidades de los reactivos a utilizar en la reacción, la cantidad del compuesto representado por la fórmula general [5] es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, la cantidad de la base es 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, y la cantidad del catalizador es de 0.01 a 2.0 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 0,5 equivalentes, todos en relación con 1 equivalente del compuesto representado por la fórmula general [4].

20 Ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de potasio e hidruro de sodio; alcoholatos de metales alcalinos tales como etóxido de sodio y metóxido de sodio; y bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7 undeceno, trietilamina y piridina.

25 Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; amidas tales como N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, y 2-metil-2-propanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; nitrilos tales como acetonitrilo; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente 0.1 a 5 litros del solvente a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [4].

30 Los ejemplos del catalizador incluyen éteres de corona tales como 18-corona-6 y 15-corona-5; sales de amonio cuaternario tales como bromuro de tetra-n-butilamonio y bromuro de benciltrimetilamonio; y sales de fosonio cuaternario tales como bromuro de tetra-n-butilfosfonio.

35 <Proceso de Producción 3>



en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(Etapa 3)

Un compuesto representado por la fórmula general [6] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [4] con el compuesto representado por la fórmula general [7] en presencia de un compuesto azo [8] y trifenilfosfina en un solvente, de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 1981, 1-28.

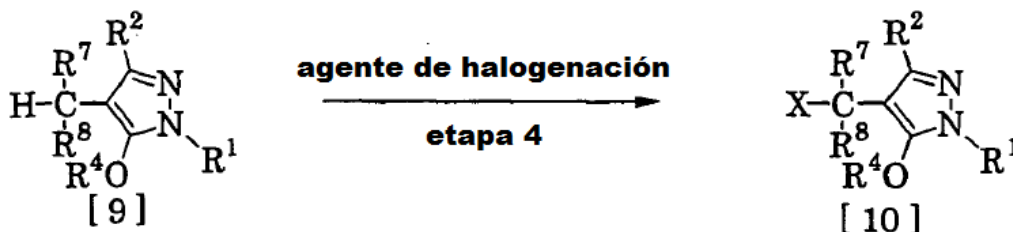
Esta reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de reacción de entre -30 a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Con respecto a las cantidades de los reactivos que se utilizarán en la reacción, se desea que la cantidad del compuesto representado por la fórmula general [7] sea de 1 a 1.5 equivalentes, la cantidad del compuesto azo [8] es de 1 a 1.5 equivalentes, y la cantidad de trifenilfosfina es de 1 a 1.5 equivalentes, todo con relación a 1 equivalente del compuesto representado por la fórmula general [4], pero estas cantidades se pueden opcionalmente variar dependiendo de las condiciones de reacción.

Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; amidas tales como N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros de solvente a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [4].

Los ejemplos del compuesto azo [8] incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y similares.

<Proceso de Producción 4>



En donde R^1 , R^2 y R^4 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, R^7 y R^8 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_3 , y X es un átomo de halógeno.

(Etapa 4)

El compuesto representado por la fórmula general [10] puede producirse mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [9] con un agente de halogenación en un solvente en presencia o ausencia de un catalizador. En este paso, la reacción puede llevarse a cabo bajo irradiación de luz. Además, con el fin de atrapar un ácido producido como un subproducto, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base.

Esta reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de reacción de 20 a 150 °C durante 10 minutos a 48 horas.

Con respecto a las cantidades de los reactivos a utilizar, la cantidad del agente de halogenación es deseablemente 1 a 10 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto de la fórmula general [9], pero puede ser opcionalmente variado dependiendo de las condiciones de reacción. La cantidad del catalizador es 0.01 a 3.0 equivalentes, preferiblemente de 0.01 a 1.5 equivalentes.

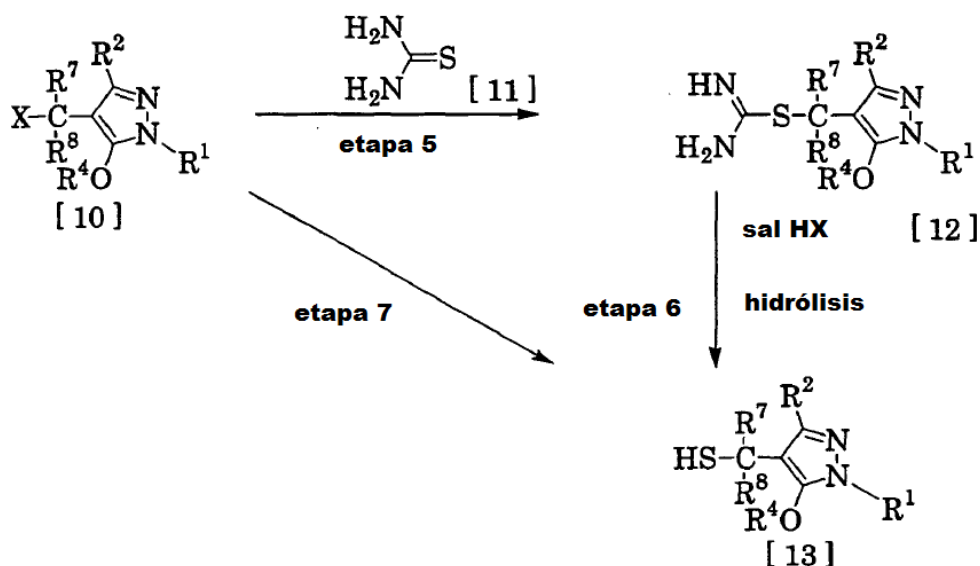
Los ejemplos del agente de halogenación incluyen halógenos tales como bromo y cloro; N-halosuccinimidas tales como N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida; sales de piridina tales como perbromuro de piridinio; cloruro de sulfuro, y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, diclorobenceno y fluorobenceno; benceno; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico y ácido acético; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros de solvente a 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [9].

Los ejemplos del catalizador incluyen peróxido de benzoilo, una solución de peróxido de hidrógeno, α , α' -azobisisobutironitrilo, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

<Proceso de Producción 5>



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y X representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(Etapa 5)

- 10 El compuesto representado por la fórmula general [12] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [10] con el compuesto representado por la fórmula general [11] (tiourea) en un solvente.

- 15 Con respecto a las cantidades de los reactivos a utilizar, la cantidad del compuesto representado por la fórmula general [11] es deseablemente 1 a 1.5 equivalentes con relación a 1 equivalente del compuesto de fórmula general [10], pero se puede variar opcionalmente dependiendo de las condiciones de reacción.

- 20 Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; amidas tales como N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; nitrilos tales como acetonitrilo; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros del solvente para 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [10].

(Etapa 6)

- 25 El compuesto representado por la fórmula general [13] puede ser producido por la hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula general [12] en un solvente en presencia o ausencia de una base. En este paso, el compuesto puede ser producido en la presencia o ausencia de un agente reductor o bajo una corriente de gas inerte. Además, el compuesto representado por la fórmula general [13] puede ser utilizado en la siguiente reacción sin aislamiento y purificación.

- 30 Con respecto a las cantidades de los reactivos a utilizar, la cantidad de la base es deseablemente 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula general [12], pero se puede variar opcionalmente dependiendo de los condiciones de reacción.

Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; amidas tales como N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros del solvente para 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [12].

Ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; alcoholatos de metales alcalinos tales como etóxido de sodio y metóxido de sodio; y bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo [5.4.0] -7 undeceno.

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio y similares.

Entre los ejemplos de gas inerte se incluyen nitrógeno, argón, y similares.

(Etapa 7)

El compuesto representado por la fórmula general [13] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [10] con un sulfuro en un solvente en presencia o ausencia de una base. En este paso, el compuesto puede ser producido en la presencia o ausencia de un agente reductor o bajo una corriente de gas inerte. Además, el compuesto representado por la fórmula general [13] se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislamiento y purificación.

Con respecto a las cantidades de los reactivos que se utilizan, es deseable que la cantidad de sulfuro sea de 1 a 5 equivalentes y la cantidad de la base sea de 1 a 10 equivalentes, todo con relación a 1 equivalente del compuesto de la fórmula general [10], pero estos se pueden variar opcionalmente dependiendo de las condiciones de reacción.

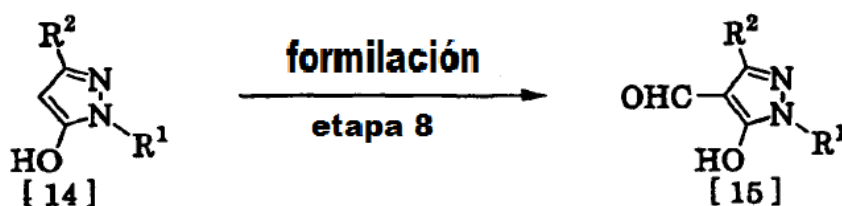
Los ejemplos del solvente incluyen éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, y diclorobenceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; amidas tales como N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; compuestos de azufre tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; agua; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros del solvente para 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [10].

Entre los ejemplos de sulfuro se incluyen los sulfuros de metales alcalinos, tales como sulfuro de sodio y sulfuro de potasio; hidrosulfuros de metales alcalinos tales como hidrosulfuro de sodio e hidrosulfuro de potasio; sulfuro de hidrógeno, sulfuro de amonio, tioacetato de sodio, y tioacetato de potasio.

Ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de potasio e hidruro de sodio; alcoholatos de metales alcalinos tales como etóxido de sodio y metóxido de sodio; y bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo [5.9.0] -7 undeceno.

Se pueden mencionar como agente reductor y gas inerte, los mismos que en la Etapa 6 del Procedimiento de Producción 5.

<Proceso de Producción 6> (no comprendido por la invención)



en donde R¹ y R² representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(Etapa 8)

El compuesto representado por la fórmula general [15] se puede producir mediante la reacción del compuesto de la fórmula general [14] con N, N-dimetilformamida en un solvente o en ausencia de un solvente en presencia de cloruro de fosforilo, fosgeno, o cloruro de tionilo de acuerdo con el método de Vilsmeier descrito en Org. Synth., Vol. IV, 831 (1963), o mediante la reacción del compuesto de la fórmula general [14] con un éter dihalogenometilo en un solvente en presencia de un ácido de Lewis, seguido por la hidrólisis, de acuerdo con el método descrito en Chem. Ber., 93, 88 (1960).

Esta reacción se lleva a cabo normalmente de -40 a 150 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

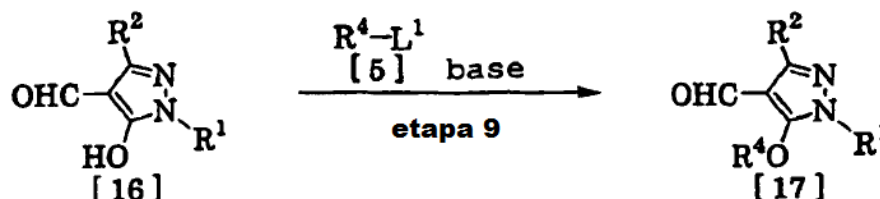
Con respecto a las cantidades de reactivos que se utilizan en la reacción, se desea que la cantidad de cloruro de fosforilo, fosgeno, cloruro de tionilo, N, N-dimetilformamida, ácido de Lewis, o dihalogenometilo éter sea de 1 a 1.5 equivalentes, con respecto a 1 equivalente del compuesto de fórmula general [14], pero la cantidad opcionalmente se puede variar dependiendo de las condiciones de reacción.

Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, cloruro de zinc, cloruro de aluminio y bromuro de zinc.

Ejemplos de éter dihalogenometilo incluyen diclorometil metil éter.

Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono y cloroformo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; éteres tales como dioxano y tetrahydrofurano; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; amidas tales como N, N-dimetilformamida; disulfuro de carbono; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.2 a 5 litros del solvente para 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [14].

<Proceso de Producción 7> (no comprendido por la invención)



en donde R¹, R², R⁴, y L¹ representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(Etapa 9)

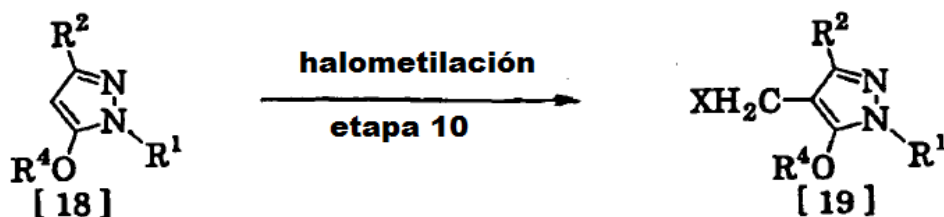
El compuesto representado por la fórmula general [17] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [16] con el compuesto representado por la fórmula general [5] en un solvente o en ausencia de un solvente (preferiblemente en un solvente apropiado) en presencia o ausencia de un catalizador en presencia de una base.

Con respecto a la temperatura de reacción, todas las reacciones se llevan a cabo a cualquier temperatura de 0 °C a una temperatura de reflujo del sistema de reacción, preferiblemente en el intervalo de temperatura de 0 °C a 100 °C y la reacción se puede llevar a cabo durante 0.5 horas a 24 horas, aunque el periodo varía dependiendo de los compuestos.

Con respecto a las cantidades de los reactivos a utilizar en la reacción, la cantidad del compuesto representado por la fórmula general [5] es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, la cantidad de la base es 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, y la cantidad del catalizador es de 0.01 a 2.0 equivalentes, preferiblemente de 0.01 a 0.5 equivalentes, todos en relación con 1 equivalente del compuesto representado por la fórmula general [16].

Se pueden mencionar como el solvente, la base, y el catalizador, los mismos que en la Etapa 2 del Procedimiento de Producción 2.

<Proceso de Producción 8> (no comprendido por la invención)



en donde R^1 , R^2 , R^4 y X representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

(Etapa 10)

El compuesto representado por la fórmula general [19] se puede producir mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [18] con un haluro de hidrógeno y formaldehído o paraformaldehído en un solvente en la presencia o ausencia de un ácido de Lewis, de acuerdo con el método descrito en Org. Synth., Vol. III, 557 (1955) o J. Amer. Chem. Soc., 72, 2216 (1950), o mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general [18] con un halogenometil éter en un solvente o sin solvente en presencia de un ácido de Lewis, de acuerdo con el método descrito en J. Amer. Chem. Soc., 97, 6155 (1975).

Esta reacción se lleva a cabo normalmente de -40 a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Con respecto a las cantidades de los reactivos utilizados, se desea que la cantidad del haluro de hidrógeno sea de 1 a 2 equivalentes, la cantidad de formaldehído o paraformaldehído sea de 1 a 2 equivalentes, la cantidad del ácido de Lewis es de 1 a 2 equivalentes, y la cantidad del halogenometil éter es de 1 a 2 equivalentes, todos en relación con 1 equivalente del compuesto de fórmula general [18]. Sin embargo, estas cantidades se pueden variar opcionalmente dependiendo de las condiciones de reacción.

Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen tetracloruro de titanio, cloruro de zinc, cloruro de aluminio, bromuro de zinc, y similares.

Los ejemplos del haluro de hidrógeno incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, y yoduro de hidrógeno.

Ejemplos de halogenometil éter incluyen clorometil metil éter, y bromometil metil éter.

Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como dicloroetano, tetracloruro de carbono y cloroformo halogenado; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; disulfuro de carbono; y sus mezclas. La cantidad del solvente a utilizar está en una proporción de 0.1 a 20 litros, preferiblemente de 0.1 a 5 litros del solvente para 1 mol del compuesto representado por la fórmula general [18].

En este sentido, el compuesto representado por la fórmula general [18] se puede producir mediante la conversión del átomo de hidrógeno del compuesto correspondiente en donde R^4 es un átomo de hidrógeno en el R^4 de acuerdo con el Proceso de Producción 2 o 3.

A continuación se explicará el proceso para la producción de los compuestos de la invención específicamente. También, se muestran las propiedades físicas de los compuestos de la invención producidos en los respectivos ejemplos o producidos de conformidad con el respectivo ejemplo.

Ejemplo 1 (no comprendido por la invención) Producción de 1-tert-butil-5-difluorometoxi-3-trifluorometil-1H-pirazol

(Compuesto No. 021)

A una solución de 10.4 g (50.0 mmol) de 1-tert-butil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de N, N-dimetilformamida se le adicionaron 7.6 g (55.0 mmol) de carbonato de potasio anhidro a temperatura ambiente. Mientras que la solución de reacción se agitó, una cantidad en exceso de clorodifluorometano se introdujo en la solución de reacción a 80 °C. Después de la confirmación de la desaparición del material inicial, la introducción de clorodifluorometano se detuvo y la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A partir de entonces, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter de diisopropilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se destiló bajo presión reducida para obtener 10.8 g (rendimiento: 83.7%) de 1-tert-butil-5-difluorometoxi-3-

trifluorometil-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo. Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,53 (1H, t, J = 71.9Hz), 6 14 (1H, s), 1,63 (9H, s).

Ejemplo 2 (no comprendido por la invención) Producción de 1-tert-butil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol

5 (Compuesto No. 022)

A una solución de 50,0 g (240.2 mmol) de 1-tert-butil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol en 1.000 ml de tetrahidrofurano se le adicionaron 75.6 g (288.2 mmol) de trifenilfosfina y 23.7 g (288.8 mmol) de 2,2-difluoroetanol a temperatura ambiente, seguido de agitación. Bajo enfriamiento con hielo, se adicionaron 58.3 g (288.3 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo en la solución de reacción, seguido de 5 horas de agitación. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se destiló bajo presión reducida para obtener 38.2 g (rendimiento: 58.4%) de 1-tert-butil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H pirazol.

Punto de ebullición: 98 a 100 °C / 6 kPa (45 mm de Hg)

15 Índice de refracción (N_D^{20}): 1.3921

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,10 (1H, tt, J = 3,8, 54.5H z), 5,84 (1H, s), 4,25 (2H, dt, J = 3,8, 13,0 Hz), 1,60 (9H, s)

Ejemplo 3

20 La producción de 1-tert-butil-4-clorometil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 141)

A una solución de 13.6 g (50.0 mmol) de 1-tert-butil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de ácido acético se le adicionaron 5.0 g (pureza: 90%, 150.0 mmol) de paraformaldehído y 20.5 g (150.0 mmol) de cloruro de zinc a temperatura ambiente, seguido de agitación. Además, una cantidad en exceso de cloruro de hidrógeno se introdujo en la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, seguido de 1 hora de agitación. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y un análisis cromatográfico de gases se realizó para confirmar que se forma 1-tert-butil-4-clorometil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol en una cantidad del 50.1%.

Ejemplo 4 (no comprendido por la invención)

30 Producción de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

(Compuesto No. 281)

En 16.6 g (100.0 mmol) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 15.4 g de N, N-dimetilformaldehído se adicionan 16.2 g (105.0 mmol) de oxiclورو de fósforo a 0 °C, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Además, el conjunto se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a 10 o más con una solución de hidróxido de sodio al 25% y después la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa resultante se ajustó a aproximadamente 4 con una solución de ácido cítrico saturada y después se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel para obtener 4.5 g (rendimiento: 23.2%) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Ejemplo 5 (no comprendido por la invención) Producción de 5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (Compuesto N ° 026)

45 A 1.7 g (8,8 mmol) de 5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 20 ml de tetrahidrofurano se le adicionaron 2.5 g (43.8 mmol) de hidróxido de potasio en polvo y 0.14 g (0.44 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, seguido de agitación. Además, se introdujo clorodifluorometano en la solución de reacción hasta que el sistema de reacción se satura con el mismo. A continuación, el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se

extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y se realizó un análisis cromatográfico de gases para confirmar que se formó 5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído en una cantidad de 8.8%.

5 Ejemplo 6

Producción de 1,4-dimetil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 036)

A una solución de 20.9 g (454.2 mmol) de metilhidrazina en 500 ml de etanol se le adicionan gota a gota bajo agitación 90.0 g (454.2 mmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato con enfriamiento con hielo para que la temperatura no supere los 10 °C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se adicionaron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado en la solución de reacción, seguido de 2 días de agitación bajo reflujo. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se lavó con n-hexano para obtener 61.0 g (rendimiento: 74.6%) de 1,4-dimetil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristales de color blanco (punto de fusión: 148 a 151 ° C).

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 3,70 (3H, d), 1,99 (3H, d) Punto de fusión: 148 a 151 ° C

Ejemplo 7

Producción de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 076)

En 78.6 g (436.4 mmol) de 1,4-dimetil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol en 500 ml de 2-propanol se adicionaron 153.1 g (2728.6 mmol) de hidróxido de potasio en polvo a temperatura ambiente, seguido por agitación. Además, una cantidad en exceso de clorodifluorometano se introdujo en la solución de reacción bajo agitación. A partir de entonces, la temperatura de reacción una vez que se elevó a 70 °C por el calor exotérmico y luego regresó a temperatura ambiente después de 2 horas. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se destiló para obtener 88.9 g (rendimiento: 88.5%) de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol como un líquido transparente incoloro.

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,52 (1H, t, J = 71.5Hz), 3,78 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Punto de ebullición: 98 a 100 °C / 6 kPa (45 mm de Hg)

Índice de refracción (N_D²⁰): 1.3921

Ejemplo 8

Producción de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 151)

A una solución de 11.5 g (50.0 mmol) de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de tetracloruro de carbono se le adicionaron 9.8 g (55.0 mmol) de N-bromosuccinimida y 0.41 (2,5 mmol) de α, α'-azobisisobutironitrilo, seguido de calentamiento a reflujo y con agitación. La solución de reacción se irradió con una luz externa durante 1 hora. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener 17.8 g (pureza: 72.0%, rendimiento: 82.7%) de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol.

Valor ¹H-NMR (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,73 (1H, t, J = 71.5Hz), 4.39 (2H, s), 3,82 (3H, d)

Índice de refracción (N_D²⁰): 1.4401

Ejemplo 9

Producción de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 151)

- 5 A una solución de 0.50 g (2,17 mmol) de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 5 ml de tetracloruro de carbono se adicionaron 0.90 g (5.64 mmol) de bromo y una cantidad pequeña de peróxido de benzoilo, seguido de calentamiento a reflujo y con agitación. La solución de reacción se irradió con una luz externa durante 2 horas y 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se realizó un análisis de cromatografía de gases para confirmar que se formó el 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en una cantidad de 80.2%.

Ejemplo 10

Producción de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea hidrobromuro (Compuesto de la Invención No. 197)

- 10 A una solución de 19.1 g (pureza: 75.0%, 46.3 mmol) de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 30 ml de etanol, se le adicionaron 3.5 g (46.3 mmol) de tiourea, seguido de 1 hora de calentamiento a reflujo y con agitación. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo y n-hexano para obtener 13.8 g (rendimiento: 77.5%) de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil 1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea bromhidrato como cristales de color blanco (punto de fusión: 130-131 °C).

15 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6 / TMS δ (ppm)): 9,21 (2H br.), 9,1 2 (2H, br), 6,92 (1H, t, J = 71.2Hz), 4,40 (2H, s), 3,83 (3H, s)

Ejemplo 11

- 20 Producción de (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol (compuesto de la invención No. 216)

- 25 A una solución de 1.00 g (2.60 mmol) de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea bromhidrato en 2 ml de N, N-dimetilformamida se le adicionaron 0.43 g (3.12 mmol) de carbonato de potasio anhidro y 1 ml de agua, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener 0.66 g (pureza: 84.9%, rendimiento: 82.4%) de (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il) -metanotiol.

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 71.7Hz), 3,81 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,20 (1H, br)

Ejemplo 12

- 30 Producción de (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il) -metanotiol (compuesto de la invención No. 216)

- 35 A una solución de 1.55 g (5,00 mmol) de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 10 ml de etanol se le adicionaron 0.48 g (pureza: 70,0%, 6.00 mmol) de hidrosulfuro de sodio n-hidrato, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se realizó un análisis de cromatografía de gases para confirmar que se formó el (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il) -metanotiol en una cantidad de 40.0%.

Ejemplo 13

Producción de 4-clorometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 123)

- 40 A una solución de 11.5 g (50.0 mmol) de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de tetracloruro de carbono se le adicionaron 10.1 g (75.0 mmol) de cloruro de sulfuro y 0.8 (5.0 mmol) de α , α' -azobisisobutironitrilo, seguido de calentamiento a reflujo y con agitación. La solución de reacción se irradió con una luz externa durante 11 horas. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para obtener 4.8 g (pureza: 83.4%, rendimiento: 30.3%) de 4-clorometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil 1H-pirazol como un líquido transparente incoloro.

45 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,69 (1H, t, J = 71.5Hz), 4. 51 (2H, s), 3,82 (3H, s)

Índice de refracción (N_{20}^D): 1.4157

Ejemplo 14

Producción de 4-clorometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 123)

A una solución de 1.00 g (4.35 mmol) de 5-difluorometoxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 10 ml de tetracloruro de carbono se le adicionaron 0.55 g (6.52 mmol) de bicarbonato de sodio, seguido de calentamiento a reflujo y con agitación. La solución de reacción se irradió externamente con un gas ligero y cloro se introdujo en una cantidad apropiada mientras que la cantidad del compuesto deseado formado se confirmó por cromatografía de gases. Después de la finalización de la reacción, se realizó un análisis de cromatografía de gases para confirmar que se formó el 4-clorometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en una cantidad de 61.7%.

Ejemplo 15

Producción de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea clorhidrato (Compuesto de la Invención No. 178)

A una solución de 3.7 g (pureza: 83.4%, 11.7 mmol) de 4-clorometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 20 ml de etanol, se le adicionaron 0.8 g (11.1 mmol) de tiourea, seguido de agitación durante toda la noche a temperatura ambiente y además calentamiento y agitación a 50 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se lavó con n-hexano para obtener 3.8 g (rendimiento: 96.4%) de 2-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea clorhidrato como cristales de color blanco (punto de fusión: 117 a 119 °C).

Ejemplo 16

La producción de 1-etil-5-hidroxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 037)

A una solución de 1.2 g (20.0 mmol) de etilhidrazina en 20 ml de etanol bajo agitación, se le adicionaron gota a gota 4.4 g (20.0 mmol) de acetato de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato con enfriamiento con hielo de modo que la temperatura en el sistema de reacción no excediera los 10 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se adicionó 1 ml de ácido clorhídrico concentrado en la solución de reacción, seguido de 2 días de agitación bajo reflujo. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue retirado por evaporación bajo presión reducida y el residuo se lavó con n-hexano para obtener 2.8 g (rendimiento: 71.8%) de 1-etil-5-hidroxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristales de color blanco (punto de fusión: 150 a 152 °C).

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,78 (1H, ancho), 4,06 (2H, q), 1,98 (3H, d), 1,37 (3H, t)

Ejemplo 17

Producción de 5-hidroxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 038)

A una solución de 7.4 g (100.0 mmol) de iso-propilhidrazina en 100 ml de etanol, se le adicionaron gota a gota bajo agitación 23.3 g (pureza: 85.0%, 100.0 mmol) de acetato de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato bajo enfriamiento con hielo para que la temperatura en el sistema de reacción no excediera de 10 °C. Después de la adición gota a gota, se agitó todo a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Después, se adicionaron 1 ml de ácido clorhídrico concentrado en la solución de reacción, seguido de 2 días de agitación bajo reflujo. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se lavó con n-hexano para obtener 18.1 g (rendimiento: 87.0%) de 5-hidroxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristales de color blanco (punto de fusión: 150 a 153 °C).

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,58 (1H, m), 1,98 (3H, d), 1,44 (6H, d)

Ejemplo 18

Producción de 5-difluorometoxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 084)

En 17.1 g (82.1 mmol) de 5-hidroxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 100 ml de 2-propanol se adicionaron 23,0 g (410,7 mmol) de potasio en polvo hidróxido a temperatura ambiente, seguido de agitación. Además, se continuó mientras que una cantidad en exceso de clorodifluorometano se introdujo en la solución de reacción en agitación. A partir de entonces, la temperatura de reacción una vez se elevó a 70 °C por el calor exotérmico y luego regresó a temperatura ambiente después de 2 horas. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se destiló para obtener 15.9 g (rendimiento: 75.0%) de 5-difluorometoxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol como un líquido transparente incoloro.

10 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,52 (1H, t, J = 71.5Hz), 4,5 8 (1H, m), 1,98 (3H, d), 1,44 (6H, d)

Punto de ebullición: 84 a 86 °C / 3,33 kPa (25 mm de Hg)

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.3974

Ejemplo 19

15 Producción de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No.158)

A una solución de 10.3 g (40.0 mmol) de 5-difluorometoxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol en 40 ml de tetracloruro de carbono se le adicionaron 7.8 g (44.0 mmol) de N-bromosuccinimida y 0.3 (2.0 mmol) de α , α' -azobisisobutironitrilo, seguido de calentamiento a reflujo y con agitación. La solución de reacción se irradió con una luz externa durante 1 hora. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para obtener 5.5 g (rendimiento: 40.7%) de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H pirazol.

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 71.9Hz), 4 62 (1H, m), 4,40 (2H, s), 1,47 (6H, d, J = 6,8 Hz)

25 Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4383

Ejemplo 20

Producción de 1,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 079)

30 A una solución de 4.4 g (24.4 mmol) de 1,4-dimetil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de N, N-dimetilformamida, se le adicionaron 5.1 g (36,6 mmol) de carbonato de potasio anhidro y 6.3 (26.8 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, seguido de 3 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener 6.1 g (rendimiento: 95.3%) de 1,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol en forma de un líquido de color amarillo pálido.

35 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,41 (2H, q), 3,74 (3H, d), 2,08 (3H, d)

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.3872

Ejemplo 21

Producción de 5 (2,2-difluoroetoxi) -1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 078)

40 A una solución de 9.0 g (50.0 mmol) de 1,4-dimetil-5-hidroxi-3-trifluorometil-1H-pirazol en 50 ml de tetrahidrofurano se le adicionaron 14.4 g (55.0 mmol) de trifenilfosfina y 4.5 g (55.0 mmol) de 2,2-difluoroetanol a temperatura ambiente, seguido de agitación. Además, se adicionaron 12.3 g (60.0 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a la misma, con enfriamiento con hielo, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía en columna de silica gel para obtener 6.8 g (rendimiento: 55.7%) de 1,4-dimetil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil 1H-pirazol como un líquido de color amarillo pálido.

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,05 (1H, tt, J = 3,8, 3H 54. z), 4,27 (2H, dt, J = 3.8,13.5Hz), 3,73 (3H, s), 2,08 (3H, d)

5 Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4070

Ejemplo 22

5-hidroxi-4-metil-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 039)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 8,75 (1H, ancho), 3,94 (2H, t), 1. 96 (3H, d), 1,77 (2H, m), 0,88 (3H, t)

Punto de fusión: 133 a 134 °C

10 **Ejemplo 23**

1-n-butil-5-hidroxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 040)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 7,73 (1H, br), 3,98 (2H, t), 1,97 (3H, d), 1,74 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,91 (3H, t)

Punto de fusión: 132-133 °C

15 **Ejemplo 24**

1-tert-butil-5-hidroxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 043)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 5,45 (1H, br), 1. 97 (3H, d), 1,60 (9H, s)

Punto de fusión: 159 a 160 °C

Ejemplo 25

20 **5-Difluorometoxi-4-metil-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 080)**

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /TMS δ (ppm)): 6,49 (1H, t, J = 71.9Hz), 4. 10 (2H, q), 2,07 (3H, d), 1,42 (3H, t)

Punto de ebullición: 88 a 91 °C / 3,73 kPa (28 mm de Hg)

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.3971

Ejemplo 26

25 **1-etil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 083)**

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,42 (2H, q), 4,07 (2H, q), 2,09 (3H, d), 1,41 (3H, t)

Ejemplo 27

4-metil-1-iso-propil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 087)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,55 (1H, m), 4,41 (2H, q), 2,08 (3H, d), 1,45 (6H, d)

30 **Ejemplo 28**

4-metil-1-n-propil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 090)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,41 (2H, q), 3,97 (2H, t), 2,09 (3H, d), 1,84 (2H, m), 0,91 (3H, t)

Ejemplo 29

1-n-butil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 093)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,41 (2H, q), 4,00 (2H, t), 2,09 (3H, d), 1,80 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,93 (3H, t)

Ejemplo 30

5 1-tert-butil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 102)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,43 (2H, q), 2,09 (3H, d), 1,59 (9H, s)

Ejemplo 31

4-etil-1-metil-5-difluorometoxi-3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 105)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,50 (1H, t, J = 71.7Hz), 3. 78 (3H, s), 2,51 (2H, q), 1,15 (3H, t)

10 Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4021

Ejemplo 32

4-Bromometil-1-metil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 153)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J = 3,5, 54.2H z), 4,52 (2H, dt, J = 3,5, 13,5 Hz), 4,43 (2H, s), 3,76 (3H, s)

15 Índice de refracción (n_{20}^D): 1,4490

Ejemplo 33

4-Bromometil-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (compuesto de la invención No. 154)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,41 (2H, s), 3,77 (3H, s)

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.3872

20 **Ejemplo 34**

4-Bromometil-5-difluorometoxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 155)

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,73 (1H, t, J = 71.7Hz), 4. 40 (2H, s), 4,13 (2H, q), 1,46 (3H, t)

Ejemplo 35

4-Bromometil-1-tert-butil-5-(2,2-difluoroetoxi) -3-trifluorometil-1H-pirazol (Compuesto de la invención No. 168)

25 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,15 (1H, tt, J = 3,7, 54.1H z), 4,56 (2H, dt, J = 3,7, 13,4 Hz), 4,45 (2H, s), 1,60 (9H, s)

Ejemplo 36

2-(5-(2,2-difluoroetoxi) -1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea bromhidrato de (Compuesto de la invención No. 199)

30 Valor $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD / TMS δ (ppm)): 6,26 (1H, tt, J = 3,4, 53.9H z), 4,51 (2H, dt, J = 3,2, 14,1 Hz), 4,41 (2H, s), 3,78 (3H, s)

Ejemplo 37

2- (5- (2,2,2-trifluoroetoxi) -1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea hidrobromuro (Compuesto de la Invención No. 200)

Punto de fusión: 128 a 131 ° C

Ejemplo 38

- 5 Bromhidrato de 2-(5-difluorometoxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea (compuesto de la invención No. 201)

Punto de fusión: 139 a 141 ° C

Ejemplo 39

- 10 Bromhidrato de 2-(5-difluorometoxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea (Compuesto de la invención No. 204)

Punto de fusión: 146 a 148 ° C

Ejemplo 40

(5-difluorometoxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il) -metanotiol (Compuesto de la invención No. 223)

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 72.2Hz), 4 60 (1H, m), 3,62 (2H, s), 1,46 (6H, d)

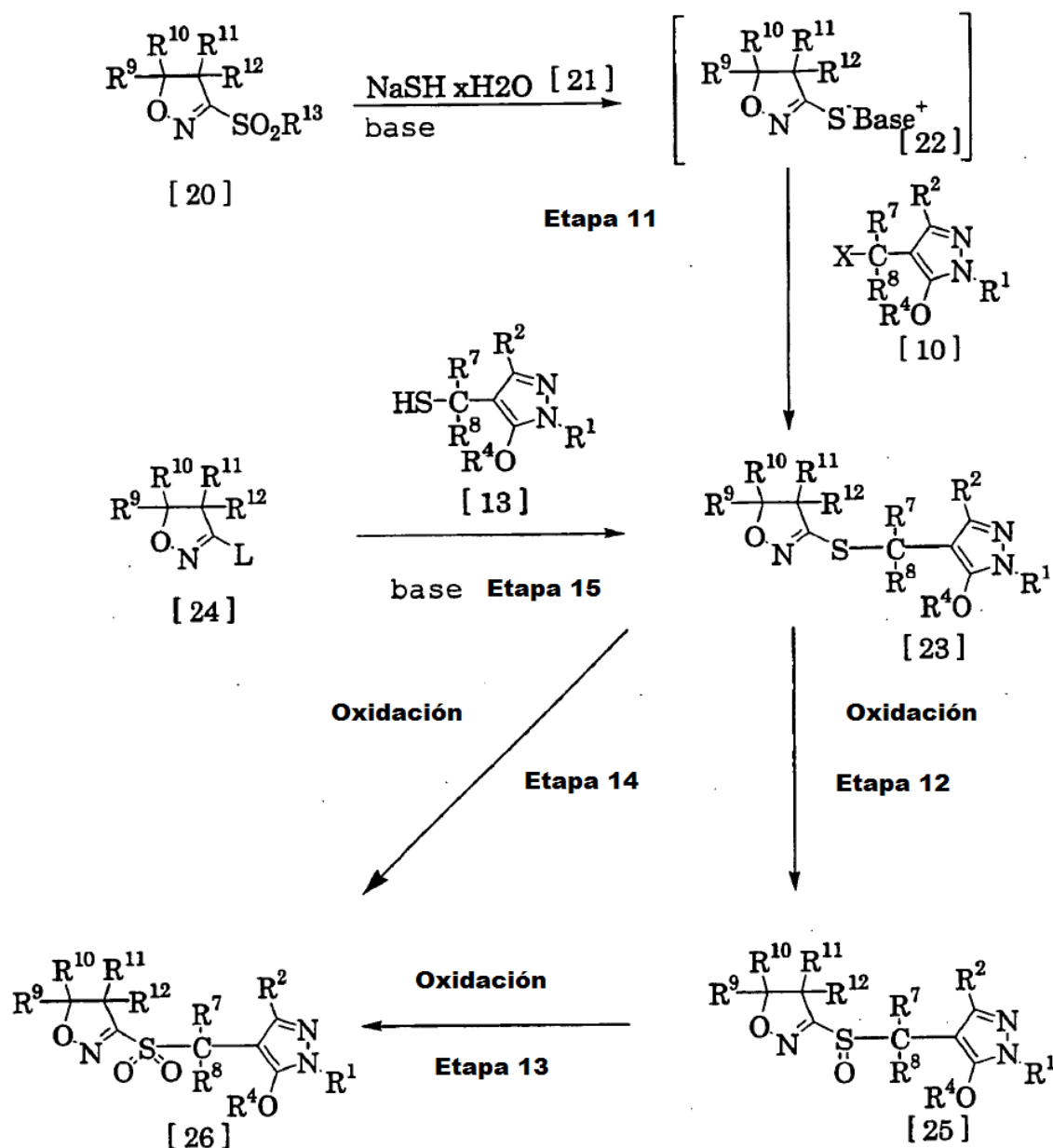
- 15 Además de los compuestos anteriores, con respecto a los compuestos mostrados por los Números de Compuestos, En la siguiente tabla, se confirmaron los valores de las propiedades físicas y los datos de análisis instrumental.

Tabla 12

Compuesto No.	Valor de propiedades físicas o datos de NMR
037	Punto de fusión: 150 a 152 ° C
038	punto de fusión: 150 a 153 ° C
151	Valor ¹ H-NMR (CDCl ₃ / TMS δ (ppm)): 6,73 (1H, t, J = 71.5Hz), 4,39 (2H, s), 3,82 (3H, d). Índice de refracción (n _D ²⁰): 1,4401
178	Punto de fusión: 117 a 119 ° C
197	Punto de fusión: 130 a 131 ° C

- 20 A continuación se explicará la producción de los derivados de isoxazolina (descrita en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002), utilizando los compuestos de la invención representados por la fórmula general [I] como intermedios, y la acción herbicida de los derivados de isoxazolina.

En primer lugar, se explicará la producción de los derivados de isoxazolina (descrito en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002), utilizando los compuestos de la invención representados por la fórmula general [I].



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y X representan los mismos significados como se menciona anteriormente, R^9 y R^{10} son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, o un grupo cicloalquilalquilo o R^9 y R^{10} se combinan junto con el átomo de carbono unido a ellos para formar un anillo espiro cicloalquilo C_3 a C_7 , R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo o R^{11} y R^{12} se combinan junto con el átomo de carbono unido a ellos para formar un anillo espiro C_3 a C_7 y, además, R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros de junto con el átomo de carbono unido al mismo. R^{13} representa un grupo alquilo C_1 a C_4 , un grupo fenilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilo que puede ser sustituido y L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_4 , un grupo fenilsulfonilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilsulfonilo que puede ser sustituido.

A continuación se explica cada paso de los procesos anteriores para la producción de derivados de isoxazolina.

(Etapa 11)

Un derivado de sulfuro representado por la fórmula general [23] se puede producir mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general [20] con hidrato de hidrosulfuro sódico representado por la fórmula general [21] en un solvente o en ausencia del solvente (preferiblemente en un solvente apropiado) en presencia de

una base para producir una sal de un mercaptano representado por la fórmula general [22] en el sistema de reacción y después hacer reaccionar la sal del mercaptano [22], que no se aisló, con el derivado de halógeno representado por la fórmula general [10], que es un compuesto de la invención (opcionalmente, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas inerte o se puede adicionar un agente reductor).

5 (Etapa 12)

Un derivado sulfóxido representado por la fórmula general [25] se puede producir mediante la reacción de un derivado de sulfuro representado por la fórmula general [23] con un agente oxidante en un solvente apropiado.

(Etapa 13)

10 Un derivado sulfona representado por la fórmula general [26] se puede producir mediante la reacción de un derivado sulfóxido representado por la fórmula general [25] con un agente oxidante en un solvente apropiado.

(Etapa 14)

El derivado sulfona representado por la fórmula general [26] se puede producir mediante la reacción del derivado sulfuro representado por la fórmula general [23] con una cantidad apropiada de un agente oxidante en un solvente apropiado sin aislar el derivado sulfóxido representado por la fórmula general [25].

15 (Etapa 15)

El derivado de sulfuro representado por la fórmula general [23] se puede producir mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general [24] con el derivado de mercaptano representado por la fórmula general [13], que es un compuesto de la invención en un solvente o en ausencia de solvente (preferiblemente en un solvente apropiado) en presencia de una base (opcionalmente, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas inerte o se puede adicionar un agente reductor). El derivado de mercaptano representado por la fórmula general [13], que es un compuesto de la invención también se puede producir en el sistema de reacción por medio del método descrito en la Etapa 6 o 7 del Proceso de Producción 5 y luego se emplea.

25 A continuación se explicará específicamente la producción de los derivados de isoxazolina (descrita en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002), utilizando los compuestos de la invención representados por la fórmula general [1] con referencia a Ejemplos de Referencia.

<Ejemplo de Referencia 1>

Producción de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

30 1) A una solución de 6.7 g (35.0 mmol) de 3-etanosulfonil-5,5-dimetil-2-isoxazolina en 50 ml de N, N-dimetilformamida se le adicionaron 5.6 g (pureza: 70%, 70.0 mmol) de hidrosulfuro de sodio, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. A partir de entonces, se adicionaron 4.8 g (35.0 mmol) de carbonato de potasio y 10.8 g (35.0 mmol) de 4-bromometil-5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol, seguido por la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y solución salina y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el de residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para obtener 7.3 g (rendimiento: 57.9%) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como cristales de color blanco (punto de fusión: 39 a 40 °C). Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 72.0Hz), 4. 19 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,78 (2H, s), 1,42 (6H, s)

40 2) A una solución de 1.93 g (5.00 mmol) de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) - isotiourea bromhidrato en 10 ml de etanol se le adicionaron 0.48 g (12.00 mmol) de hidróxido de sodio y 10 ml de agua, seguido de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente. A esta se le adicionaron 0.67 g (5.00 mmol) de 3-cloro-5,5-dimetil-2-isoxazolina a temperatura ambiente, seguido por otras 12 horas de agitación bajo reflujo. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para obtener 1.02 g (rendimiento: 56.7%) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

3) A una solución de 1.93 g (5.00 mmol) de 2 (5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil) isotiourea bromhidrato en 10 ml de etanol se le adicionaron 0.83 g (6.00 mmol) de carbonato de potasio anhidro y 5 ml de

agua, seguido de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente. A esta se le adicionó una solución de 0.95 g (5.00 mmol) de 3-etanosulfonyl-5,5-dimetil-2-isoxazolina en 5 ml de N, N-dimetilformamida y 0.83 g (6.00 mmol) de carbonato de potasio anhidro a temperatura ambiente, seguido de 3 horas de agitación a 50 °C. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo obtenido se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel para obtener 1.55 g (rendimiento: 86.1%) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

<Ejemplo de Referencia 2>

10 Producción de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanosulfinil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

A una solución de 6.2 g (17.3 mmol) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina en 40 ml de cloroformo se le adicionaron 3.4 g (pureza: 70%, 13.8 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico bajo enfriamiento con hielo, seguido de 1 hora de agitación. A continuación, el conjunto se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de hidrógeno sulfito de sodio, un bicarbonato de sodio acuoso, agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el sólido resultante se lavó con n-hexano para obtener 4.1 g (rendimiento: 63.2%) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanosulfinil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como un polvo blanco (punto de fusión: 112 a 114 °C).

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,95 (1H, q, J = 69,5, 74.4 Hz), 4,16 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,11 (2H, q, J = 17,2 Hz), 1,52 (6 H, d, J = 5,5 Hz)

<Ejemplo de Referencia 3>

Producción de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonyl)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

A una solución de 7.3 g (20.3 mmol) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina en 50 ml de cloroformo se le adicionaron 12.5 g (pureza: 70%, 50.8 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico bajo enfriamiento con hielo, seguido de 1 hora de agitación. Después de eso, la totalidad se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se confirmó la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de hidrógeno sulfito de sodio, un bicarbonato de sodio acuoso, agua y solución salina, sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el sólido resultante se lavó con n-hexano para obtener 6.4 g (rendimiento: 80.6%) de 3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonyl)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como un polvo de color blanco (punto de fusión: 129 a 130 °C).

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71.9 Hz), 4.60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s)

<Ejemplo de Referencia 4>

3-(5-Difluorometoxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonyl)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Punto de fusión: 98 a 100 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.60 (2H, s), 4,19 (2H, q), 3,11 (2H, s), 1,51 (6H, s), 1,49 (3H, s)

<Ejemplo de Referencia 5>

3-(5-Difluorometoxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonyl)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_D²⁰): 1.4621

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 72.1 Hz), 4.70 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,49 (6H, s)

<Ejemplo de Referencia 6>

3-(5-Difluorometoxi-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice de refracción (n_D^{20}): 1.4629

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,82 (1H, t, $J = 71.7\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 4,09 (2H, t), 3,10 (2H, s), 1.92 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,94 (3H, t)

5 **<Ejemplo de Referencia 7>**

3-(1-iso-Butil-5-difluorometoxi-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_D^{20}): 1.4601

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,81 (1H, t, $J = 71.7\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 3,94 (2H, d), 3,10 (2H, s), 2,30 (1H, m), 1,51 (6H, m), 0,92 (6H, d)

10 **<Ejemplo de Referencia 8>**

3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5-etil-5-metil-2-isoxazolina

Punto de fusión: 77-78 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71.9\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,09 (2H, ABq, $J = 17,4\text{Hz}$, $\Delta\nu = 46.7\text{Hz}$), 1,78 (2H, q), 1,47 (3H, s), 0,98 (3H, t)

15 **<Ejemplo de Referencia 9>**

3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5-metil-5-ciclopropil-2-isoxazolina.

Punto de fusión: 96 a 98 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71.9\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,13 (2H, ABq, $J = 17.3\text{Hz}$, $\Delta\nu = 53.4\text{Hz}$), 1,48 (3H, s), 1,14 (1H, m), 0,36-0,58 (4H, m)

20 **<Ejemplo de Referencia 10>**

7-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5-oxa-6-azaspiro[3.4]-6-octeno

Punto de fusión: 149 a 151 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71.9\text{Hz}$), 4.58 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,40 (2H, s), 2,62 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,67 (1H, m)

25 **<Ejemplo de Referencia 11>**

3-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil) -2-isoxazolina

Punto de fusión: 115 a 117 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71.7\text{Hz}$), 4.66 (2H, t), 4,61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,37 (2H, t)

<Ejemplo de Referencia 12>

30 **6-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-4-oxa-5-azaspiro[2.4]-5-hepteno**

Punto de fusión: 125 a 126 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71.9\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,42 (2H, s), 1,31 (2H, t), 0,91 (2H, t)

<Ejemplo de Referencia 13>

3-[1-(5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-etanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4657

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,92 (1H, m), 4,83 (1H, q), 3,88 (3H, s), 3,07 (2H, d), 1,83 (3H d.), 1,50 (6H, d)

<Ejemplo de Referencia 14>

5 3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-benzo[d]isoxazol

Punto de fusión: 97 a 98 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,84 (1H, t, J = 72.0Hz), 4 69 (1H, m), 4,61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,48 (1H, m), 1.26-2.17 (9H, m)

<Ejemplo de Referencia 15>

10 3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5-metil-2-isoxazolina

Punto de fusión: 106-107 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71.9Hz), 5. 05 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,44 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 1,48 (3H, d)

<Ejemplo de Referencia 16>

15 3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-5-iso-propil-2-isoxazolina

Punto de fusión: 85-86 °C

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71.7Hz), 4 67 (1H, m), 4,59 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,30 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), 1,97 (1H, m), 0,98 (6H, dd)

<Ejemplo de Referencia 17>

20 3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-4,5,5-trimetil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_{20}^D): 1,4646

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,84 (1H, t, J = 71.9Hz), 4. 61 (2H, q), 3,88 (3H, s), 3,36 (1H, q), 1,44 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,30 (3H, d)

<Ejemplo de Referencia 18>

25 3-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil)-4-metil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4673

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71.8Hz), 4 71 (1H, t), 4,62 (2H, q), 4,25 (1H, t), 3,88 (3H, s), 3,81 (1H, m), 1,44 (3H, d)

<Ejemplo de Referencia 19>

30 3-[1-(5-Difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-propano-1-sulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_{20}^D): 1.4669

Valor $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,91 (1H, t, J = 72.9Hz), 4 60 (1H, q), 3,89 (3H, s), 3,05 (2H, d), 2,30 (2H, m), 1,49 (6H, d), 0,94 (3H, t)

<Ejemplo de Referencia 20>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Punto de fusión: 93 a 95 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,59 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,12 (2H, s), 1,53 (6H, s)

<Ejemplo de Referencia 21>

5 3-[5-(2,2-Difluoroetoxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Punto de fusión: 89 a 91 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J = 3,5, 54,4 Hz), 4,58 (2H, s), 4,48 (2H, dt, J = 3,7, 15,3 Hz), 3,88 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s)

<Ejemplo de Referencia 22>

10 3-[1-tert-Butil-5-(2,2-difluoroetoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,14 (1H, tt, J = 3,9, 54,4 Hz), 4,61 (2H, s), 4,54 (2H, dt, J = 3,6, 13,4 Hz), 3,08 (2H, s), 1,63 (9H, s), 1,51 (6H, s)

<Ejemplo de Referencia 23>

3-[5-(2,2-Difluoroetoxi)-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

15 Punto de fusión: 88-89 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J = 3,4, 54,6 Hz), 4,58-4,65 (3H, m), 4,47 (2H, dt, J = 3,7, 13,4 Hz), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,46 (6H, d)

<Ejemplo de Referencia 24>

3-[1-Etil-5-(2,2-difluoroetoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

20 Índice de refracción (n_D²⁰): 1.4687

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J = 3,7, 54,5 Hz), 4,58 (2H, s), 4,48 (2H, dt, J = 3,7, 13,4 Hz), 4,16 (2H, q), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,47 (3H, t)

<Ejemplo de Referencia 25>

3-[5-(2,2-Difluoroetoxi)-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

25 Índice de refracción (n_D²⁰): 1.4658

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J = 3,7, 54,3 Hz), 4,59 (2H, s), 4,47 (2H, dt, J = 3,7, 13,5 Hz), 4,04 (2H, t), 3,09 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,94 (3H, t)

<Ejemplo de Referencia 26>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

30 Punto de fusión: 109-110 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4,55-4,70 (5H, m), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,49 (6H, d)

<Ejemplo de Referencia 27>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Punto de fusión: 49 a 51 ° C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4.68 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.04 (2H, t), 3.11 (2H, s), 1.88 (2H, m), 1.52 (6H, s), 0.94 (3 H, t)

<Ejemplo de Referencia 28>

5 3-[1-n-Butil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Índice de refracción (n_D²⁰): 1.4533

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4.67 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.07 (2H, t), 3.10 (2H, s), 1.84 (2H, m), 1.52 (6H, s), 1.35 (2H, m), 0.95 (3H, t)

<Ejemplo de Referencia 29>

10 3-[1-Etil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Punto de fusión: 84 a 86 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4.68 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.14 (2H, q), 3.11 (2H, s), 1.52 (6H, s), 1.47 (3H, t)

<Ejemplo de Referencia 30>

3-[1-tert-Butil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

15 Punto de fusión: 91-92 °C

Valor ¹H-NMR (CDCl₃ / TMS δ (ppm)): 4.77 (2H, q), 4.60 (2H, s), 3.11 (2H, s), 1.63 (9H, s), 1.52 (6H, s)

20 A continuación se explicará la acción herbicida exhibida por el compuesto representado por la fórmula general [26] (el derivado de isoxazolina se describe en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002), que se puede producir mediante el derivado de pirazol representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo (compuesto de la invención).

25 En el uso del compuesto representado por la fórmula general [26] (el derivado de isoxazolina descrito en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002) como herbicida, el compuesto puede ser utilizado por sí mismo, pero puede también ser utilizado como formulado en la forma de un polvo, un polvo humectable, un concentrado emulsionable, un fluido, un microgránulo, un gránulo, o similares mediante la mezcla con un portador, un agente tensoactivo, un agente dispersante o un agente auxiliar, que se utilizan comúnmente para formulación.

Los ejemplos del portador que se utilizarán para la formulación incluyen portadores sólidos tales como talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra de diatomeas, carbón blanco, vermiculita, carbonato de calcio, cal apagada, arena de sílica, sulfato de amonio y urea; portadores líquidos tales como alcohol isopropílico, xileno, ciclohexano, y metilnaftaleno.

30 Los ejemplos del tensoactivo y el agente dispersante incluyen sales metálicas de ácidos alquilbencenosulfónicos, sales metálicas de ácido dinaftilmetanodisulfónico, sales de ésteres de sulfato de alcohol, sales de ácidos alquilarilsulfónicos, sales de ácido ligninsulfónico, glicol éter de polioxietileno, alquil aril éteres de polioxietileno, monoalquilatos de polioxietileno de sorbitán, y similares. Ejemplos del agente auxiliar incluyen carboximetilcelulosa, polietilenglicol y goma arábiga. En el uso, se diluye a una concentración apropiada y luego se rocía o se aplica directamente.

35 El compuesto representado por la fórmula general [26] puede ser utilizado por pulverización foliar, aplicación al suelo, aplicación de la superficie del agua, o similares. La cantidad del ingrediente activo que se va a mezclar se determina adecuadamente de acuerdo con la necesidad. Cuando se prepara un polvo o un gránulo, la cantidad se puede determinar adecuadamente en el intervalo de 0.01 a 10% en peso, preferiblemente de 0.05 a 5% en peso. Cuando se prepara un concentrado emulsionable o un polvo humectable, la cantidad puede determinarse adecuadamente en el intervalo de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso. Cuando se prepara un fluido, la cantidad puede determinarse adecuadamente en el intervalo de 1 a 40% en peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula general [26] como un herbicida para ser aplicado varía dependiendo del tipo de compuesto utilizado, la maleza objetivo, la tendencia de la emergencia de las malezas, las condiciones ambientales, la forma que deben utilizarse, y similares. Cuando el compuesto se utiliza per se cómo en el caso de un polvo o un gránulo, la cantidad se determina adecuadamente en el intervalo de 1 g a 50 kg, preferiblemente de 10 g a 10 kg por 1 hectárea en términos de ingrediente activo. Cuando el compuesto se utiliza en una forma líquida como en el caso de un concentrado emulsionable, un polvo humectable, o un fluido, la cantidad se determina apropiadamente en el intervalo de 0.1 a 50.000 ppm, preferiblemente de 10 a 10.000 ppm.

El compuesto representado por la fórmula general [26] se puede mezclar según sea necesario con un insecticida, un fungicida, otro herbicida, un agente regulador del crecimiento vegetal, y un fertilizante.

A continuación se explicará el método de formulación específicamente con referencia a los ejemplos típicos de formulación. Los tipos de compuestos y aditivos y sus proporciones de mezcla no se limitan a los mismos y se pueden variar en un rango amplio. En la siguiente descripción, "partes" se refiere a partes en peso.

<Ejemplo de Formulación de Referencia 1> Polvo humectable

A 10 partes del compuesto representado por la fórmula general [26] se le mezclaron y pulverizaron 0.5 partes de polioxietilenooctil fenil éter 0.5 partes de una sal sódica de condensado con formalina del ácido β -naftalensulfónico, 20 partes de tierra de diatomeas, y 69 partes de arcilla, por lo cual se obtuvo un polvo humectable.

<Ejemplo de Formulación de Referencia 2> Autosuspensible

En 69 partes de agua se dispersaron 20 partes de un compuesto pulverizado grueso representado por la fórmula general [26]. Cuatro partes de un sulfato de un polioxietileno estirenado fenil-éter, se adicionaron 7 partes de etilenglicol a la misma, y se adicionaron 200 ppm de Silicona AF-118N (fabricado por Asahi Kasei Corporation) relativos al producto formulado. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos en un agitador de alta velocidad y después se pulverizó en un pulverizador húmedo para obtener un fluido.

<Ejemplo de Formulación de Referencia 3> Concentrado emulsionable

A 30 partes del compuesto representado por la fórmula general [26] se le adicionaron 60 partes de una mezcla de volúmenes iguales de xileno e isoforona y 10 partes de una mezcla de tensioactivos, un alquilato de sorbitán de polioxietileno, un polímero polioxietilentalquilo-arilo, y un arilsulfonato de alquilo. La mezcla resultante se agitó a fondo para obtener un concentrado emulsionable.

<Ejemplo de Formulación de Referencia 4> Granulado

Diez partes de agua se adicionaron a 10 partes del compuesto representado por la fórmula general [26], 80 partes de un extensor donde el talco y la bentonita se mezclaron en una proporción de 1: 3, 5 partes de carbono blanco, y 5 partes de una mezcla de agentes tensoactivos, un alquilato de sorbitán de polioxietileno, un polímero de polioxietileno alquilarilo, y un arilsulfonato de alquilo. La mezcla resultante se amasó a fondo para formar una pasta. La pasta fue extruida a través de los orificios del tamiz con un diámetro de 0.7 mm. El material extruido se secó y luego se cortó en una longitud de 0.5 a 1 mm para obtener un gránulo.

A continuación se explicarán los efectos del compuesto representado por la fórmula general [26] con referencia a los Ejemplos de Ensayo.

< Ejemplo de Ensayo de Referencia 1> Prueba del efecto herbicida mediante el tratamiento del suelo de arrozales

Una tierra de arrozal se introdujo en una maceta de plástico de 100 cm² y se sometió a la formación de charcos. Luego, las semillas de *Echinochloa oryzicola* Vasing y *Monochoria vaginalis* var. *plantaginea* se sembraron y se llenó de agua a una profundidad de 3 cm. Al día siguiente, cada polvo humectable producido de acuerdo con el Ejemplo de Formulación 1 se diluyó con agua y se dejó caer sobre la superficie del agua. La cantidad de aplicación del polvo humectable fue de 250 g o 1.000 g por 1 hectárea en términos del ingrediente activo. A continuación, el cultivo se realizó en un invernadero, y el efecto herbicida del polvo humectable fue examinado el día 21 después del tratamiento de acuerdo con las normas que se muestran en la Tabla 13. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13

Índice	Efecto herbicida (grado de inhibición del crecimiento) y la fitotoxicidad
5	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 90% o más
4	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 70% a menos de 90
3	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 50% a menos del 70%
2	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 30% a menos del 50%
1	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 10% a menos del 30%
0	Un efecto herbicida o fitotoxicidad de 0% a menos del 10%

Tabla 14

Referencia Ejemplo No.	Cantidad de ingrediente activo (g de i. a. / ha)	Echinochloa oryzicola Vasing	Monochoria vaginalis var. plantasinea
5	1000	5	5
8	1000	5	5
10	250	5	5
11	250	5	5
15	1000	5	5
18	250	5	5
20	1000	5	5
21	1000	5	5

5 <Ejemplo de Ensayo de Referencia 2> Prueba del efecto herbicida mediante el tratamiento de suelos de campo

10 Un suelo de campo se llenó en una maceta de plástico de 80 cm². Las semillas de Echinochloa crus-galli var. viridis crus-galli Setaria y se sembraron, seguido por recubrimiento con el mismo suelo. Cada polvo humectable producido de acuerdo con el Ejemplo de Formulación 1 se diluyó con agua y se pulverizó uniformemente sobre la superficie del suelo con un pequeño pulverizador, en una cantidad de 1.000 litros por 1 hectárea, de manera que la cantidad de cada ingrediente activo llegó a ser 250 g o 1.000 g por 1 hectárea. Entonces, el cultivo se realizó en un invernadero, y el efecto herbicida se evaluó el día 21 del tratamiento de acuerdo con las normas que se muestran en la Tabla 13. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15

Ejemplo Referencia No.	Cantidad de ingrediente activo (g de i. a. / ha)	Echinochloa crus-galli var. crus-qalli	Setaria viridis
3	1000	5	5
4	1000	5	5
5	1000	5	5
8	1000	5	5
15	1000	5	5
17	1000	5	5
20	250	5	5
24	250	5	5

<Ejemplo de Ensayo de Referencia 3> Prueba para el efecto herbicida mediante el tratamiento del follaje de campo

- 5 Una arena se introdujo en una maceta de plástico de 80 cm². Se sembraron las semillas de Echinochloa crus-galli var. crus-galli y Setaria viridis. El cultivo se realizó en un invernadero durante 2 semanas. Cada polvo humectable producido de acuerdo con el Ejemplo de Formulación 1 se diluyó con agua y se pulverizó sobre todo el follaje de las plantas por encima de las plantas utilizando un pulverizador pequeño en una cantidad de 1.000 litros por 1 hectárea de manera que la cantidad del ingrediente activo se convirtió en 250 g o 1.000 g por 1 hectárea. A continuación, el
- 10 cultivo se realizó en el invernadero, y el efecto herbicida fue evaluado el día 14 del tratamiento de acuerdo con las normas que se muestran en la Tabla 13, los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16

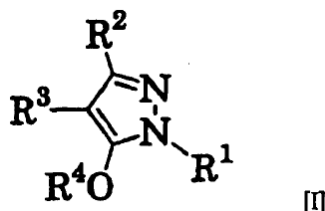
Referencia Ejemplo No.	Cantidad de ingrediente activo (g de i. a. / ha)	Echinochloa crus-galli var. crus-qalli	Setaria viridis
3	1.000	5	5
6	250	5	4
7	250	5	4
9	250	5	4
13	1.000	5	4
14	1.000	5	4
23	250	5	4
24	250	5	4

Aplicabilidad industrial

5 De acuerdo con la presente invención, se proveen los derivados de pirazol representados por la fórmula general [I] o las sales de los mismos, que son útiles como intermedios de producción de los derivados de isoxazolina que tienen una excelente acción herbicida (descrito en Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002). El uso de los compuestos de la invención como productos intermedios de producción permite una producción conveniente de los derivados de isoxazolina que tienen una excelente acción herbicida y descritos Japanese Patent Laid-Open No. 308857/2002 con etapas más cortas (menos número de etapas) con buenos rendimientos totales. Por lo tanto, los compuestos de la invención son altamente valiosos.

REIVINDICACIONES

1. un derivado de pirazol representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo:



en donde

5 R¹ representa un grupo alquilo C₁ a C₆,

R² representa un grupo haloalquilo C₁ a C₃,

R³ representa un grupo alquilo C₁ a C₃ que puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomos de halógeno, un grupo -SH, y -SC(=NH)NH₂,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo haloalquilo C₁ a C₃.

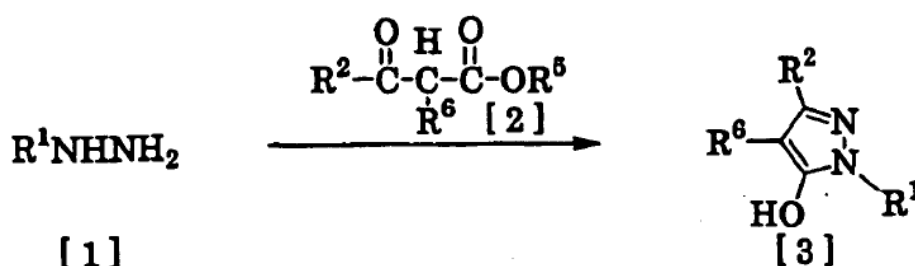
10 2. El derivado de pirazol o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es un grupo haloalquilo C₁ a C₃.

3. El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo alquilo C₁ a C₃ y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

15 4. El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo metilo que puede ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomos de halógeno, un grupo -SH, y -SC(=NH)NH₂.

5. El derivado de pirazol o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un grupo metilo.

20 6. Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [3], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [1] con un compuesto representado por la fórmula general [2] en presencia de un ácido :



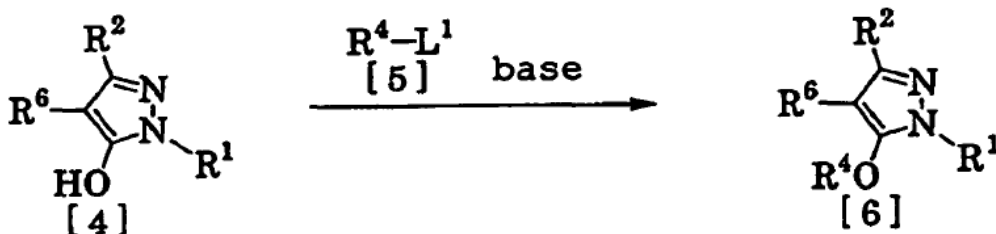
en donde

R¹ y R² representan los mismos significados como se menciona anteriormente,

25 R⁵ representa un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo fenilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilo que puede ser sustituido, y

R⁶ representa un grupo alquilo C₁ a C₃.

7. Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [6], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [4] con un compuesto representado por la fórmula general [5] en presencia de una base:

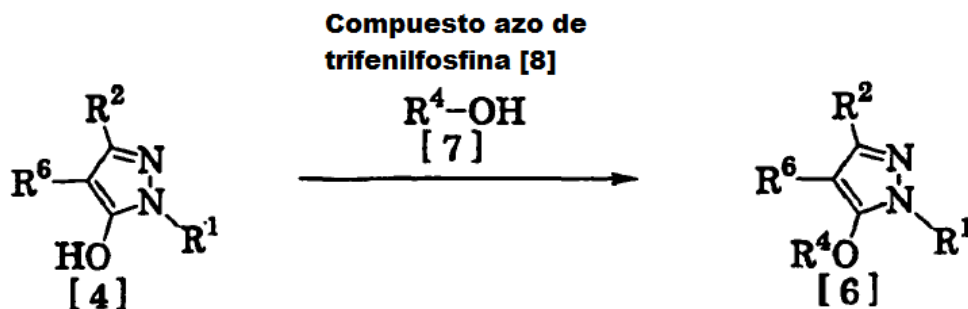


5 donde

R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente, y

L^1 es un grupo saliente que es más reactivo que un átomo de halógeno que permanece después de la haloalquilación y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo haloalquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo fenilsulfonilo que puede ser sustituido, o un grupo bencilsulfonilo que puede ser sustituido.

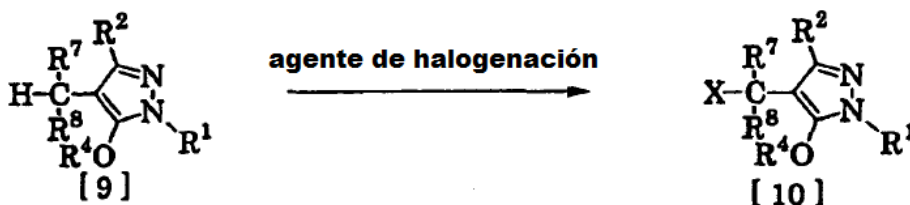
10 8. Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [6], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [4] con trifenilfosfina, un compuesto representado por la fórmula general [7], y un compuesto azo [8]:



en donde

15 R^1 , R^2 , R^4 y R^6 representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

9. Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [10], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [9] con un agente de halogenación:



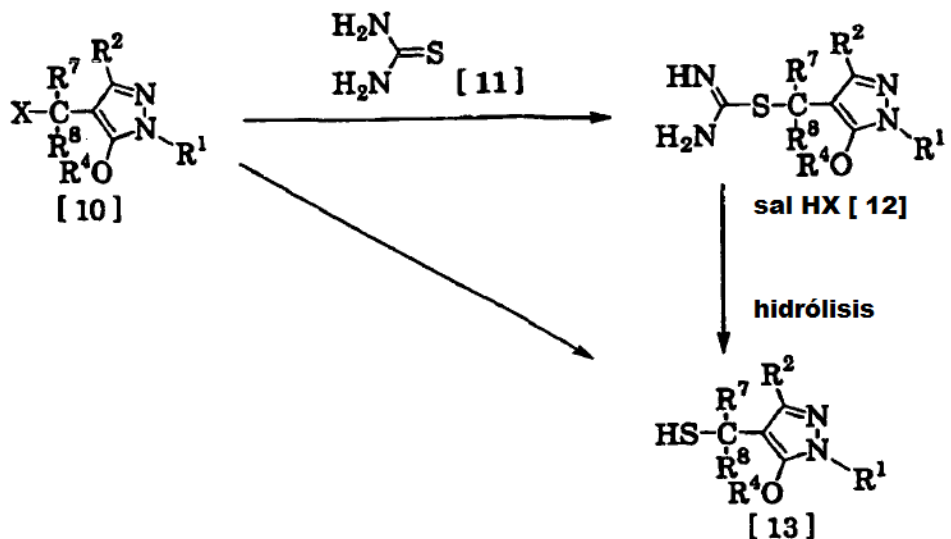
en donde

20 R^1 , R^2 y R^4 representan los mismos significados como se menciona anteriormente,

R^7 y R^8 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 a C_2 , y

X es un átomo de halógeno.

10. Un proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [12], que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [10] con un compuesto representado por la fórmula general [11]:



5 en donde

R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y X representan los mismos significados como se menciona anteriormente.

11. El proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [13] de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto representado por la fórmula general [12] se hidroliza, de acuerdo con la anterior (10).

10 12. El proceso para producir un derivado de pirazol representado por la fórmula general [13] de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto representado por la fórmula general [10] de acuerdo con la anterior (10) se hace reaccionar con un sulfuro.