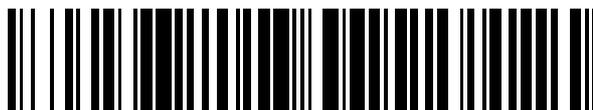


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 930**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 231/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12739689 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2669274**

54 Título: **Agente antifúngico tópico**

30 Prioridad:

**30.01.2011 JP 2011017347**

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

**23.02.2016**

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku  
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**OHYAMA, MAKOTO;  
TABATA, YUJI;  
IIDA, MAIKO;  
KANEDA, KAORI y  
TAKAHATA, SHO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 560 930 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

Agente antifúngico tópico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adecuado como un agente antifúngico para tiña, y un agente antifúngico para tiña que comprende el compuesto como ingrediente activo.

10

**Técnica anterior**

La micosis es una enfermedad provocada por infección fúngica en seres humanos y animales. Candidosis por *Candida* spp., criptococosis por *Cryptococcus* spp., aspergilosis por *Aspergillus* spp., zigomicosis por *Zygomycetes*, dermatofitosis por *Trichophyton* spp., etc. son conocidas como micosis típicas en seres humanos (Pathogenic Fungus and Mycosis (Nanzando, versión revisada 2), p. 42-45; Documento distinto de patente 1).

15

*Trichophyton* sp. es un dermatofito que puede ser un agente causante de tiña, y tiene una propiedad de degradación de queratina. Debido a esta propiedad, provoca tiña por penetración en la piel, uña y cabello (Pathogenic Fungus and Mycosis (Nanzando, Versión revisada 2), p. 184-187; documento distinto de patente 2).

20

La tiña ungueal es una enfermedad de las uñas provocada por dermatofitos, asociada con síntomas tales como turbidez, engrosamiento, rotura y deformación de la lámina ungueal. En Japón, se dice que uno de cada diez, es decir, aproximadamente 12 millones de personas, son pacientes de la enfermedad. Esta enfermedad se encuentra frecuentemente en personas de edad avanzada, y por tanto, existe preocupación sobre un incremento adicional en el número de pacientes en años venideros. Existe un informe de que los pacientes con diabetes son susceptibles a esta enfermedad, y también está indicada la posibilidad de que provoque complicaciones graves.

25

Para el tratamiento de tiña ungueal, sólo están aprobados actualmente en Japón agentes antifúngicos orales (itraconazol y terbinafina). Los agentes antifúngicos tópicos usados para la dermatofitosis común no pueden penetrar en la queratina ungueal o lecho ungueal, y por tanto no se espera que sean completamente eficaces. Las interacciones farmacológicas, trastornos hepáticos y efectos secundarios por una administración prolongada son una gran preocupación para los agentes antifúngicos orales.

30

Las personas de edad avanzada que tienen un alto riesgo de tiña ungueal y los pacientes con diabetes son propensos a tomar varios medicamentos. Por lo tanto, es difícil administrar agentes antifúngicos orales a los mismos para el tratamiento de tiña ungueal (Br. J. of Dermatol., vol.139(4), p. 665, 1998; documento distinto de patente 3).

35

Se ha aprobado y usado en el extranjero un agente de esmalte de uñas tópico tal como amorolfina y ciclopirox. Sin embargo, su propiedad de penetración en las uñas es muy baja, y su permeación adicional en las células de la matriz ungueal no se puede esperar. Por lo tanto, sus eficacias son más débiles que las de los medicamentos orales. Recientemente, están en curso estudios de agentes antifúngicos y formulaciones destinadas a una mejora en la permeabilidad ungueal, pero no se ha descubierto ningún agente antifúngico con suficiente permeabilidad ungueal.

40

Como compuesto que tiene el esqueleto de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol, es conocido el 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol que tiene grupos metilo en la posición 3 y en la posición 5 del anillo pirazol (Annual Report by the Takeda Research Laboratories (1963) 22, p. 27; documento distinto de patente 4). Estos están destinados a evitar la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis*. El documento distinto de patente 4 no tiene ninguna divulgación de compuestos de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol distintos de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol.

50

Como otros compuestos que tienen el esqueleto de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol distintos de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol, son conocidos 2-(1H-pirazol-1-il)fenol, 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1,4-benceno-diol, 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1,4-benceno-diol y similares. Estos se usan para varias reacciones químicas y como material para un compuesto con elemento de electroluminiscencia (patente japonesa n.º 4284169: documento de patente 1) y un fotoestabilizante (publicación de patente abierta a inspección pública española n.º 20158648: documento de patente 2) o similares.

55

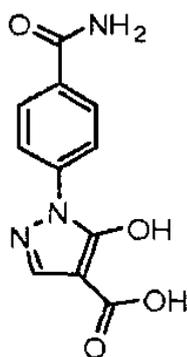
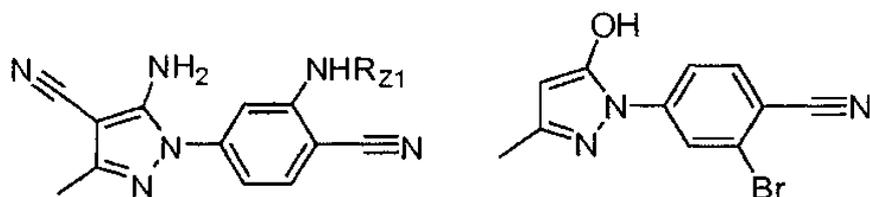
Además, el documento WO 2003/005999 (documento de patente 3) divulga 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-metil-fenol.

60

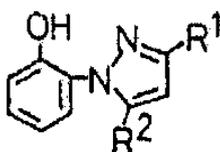
El documento distinto de patente 5 divulga una serie de derivados de 1H-pirazol obtenibles por cicloadición de acetil-acetona con derivados de hidrazina. Los compuestos mostraron actividades antibacterianas y antifúngicas de leves a moderadas a concentraciones de 100 mcg/ml en comparación con ofloxacino (100 mcg/ml) y ketoconazol (100 mcg/ml) respectivamente.

65

El documento de patente 4 divulga compuestos que tienen *inter alia* las siguientes estructuras:



5 El documento distinto de patente 6 divulga el siguiente compuesto:



10 en el que  $R^1 = \text{Me}$  y  $R^2 = \text{H}$ .

Estos documentos de la técnica anterior no sugieren ni divulgan la actividad anti-Trichophyton de los compuestos que tienen el esqueleto de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol.

#### Literaturas de la técnica anterior

[Documento de patente]

[Documento de Patente 1] Patente n.º 4284169

[Documento de patente 2] Publicación de patente abierta a inspección pública española n.º 20158648

[Documento de patente 3] Documento WO 2003/005999

[Documento de patente 4] Documento WO 2008/024978 A2

[Documento distinto de patente 1] Pathogenic Fungus and Mycosis (Nanzando, versión revisada 2), pp. 42-45

[Documento distinto de patente 2] Pathogenic Fungus and Mycosis (Nanzando, versión revisada 2), pp. 184-187

[Documento distinto de patente 3] Br. J. of Dermatol., vol. 139(4), p. 665, 1998

[Documento distinto de patente 4] Annual Report by the Takeda Research Laboratories (1963) 22, p. 27

[Documento distinto de patente 5] K. Anandarajagopal *et al.*, International Journal of ChemTech Research, 2010, vol. 2, n.º 1, páginas 45-49

[Documento distinto de patente 6] G. Fukata *et al.*, Heterocycles, 1982, vol. 19, n.º 8, páginas 1487-1495.

#### Sumario de la invención

##### Problemas que debe solucionar la invención

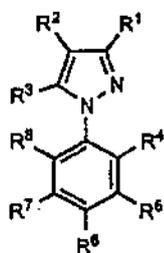
Como se establece anteriormente, se ha deseado el desarrollo de compuestos, como agente terapéutico tópico para tiña ungueal, que no sólo tengan actividad anti-Trichophyton sino también una permeabilidad ungueal alta. Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una actividad anti-Trichophyton y también permeabilidad ungueal.

##### Medios para resolver los problemas

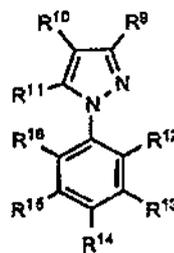
Los presentes inventores han descubierto que un compuesto que tiene el esqueleto de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol

representado por la siguiente fórmula (I) o (II) o una sal del mismo tiene de forma inesperada un fuerte actividad anti-Trichophyton, y además tiene una permeabilidad ungueal alta. La presente invención se ha completado de acuerdo con estos hallazgos.

5 [Fórmula química 1]



( I )



( I I )

Esto es, la presente invención es como sigue.

10

(1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo;

15

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>);

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>);

20

R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno;

25

R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>);

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>), o halógeno; y

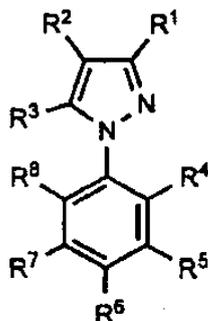
30

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro,

con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que R<sup>1</sup> es terc-butilo, R<sup>3</sup> es amino, R<sup>4</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>6</sup> es metilo.

35

[Fórmula química 2]



( I )

40

o seleccionado de uno de los siguientes:

- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol
- 5 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol
- 10 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 15 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 20 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 25 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol
- 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 30 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
- 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo
- 2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 35 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol
- ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico
- 40 3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol
- 45 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol
- 50 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- o una sal de los mismos.
- (2) El compuesto de acuerdo con (1), en el que:
- 55  $R^1$  representa un alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometilo; y
- $R^3$  representa un alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ), o una sal del mismo.
- 60 (3) El compuesto de acuerdo con (1), en el que:
- $R^1$  representa un alquilo  $C_{1-6}$ ; y
- 65  $R^3$  representa un alquilo  $C_{1-6}$ , o una sal del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con (1), en el que:

R<sup>1</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno;

R<sup>3</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

15 R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y

20 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino, o nitro, o una sal del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con (1), en el que:

R<sup>1</sup> representa un metilo;

25 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo o halógeno;

R<sup>3</sup> representa un metilo;

30 R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

35 R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-3</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-3</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o acilo C<sub>1-3</sub>);

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y

40 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno,

o una sal de los mismos.

(6) Además, se proporciona el compuesto de acuerdo con (1) que es:

45 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol

2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

50 2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

55 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol

60 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

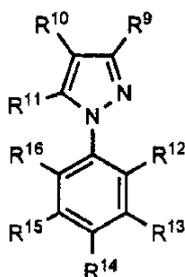
2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

65 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol

- 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol  
 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 5 5-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 10 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol  
 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo  
 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo  
 15 2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol  
 5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 20 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrofenol  
 25 ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico  
 5-cloro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 5-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 30 5-nitro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol  
 35 5-amino-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxilato de metilo  
 3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol  
 40 ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico  
 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida  
 45 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida  
 ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)bencenocarboxílico  
 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida  
 50 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol  
 55 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenol  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol  
 60 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-hidroximetilfenol  
 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilaminofenol  
 65 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol

- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometilfenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol
- 5 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenol
- 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 10 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 5-bromo-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 5-bromo-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 15 acetato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo
- acetato de 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo
- acetato de 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo
- 20 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenol
- 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol
- 25 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4,5-dimetilfenol o
- 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,3-diol
- o una sal de los mismos.
- 30 En otro modo de realización, la presente invención proporciona:
- (7) Un agente antifúngico para tiña que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), en la que:
- 35  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometilo;
- $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-COO(\text{alquilo } C_{1-6})$  o  $-(CH_2)_{1-3}COOR$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ),
- 40  $R^{11}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, trifluorometilo o  $-OR$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ );
- $R^{12}$  representa un grupo hidroxilo;
- 45  $R^{13}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo o halógeno;
- $R^{14}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, halógeno, amino,  $-NR^aR^b$ , nitro, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-COO(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-COOH$ ,  $-(CH_2)_{1-3}COOR$ , o  $-OR^a$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^a$  y  $R^b$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o acilo  $C_{1-6}$ );
- 50  $R^{15}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ) o halógeno; y
- 55  $R^{16}$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo, amino o nitro,
- o una sal de los mismos.
- [Fórmula química 3]
- 60



( I I )

(8) Un agente ungueal anti-Trichophyton que comprende un compuesto de (1) o (7) o una sal del mismo;

5 (9) El agente antifúngico para tiña de acuerdo con (7), que es un agente tópico;

(10) El agente ungueal anti-Trichophyton de acuerdo con (9), que es un agente tópico.

10 El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" como resto de un grupo como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6. Este grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o anillo. Los ejemplos incluyen grupo alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo; y grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término "acilo C<sub>1-6</sub>" o "acilo C<sub>1-6</sub>" como resto de un grupo como se usa en el presente documento se refiere a un grupo acilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6. Este grupo acilo puede ser lineal, ramificado o anillo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo. Los ejemplos preferentes incluyen formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

20 "Halógeno" como se usa en el presente documento incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "-OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>)" que es un grupo o un resto de un grupo como se usa en el presente documento representa un grupo hidroxilo o alquiloxi C<sub>1-6</sub>. "Alquilo C<sub>1-6</sub>" es como se define para el "alquilo C<sub>1-6</sub>" anterior.

25 En "-OR<sup>a</sup>" que es un grupo o un resto de un grupo como se usa en el presente documento, R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>, y "-OR<sup>a</sup>" representa un grupo hidroxilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o aciloxi C<sub>1-6</sub>. "Alquilo C<sub>1-6</sub>" es como se define para el "alquilo C<sub>1-6</sub>" anterior.

30 En la fórmula anterior (I), R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo; preferentemente, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo; más preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub>; y además preferentemente alquilo C<sub>1-3</sub>.

35 Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo y trifluorometilo. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo y trifluorometilo. Los ejemplos más preferentes incluyen metilo.

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>). R<sup>2</sup> preferentemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o halógeno; y más preferentemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o halógeno.

40 Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxilcarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo e hidroxicarboniletilo. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo, cloro, etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilmetilo e hidroxicarboniletilo. Los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y halógeno.

45 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo y -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>). Ejemplos más preferentes incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, y además, los ejemplos preferentes incluyen alquilo C<sub>1-3</sub>.

50 Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, amino, trifluorometilo, un grupo hidroxilo, metoxi y etoxi. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, amino, trifluorometilo y un grupo hidroxilo. Los ejemplos más preferentes incluyen metilo.

R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo.

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno; y preferentemente representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>.

Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo y flúor. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, cloro y un grupo hidroxilo. Ejemplos más preferentes incluyen un grupo hidroxilo, cloro y metilo, y el ejemplo más preferente incluye un átomo de hidrógeno.

R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos preferentes incluyen alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo C<sub>1-4</sub>).

Los ejemplos más preferentes incluyen alquilo C<sub>1-3</sub>, trifluorometilo, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-3</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o acilo C<sub>1-3</sub>).

Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, -COOH, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi y un grupo hidroxilo. Los ejemplos más preferentes incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, cloro, flúor, amino, metilamino, nitro, hidroximetilo, carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, -COOH, metoxi, acetiloxi y un grupo hidroxilo.

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>), o halógeno, y preferentemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>).

Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, un grupo hidroxilo, cloro, bromo y flúor. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, propiloxi, terc-butiloxi, cloro, flúor y un grupo hidroxilo. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi y cloro, y los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno.

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro; preferentemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino, o nitro; y más preferentemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino y nitro. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, un grupo hidroxilo, amino y nitro. Los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno.

Con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que R<sup>1</sup> es terc-butilo, R<sup>3</sup> es amino, R<sup>4</sup> es un grupo hidroxilo y R<sup>6</sup> es metilo.

En la fórmula anterior (II), R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo. Los ejemplos preferentes incluyen átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo. Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo y trifluorometilo. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo y trifluorometilo.

R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>).

Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo e hidroxicarboniletilo. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo, cloro, etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilmetilo e hidroxicarboniletilo.

R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, trifluorometilo y -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos específicos incluyen un

átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, amino, trifluorometilo, un grupo hidroxilo, metoxi y etoxi. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, amino, trifluorometilo y un grupo hidroxilo.

5 R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo.

R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo y halógeno. Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo y flúor. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, cloro y un grupo hidroxilo.

10 R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>).

15 Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo<sub>1-4</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(C<sub>1-4</sub>C<sub>1-4</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo C<sub>1-4</sub>).

20 Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, -COOH, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi y un grupo hidroxilo. Los ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, cloro, flúor, amino, metilamino, nitro, hidroximetilo, carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, -COOH, metoxi, acetiloxi y un grupo hidroxilo.

25 R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>) o halógeno. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>), y halógeno. Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butiloxi, un grupo hidroxilo, cloro, bromo y flúor. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, cloro, flúor y un grupo hidroxilo.

30 R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro. Los ejemplos preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino y nitro. Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino y nitro. Ejemplos más preferentes incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, un grupo hidroxilo, amino y nitro.

35 La presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo. La presente invención también es un agente antifúngico para tiña que comprende un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo como otro modo de realización. Los ejemplos preferentes incluyen un agente ungueal anti-Trichophyton, y ejemplos más preferentes incluyen un agente antifúngico tópico para tiña y un agente ungueal anti-Trichophyton tópico.

40 La presente invención es un compuesto especificado en (1) anteriormente, por ejemplo un compuesto representado por la fórmula anterior (I), en la que:

45 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>);

50 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>);

R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

55 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno;

R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>);

60 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>), o

halógeno; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo, amino o nitro,

con la condición de que cuando  $R^1$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que  $R^1$  es terc-butilo,  $R^3$  es amino,  $R^4$  es un grupo hidroxilo y  $R^6$  es metilo, o una sal del mismo.

5 Preferentemente, en la fórmula anterior (I),  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o trifluorometilo;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno,  $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-4})$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$  ( $R$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ );  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , amino, trifluorometilo o  $-\text{OR}$  ( $R$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ );  $R^4$  representa un grupo hidroxilo;  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo hidroxilo o halógeno;  $R^6$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, halógeno, amino,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , nitro, hidroxialquilo $_{1-4}$ alquilo,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ , o  $-\text{OR}^a$  ( $R$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^a$  y  $R^b$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o acilo  $C_{1-4}$ );  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-\text{OR}$  ( $R$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ), o halógeno; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo hidroxilo, amino o nitro, con la condición de que cuando  $R^1$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que  $R^1$  es terc-butilo,  $R^3$  es amino,  $R^4$  es un grupo hidroxilo y  $R^6$  es metilo.

20 En el sustituyente específico preferente de la fórmula (I),  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, o trifluorometilo;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo, o hidroxicarboniletilo;  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, amino, trifluorometilo, un grupo hidroxilo, metoxi, o etoxi;  $R^4$  representa un grupo hidroxilo;  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o un flúor;  $R^6$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo,  $-\text{COOH}$ , metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi, o un grupo hidroxilo;  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi, o un grupo hidroxilo; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino o nitro, con la condición de que cuando  $R^1$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que  $R^1$  es terc-butilo,  $R^3$  es amino,  $R^4$  es un grupo hidroxilo y  $R^6$  es metilo.

35 Más preferentemente,  $R^1$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo o trifluorometilo;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo o hidroxicarboniletilo;  $R^3$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, un grupo hidroxilo, metoxi o etoxi;  $R^4$  representa un grupo hidroxilo;  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor;  $R^6$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo,  $-\text{COOH}$ , metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi o un grupo hidroxilo;  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butiloxi, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino, nitro, con la condición de que se excluye el compuesto en el que  $R^1$  es terc-butilo,  $R^3$  es amino,  $R^4$  es un grupo hidroxilo y  $R^6$  es metilo.

50 Además preferentemente,  $R^1$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo o hidroxicarboniletilo;  $R^3$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo;  $R^4$  representa un grupo hidroxilo;  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor;  $R^6$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo,  $-\text{COOH}$ , metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmétilo, etiloxicarbonilmétilo, hidroxicarbonilmétilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi o un grupo hidroxilo;  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butiloxi, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

65 En la fórmula más preferente (I),  $R^1$  representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo o flúor;  $R^3$  representa metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo; R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno; R<sup>6</sup> representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, -COOH, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi o un grupo hidroxilo; R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

Lo más preferentemente, R<sup>1</sup> representa metilo; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo o cloro; R<sup>3</sup> representa metilo; R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno; R<sup>6</sup> representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, -COOH, metiloxicarboniletilo, etiloxicarbonilmetilo, metiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi o un grupo hidroxilo; R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno.

La presente invención es un agente antifúngico para tñia que comprende un compuesto representado por la fórmula anterior o una sal del mismo (en la que R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo; R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>); R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>); R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno; R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>); y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>); R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>) o halógeno; y R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

Preferentemente, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o trifluorometilo; R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>); R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>); R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno; R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>); y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo C<sub>1-4</sub>); R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>), o halógeno; y R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

En la fórmula más preferente (II), R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo o trifluorometilo; R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, cloro, bromo, flúor, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo o hidroxicarboniletilo; R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, amino, trifluorometilo, un grupo hidroxilo, metoxi o etoxi; R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor; R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, cloro, bromo, flúor, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, nitro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, -COOH, metiloxicarboniletilo, etiloxicarboniletilo, metiloxicarbonilmetilo, etiloxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, hidroxicarboniletilo, metoxi, etoxi, acetiloxi, propioniloxi o un grupo hidroxilo; R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butiloxi, un grupo hidroxilo, cloro, bromo o flúor; y R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

Más preferentemente, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo o trifluorometilo; R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, terc-butilo, flúor, cloro, etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilmetilo o hidroxicarboniletilo; R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, amino, trifluorometilo o un grupo hidroxilo; R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo; R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, cloro o un grupo hidroxilo; R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, cloro, flúor, amino, metilamino, nitro, hidroximetilo, carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metiloxicarbonilo, -COOH, metoxi, acetiloxi o un grupo hidroxilo; R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, cloro, flúor o un grupo hidroxilo; y R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo, un grupo hidroxilo, amino o nitro.

El compuesto específico de la fórmula (I) o (II) es:

	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol
5	2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol
10	2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
15	2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
20	2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol
25	3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol
	2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
30	5-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol
35	1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
	3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo
40	2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol
	5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
45	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrofenol
50	ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico
	5-cloro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	5-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
55	5-nitro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol
60	5-amino-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxilato de metilo
	3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
65	ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico

- 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida
- 5 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-benzamida
- ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)benzenocarboxílico
- 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida
- 10 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-benzamida
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzeno-1,3-diol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol
- 15 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol
- 20 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-hidroxi-metilfenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilaminofenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol
- 25 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometilfenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol
- 30 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenol
- 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 35 5-bromo-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 5-bromo-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 40 acetato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo
- acetato de 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo
- 45 acetato de 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilphenol
- 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol
- 50 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4,5-dimetilfenol o
- 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benzeno-1,3-diol
- o una sal de los mismos.
- 55 Además, los compuestos específicos de la fórmula (II) en la que R<sup>14</sup> es un átomo de hidrógeno son:
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 60 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol
- 2-(1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 65 2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

- 2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol
- 5 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 10 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 15 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 20 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,4-diol
- 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 25 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,4-diol
- 4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 30 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
- 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo
- 2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 35 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol
- ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico
- 40 3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol
- 45 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol
- 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol o
- 50 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol,
- o una sal de los mismos.

55 Como otro modo de realización, la presente invención es un agente antifúngico para tifa que comprende un compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (6) o una sal del mismo. Más preferentemente, la presente invención es un agente ungueal anti-Trichophyton que comprende un compuesto de uno cualquiera de los anteriores (1) a (6) o una sal del mismo.

60 El compuesto de la presente invención puede adoptar una forma de una sal. Específicamente, se puede usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada de un ácido inorgánico, un ácido orgánico o una base. "Sal farmacéuticamente aceptable" es públicamente conocido en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen una sal farmacéuticamente aceptable en Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, p. 1 y siguientes (1977) en detalle. Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato, yodhidrato y fosfato; carboxilato orgánico tal como acetato, trifluoroacetato, lactato, citrato, oxalato, succinato, glutarato, malato, tartrato, fumarato, mandelato, maleato, benzoato, nicotinato y ftalato; sales de ácidos orgánicosulfónicos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato,

65

p-toluenosulfonato, 2-naftalenosulfonato y canforsulfonato; y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartato y glutamato, pero sin limitarse a estos. Los ejemplos preferentes de las sales de adición de ácido incluyen una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; o una sal con un ácido orgánico tal como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido cítrico.

5 Los ejemplos más preferentes incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico.

Una sal de adición de base se puede preparar in situ durante el procedimiento de aislamiento/purificación final del compuesto de la presente invención haciendo reaccionar un ácido carboxílico o un resto que contiene un grupo hidroxilo fenólico con una base adecuada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de aluminio y sal de amonio; también sales de bases orgánicas tales como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de etilamina, sal de dietilamina, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de tetrametilamonio, sal de tetraetilamonio, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de trishidroximetilaminometano, sal de piperidina, sal de piperazina, sal de dicitohexilamina y sal de N,N-dibenciletilendiamina; y sales de aminoácidos básicos tales como sal de arginina, sal de lisina y sal de ornitina, pero sin limitarse a estos. Los ejemplos preferentes de las sales de adición de base incluyen sales de adición con sodio, potasio, calcio, etanolamina y trishidroximetilamino metano. Los ejemplos más preferentes incluyen sales de adición con sodio, potasio y trishidroximetilaminometano.

Además, el compuesto de la presente invención se puede usar en forma de solvato. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a varios complejos estequiométricos formados por un soluto (un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de la presente invención o una sal del mismo) y un disolvente. El disolvente para el objetivo de la presente invención preferentemente es un disolvente que no inhiba la actividad biológica del soluto y sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol, etilenglicol, propilenglicol, acetato de etilo y acetato de butilo, pero sin limitarse a estos. Los ejemplos preferentes del disolvente para el solvato incluyen agua, etanol y acetato de etilo.

El compuesto (I) o (II) de la presente invención se puede administrar de forma segura por vía oral o por vía parenteral de acuerdo con un procedimiento públicamente conocido como una composición farmacéutica mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como un comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar y comprimido recubierto con película), polvo, gránulo, cápsula, (incluyendo cápsula blanda), líquido, inyección, supositorio, comprimido de liberación controlada, loción, linimento, apósito, pomada, parche, alcohol, agente de suspensión, emulsión, preparaciones farmacéuticas administradas por vía transdérmica, líquido, crema, aerosol y agente de esmalte de uñas.

Como vehículo farmacéuticamente aceptable que se puede usar para la preparación de la preparación farmacéutica de la presente invención, se pueden mencionar diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas usadas comúnmente como material para preparaciones farmacéuticas incluyendo, por ejemplo, excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes para preparaciones farmacéuticas sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tamponadores, agente calmante para preparaciones farmacéuticas líquidas. Además, se pueden añadir aditivos tales como un conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, absorbentes y agentes humectantes habituales según sea necesario.

45 Como excipiente se puede mencionar, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, cristales de celulosa y ácido silícico anhídrido ligero.

Como lubricante se puede mencionar, por ejemplo, ácido esteárico y magnesio, ácido esteárico y calcio, talco y sílice coloidal.

50 Como aglutinante se puede mencionar, por ejemplo, cristales de celulosa, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

55 Como disgregante se puede mencionar, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa.

Como disolvente se puede mencionar, por ejemplo, agua para inyectables, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

60 Como agente solubilizante se puede mencionar, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y ácido cítrico de sodio.

65 Como agente de suspensión se puede mencionar, por ejemplo, un tensioactivo tal como esteariltriethanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerilo; y macromoléculas hidrófilas, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona,

carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Como agente isotónico se puede mencionar, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol y D-manitol.

5 Como agente tamponador se puede mencionar, por ejemplo, soluciones tampón de fosfato, acetato, carbonato y citrato.

Como agente calmante se puede mencionar, por ejemplo, alcohol bencílico.

10 Como conservante se puede mencionar, por ejemplo, ésteres de p-hidroxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Como antioxidantes se pueden mencionar, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico y  $\alpha$ -tocoferilo.

15 La presente invención es preferentemente un agente para uso tópico, y se puede emplear cualquier forma de dosificación usada para composiciones farmacéuticas tópicas sin ninguna limitación particular, incluyendo loción, linimento, apósito, pomada, parche, alcohol, agente de suspensión, emulsión, preparación farmacéutica administrada por vía transdérmica, líquido, crema, aerosol y agente de esmalte de uñas. Son particularmente preferentes agente de esmalte de uñas, loción, líquido, crema, parche y similares.

20 El agente antifúngico tópico para tiña de la presente invención puede contener cualquier componente usado comúnmente para composiciones farmacéuticas dentro del alcance sin perjudicar el efecto de la presente invención. Dichos componentes incluyen, por ejemplo, hidrocarburos tales como vaselina y cera microcristalina; ésteres tales como aceite de jojoba, cera de esperma de ballena, triacetina, citrato de trietilo y acetato de butilo; triglicéridos tales como sebo vacuno y aceite de oliva; alcoholes superiores tales como cetanol y alcohol oleílico; ácidos grasos tales como ácido esteárico y ácido oleico; alcoholes tales como etanol e isopropanol; polialcoholes tales como glicerol y 1,3-butanodiol; agua, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, polivinilpirrolidona, espesantes tales como Carbopol, conservantes, absorbentes de ultravioleta, antioxidantes, pigmentos y polvos.

30 La composición farmacéutica tópica de la presente invención se puede preparar tratando cualquiera de estos componentes con el compuesto de la fórmula (I) o (II) de acuerdo con el procedimiento convencional.

35 El contenido del compuesto (I) o (II) en la preparación farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente un 0,01 a un 100 % en peso en base a la preparación farmacéutica total.

40 Aunque la cantidad de dosificación varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, etc., cuando se administra, por ejemplo, a adultos como agente antifúngico tópico para tiña, el compuesto de ingrediente activo o (II) se puede administrar en la cantidad de un 0,5-15 % como dosis diarias individuales o divididas. O bien, el ingrediente activo se puede administrar una vez de dos 2 a 7 días.

45 Es preferente que la administración se haga a diario. En particular, puesto que la presente invención tiene una permeabilidad alta para tiña ungueal, es posible transferir notablemente el ingrediente activo a las uñas, en comparación con agentes tópicos convencionales, de este modo es posible tratar la tiña ungueal sólo por el agente tópico sin tomar agentes antifúngicos orales durante un tiempo prolongado. Aunque la recidiva y la reinfección son preocupaciones graves sobre la tiña ungueal, dichas recidiva y reinfección se pueden evitar administrando el agente antifúngico tópico para tiña de la presente invención durante de una a dos semanas después de que la afección desaparezca. El agente antifúngico tópico para tiña de la presente invención logra los efectos preventivos de este modo.

50 **Efectos de la invención**

Ahora se proporciona un agente antifúngico para tiña que tiene una actividad anti-Trichophyton fuerte. Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene un efecto notable con respecto a la permeabilidad ungueal, ahora se proporciona un agente ungueal de tiña tópico útil para tiña ungueal, que solía ser difícil de tratar.

60 De este modo, se pueden evitar interacciones farmacológicas, trastornos hepáticos y efectos secundarios por administración prolongada, que siguen siendo las grandes preocupaciones para los agentes antifúngicos orales convencionales, y ahora es posible el tratamiento de personas de edad avanzada y pacientes con diabetes que padecen tiña ungueal o similares y a menudo toman varios medicamentos.

**Modo de realización para llevar a cabo la invención**

65 La fórmula (I) y fórmula (II) de la presente invención o una sal de la misma se pueden obtener, por ejemplo, por el procedimiento mostrado por la siguiente fórmula de reacción o un procedimiento similar. El procedimiento de preparación se muestra en el esquema a continuación, en el que cada descripción del compuesto tiene el mismo

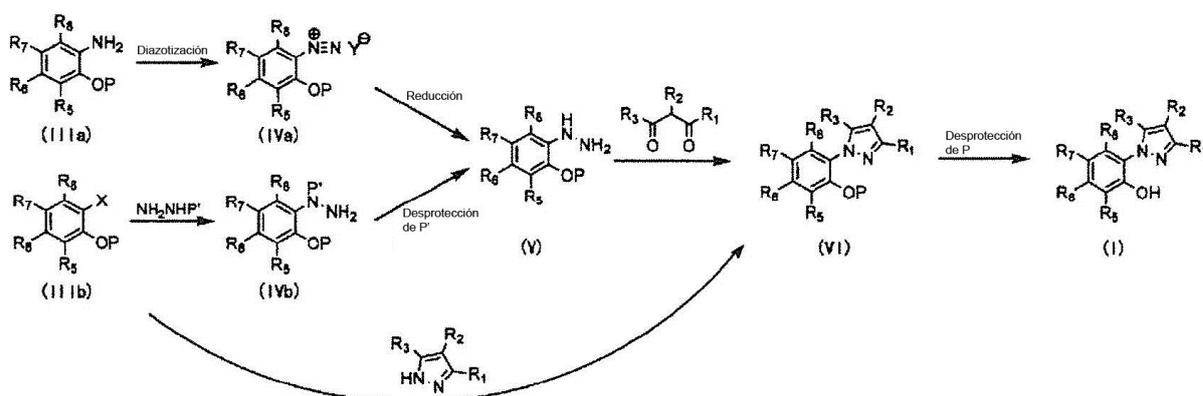
significado como se establece anteriormente. Además, las definiciones de la fórmula (II) son las mismas que las de la fórmula (I) excepto por una parte de las definiciones de los sustituyentes, y la fórmula (II) se puede preparar de manera análoga a la fórmula (I), de modo que se dará una explicación usando la fórmula (I) en esta sección.

- 5 El derivado de 2-(1H-pirazol-1-il)fenol representado por la fórmula general (I) se puede sintetizar usando el procedimiento mostrado en el esquema 1. En el esquema 1, P y P' representan hidrógeno o un grupo protector adecuado; X representa halógeno o un grupo de ácido borónico adecuado; e Y representa un ion disociado del ácido usado en la reacción. Como se usa en el presente documento, "ácido borónico adecuado" se refiere a un ácido borónico o un éster de ácido borónico.

10

[Fórmula química 4]

Esquema 1



15

El procedimiento para obtener un derivado de hidrazina (V) o una sal de la misma a partir del derivado de 2-hidroxi-anilina (IIIa) o una sal de la misma por medio de un compuesto diazonio (IVa) se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Synthesis Collective Volume 1, p. 442-445, J. Org. Chem., Vol. 21, p. 394-399, 1956, documento WO2007/083320 y documento US6852890.

20

La reacción de diazotación se puede llevar a cabo usando un nitrito tal como el nitrito de potasio, nitrito de calcio, nitrito de plata, nitrito de sodio y nitrito de bario, ácido nitrosilsulfúrico, o un éster de nitrito tal como nitrito de etilo, nitrito de isoamilo, nitrito de isobutilo, nitrito de isopropilo, nitrito de terc-butilo, nitrito de n-butilo y nitrito de n-propilo. Los ejemplos preferentes incluyen nitrito de sodio y ésteres de nitrito tales como nitrito de isoamilo y nitrito de terc-butilo.

25

Cuando se usa un grupo protector, se puede usar cualquier grupo siempre que sea inerte en las etapas distintas de desprotección, y como P y P' se pueden usar, por ejemplo, un grupo alquilo tal como grupo metilo, grupo isopropilo, grupo alilo, grupo terc-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiometilo, grupo bencilo y grupo 9-antrilmétilo; un grupo acilo tal como grupo pivaloilo y grupo benzoilo; o un grupo sulfonilo tal como grupo p-toluenosulfonilo y grupo metanosulfonilo, pero sin limitarse a estos. Los grupos protectores preferentes incluyen grupo metilo, grupo p-toluenosulfonilo y grupo metanosulfonilo.

30

- 35 La cantidad del reactivo usado en la reacción de diazotación es preferentemente de 1 a 10 equivalentes, y más preferentemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al derivado de 2-hidroxi-anilina (IIIa).

En la reacción de diazotación mencionada anteriormente, cuando se usa nitrito, se puede usar agua y un disolvente orgánico mezclado con agua en cualquier proporción, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, ácido acético, ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Los ejemplos preferentes incluyen agua, una mezcla de agua-metanol y una mezcla de agua-metanol-ácido acético. Además, para asegurar la solubilidad del derivado de anilina, que es un sustrato, y para generar un ácido nitroso en el sistema de reacción, la reacción de diazotación se lleva a cabo bajo condiciones ácidas. Como ácido a usar se pueden mencionar ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fosfórico. Los ejemplos preferentes incluyen ácido clorhídrico, ácido acético y ácido trifluoroacético. Además, estos ácidos también se pueden usar como disolvente al mismo tiempo.

45

En la reacción de diazotación, cuando se usa éster de nitrito, se pueden usar alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol; disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter metil-terc-butílico, éter difenílico y 1,4-dioxano;

50

ésteres de acetato tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido; y disolvente a base de halógeno tal como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Preferentemente, es metanol, etanol y una mezcla de etanol-éter dietílico.

5

La temperatura de la reacción de diazotación, ya se use nitrito o bien éster de nitrito, es preferentemente de -50 °C a 50 °C, y más preferentemente -30 °C a 10 °C. Aún más preferentemente, es de entre -10 °C y 5 °C.

10

La reacción de diazotación a menudo se completa en de 5 minutos a 12 horas, y normalmente en 3 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción.

La concentración del sustrato en el líquido de reacción de diazotación no está particularmente limitada, pero puede estar en el intervalo de 0,1 mM a 10 M. Preferentemente, está en el intervalo de 1 mM a 1 M.

15

Para la reducción del compuesto de diazonio (IVa) al derivado de hidrazina (V), se puede usar cloruro estannoso o un hidrato del mismo, sulfito, sal bisulfito, ditionito o trifenilfosfina (Organic Synthesis Collective, volumen 1, pp. 442-445, J. Org. Chem., vol. 21, pp. 394-399, 1956, documento WO2007/083320, documento US6852890, documento US2007/0105866, J. Am. Chem. Soc., vol. 92, pp. 853-859, 1970). Es preferente un procedimiento en el que se usa cloruro estannoso, ditionito o sulfito.

20

La reacción de reducción se puede llevar a cabo después de la reacción de diazotación. Esto es, sin aislar un compuesto de diazonio generalmente inestable, es posible sintetizar un derivado de hidrazina (V) o una sal de la misma añadiendo un reactivo de reducción en el líquido de reacción, o añadiendo el líquido de reacción de diazotación en una solución de un reactivo de reducción.

25

La cantidad del agente reductor es preferentemente de 1 a 30 equivalentes, y más preferentemente de 1 a 10 equivalentes con respecto al correspondiente compuesto de diazonio.

30

El disolvente usado en la reacción de reducción puede ser el mismo que el disolvente usado en la reacción de diazotación, y el disolvente se puede añadir según sea necesario, pero el disolvente es preferentemente el mismo que el usado en la reacción de diazotación.

35

Aunque la temperatura de la reacción de reducción varía dependiendo del tipo de agente reductor, es preferentemente de -50 °C a 120 °C, y más preferentemente -10 °C a 70 °C. Aún más preferentemente, es de entre -10 °C y 30 °C.

40

El derivado de hidrazina (V) o una sal de la misma se puede sintetizar a partir del compuesto (IIIb) no por medio del compuesto de diazonio (IVa). Esto es, el derivado de hidrazina (V) o una sal de la misma se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (IIIb) con una hidrazina o una hidrazina protegida con P' en presencia o ausencia de un catalizador adecuado.

45

El derivado de fenilpirazol (VI) también se puede sintetizar de manera análoga haciendo reaccionar el compuesto (IIIb) con un pirazol adecuado en presencia o ausencia de un catalizador adecuado.

45

Cuando se usa hidrazina unida con un grupo protector P', se puede usar cualquier grupo siempre que sea inerte en las etapas distintas a la desprotección, y como P' se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquiloxicarbonilo tal como grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, y grupo benciloxicarbonilo, o un grupo acilo tal como grupo pivaloilo y grupo benzoilo, o un grupo sulfonilo tal como grupo p-toluenosulfonilo y grupo metanosulfonilo, pero sin limitarse a estos. Como grupo protector preferente, se puede mencionar el grupo t-butoxicarbonilo.

50

Cuando el X del compuesto (IIIb) es halógeno, la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Letters Vol. 3, pp. 3803-3805, 2001, J. Org. Chem., vol. 72, pp. 6190-6199, 2007 y J. Org. Chem., vol. 70, pp. 5164-5173, 2005. Cuando el X del compuesto (IIIb) es ácido borónico, la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 18, pp. 4438-4441, 2008.

55

La cantidad de una hidrazina o una hidrazina protegida con P' o pirazol usada en la reacción anterior es preferentemente de 1 a 30 equivalentes y más preferentemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (IIIb).

60

Aunque el disolvente adecuado para la reacción varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción, se pueden mencionar disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo y propionitrilo; disolventes a base de éter tales como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; y disolventes a base de halógeno tales como cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano y 1,1,1-tricloroetano, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Cuando el sustrato es un líquido, es posible provocar una reacción sin el uso de un disolvente. Es

65

preferente que una reacción se lleve a cabo usando N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, propionitrilo o dimetilsulfóxido, o sin disolvente.

En la reacción, además de una sal de cobre y paladio, se puede usar una cantidad catalítica o estequiométrica o más de cobre o paladio a la que se coordina un ligando adecuado. En ese momento, es preferente que se usen una base orgánica tal como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno, piridina y N,N-dimetilaminopiridina; o una base inorgánica tal como terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio o carbonato de potasio, carbonato de cesio, y fosfato de potasio. Piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio son más preferentes.

Como ligando adecuado, se pueden mencionar tributilfosfina, trifenilfosfina, N-metilglicina, N,N-dimetilglicina, 1,2-diaminociclohexano, derivado de 1,10-fenantrolina, 8-hidroxiquinolina, ácido picolínico y 2,2'-bipiridina, pero sin limitarse a estos. N,N-dimetilglicina, 1,2-diaminociclohexano y 8-hidroxiquinolina son preferentes.

La adición de una pequeña cantidad de agua o polietilenglicol puede ayudar a producir un resultado de reacción favorable.

Cuando el X del compuesto (IIIb) es ácido borónico, la infusión de aire u oxígeno en un sistema de reacción de forma adecuada puede ayudar a producir un resultado de reacción favorable.

Aunque la temperatura de la reacción anterior varía dependiendo del tipo de sustrato y catalizador y de la presencia o ausencia de catalizador, de 10 °C a 200 °C es preferente, y de 20 °C a 150 °C es más preferente. En este momento, la irradiación de microondas puede acelerar la reacción.

La reacción a menudo se completa en de 15 minutos a 96 horas, y normalmente en 48 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo de sustrato y catalizador y de la presencia o ausencia de catalizador.

Aunque la concentración del sustrato en la reacción no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a una concentración de 1 mM a neta (libre de disolvente). Es preferentemente de 10 mM a 10 M.

Para la reacción de desprotección del compuesto (IVb) a (V) o una sal del mismo, se puede emplear un procedimiento adecuado de acuerdo con el P<sup>1</sup> usado en referencia a Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5), 1999, John Wiley & Sons. Específicamente, cuando P<sup>1</sup> es un grupo terc-butoxicarbonilo, es preferente el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. En ese momento, la coexistencia de anisol o tioanisol puede ayudar a producir un resultado favorable.

Se puede sintetizar el derivado de hidrazina resultante (V) o una sal del mismo haciendo reaccionar con 1,3-dicetona o equivalente químico de la misma, un derivado de fenilpirazol (VI) formando un anillo pirazol. Aquí, "equivalente químico" se refiere a un compuesto como en el que se protege un grupo carbonilo con un grupo acetal y que se puede convertir fácilmente en un grupo cetona por un ácido existente en el sistema de reacción para formar un anillo pirazol.

La cantidad de 1,3-dicetona o un equivalente químico de la misma usada en la reacción es preferentemente de 1 a 20 equivalentes y más preferentemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (V).

Aunque el disolvente adecuado para la reacción varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butaol, 2-butaol, 2-metil-2-propanol, glicerol y 1,3-propanodiol; disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter metil-terc-butílico, éter difenílico, 1,4-dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; ésteres de acetato tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y propionitrilo; y disolventes a base de halógeno tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano y 1,1,1-tricloroetano, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Es preferente que se usen metanol, etanol, 2-propanol, 1,2-dimetoxietano y N,N-dimetilformamida.

Cuando se usa el derivado de hidrazina (V) en una forma libre en la reacción, se puede añadir una cantidad catalítica o un equivalente o más de un ácido adecuado.

Los ejemplos del ácido adecuado incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fosfórico. Los ejemplos preferentes incluyen ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

Aunque la temperatura de la reacción varía dependiendo del tipo de sustrato, es preferentemente de 10 °C a 200 °C, y más preferentemente de 40 °C a 120 °C.

La reacción a menudo se completa en de 15 minutos a 24 horas, y normalmente en 12 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo del sustrato.

Aunque la concentración del sustrato en la reacción no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a la concentración de 0,1 mM hasta 1 M. Es preferentemente de 10 mM a 1 M.

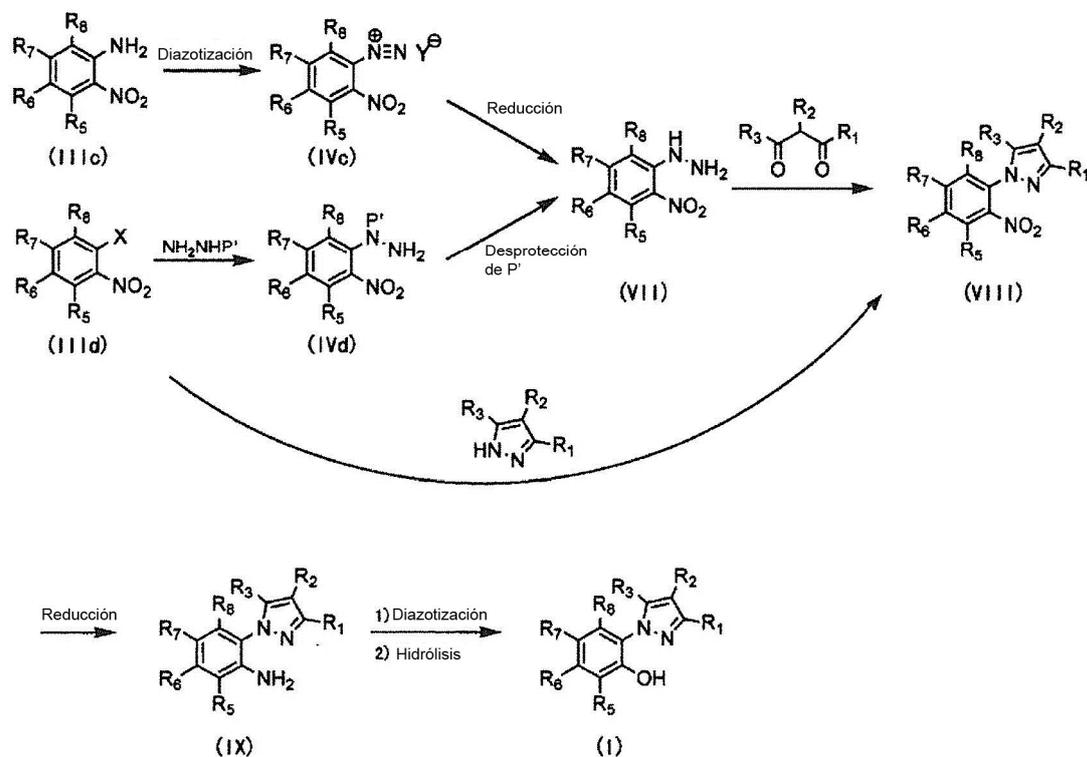
El derivado de fenilpirazol resultante (VI) puede dar lugar al compuesto (I) de la presente invención por la desprotección, en caso necesario, del grupo protector. Para la reacción de desprotección, se puede usar un procedimiento adecuado de acuerdo con el P usado en referencia a Green, Protective Groups in Organic Synthesis (5), 1999, John Wiley & Sons. Cuando P es un grupo metilo, se usa preferentemente tribromuro de boro, cloruro de aluminio o similares, cuando P es un grupo bencilo, una reducción de hidrogenación catalítica o similares, y cuando P es un grupo p-toluenosulfonilo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Es posible aplicar otra modificación química al compuesto (I) de la presente invención por una reacción química orgánica comúnmente usada en una o ambas de la cadena lateral del anillo de benceno o de las cadenas laterales del anillo de pirazol. Se pueden aplicar reacciones concebidas fácilmente por un experto en la técnica que tenga conocimiento de química orgánica, incluyendo esterificación, amidación o reducción a un alcohol para un compuesto que tiene un grupo carboxilo, y alquilación, acilación o carbamación para un compuesto que tiene un grupo amino.

Además, el compuesto (I) de la presente invención se puede sintetizar, como se muestra en el esquema 2, usando el derivado de 2-nitroanilina (IIIc) o el derivado de nitrobenzoceno (III d) que tiene halógeno o un grupo ácido borónico en la posición 2. En el esquema 2, P' representa hidrógeno o un grupo protector adecuado; X representa halógeno o un grupo de ácido borónico adecuado; e Y representa un ion disociado del ácido usado en la reacción.

[Fórmula química 5]

Esquema 2



La diazotación del derivado de 2-nitroanilina (IIIc), la reducción del compuesto de diazonio resultante, y la reacción de ciclación del anillo pirazol se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos de preparación mencionados anteriormente de (IIIa) a (V) y de (V) a (VI).

La reacción del derivado de nitrobenzoceno (III d) al derivado de 2-nitrofenilpirazol (VIII) se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de preparación mencionados anteriormente de (IIIb) a (VI), o se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., vol. 76, pp. 654-660, 2011.

Para la reducción del derivado de 2-nitrofenilpirazol (VIII) al derivado de 2-aminofenilpirazol (IX), se puede usar una reducción de hidrogenación catalítica, reducción por un metal o reducción por hidruro de metal en presencia de un ácido, o similares en referencia a Experiment Chemical Lectures Version 4, pp.159 a 266,.

- 5 En el caso de la reacción de reducción de hidrogenación catalítica, la presión de hidrogenación es de 1 a 80 presiones atmosféricas, y preferentemente de 1 a 5 presiones atmosféricas.

10 Aunque el disolvente adecuado para la reacción mencionada anteriormente varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol; disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter metil-t-butílico, éter difenílico, éter dimetílico de dietilenglicol y 1,4-dioxano; ésteres de ácido acético tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamido, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, glicerol, 1,3-propanodiol, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, agua y ácido acético, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Es preferente el uso de metanol, etanol, 2-propanol y 1,2-dimetoxietano.

20 Como catalizador usado en la reacción de reducción de hidrogenación catalítica, se usan metales tales como paladio, platino, rodio y níquel y complejos de los mismos, los compuestos adsorbidos con carbón activado de los mismos o una sal de los mismos. Los ejemplos preferentes incluyen paladio sobre carbón y níquel Raney.

Aunque la temperatura de la reacción de reducción de hidrogenación catalítica varía dependiendo del tipo de sustrato y catalizador, de 0 °C a 100 °C es preferente, y de 10 °C a 50 °C es más preferente.

25 La reacción de reducción de hidrogenación catalítica a menudo se completa en de 15 minutos a 24 horas, y normalmente en 12 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo de sustrato.

30 Aunque la concentración del sustrato en la reacción de reducción de hidrogenación catalítica no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a una concentración de 0,1 mM hasta 1 M. Es preferentemente de 1 mM a 100 mM.

35 Cuando se usa un metal como agente reductor, los metales usados incluyen hierro, estaño y cinc, y es necesario añadir un ácido conjuntamente. Como ácido, se puede usar ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fosfórico, y ácido clorhídrico es preferente. Además, estos ácidos también se pueden usar como disolvente al mismo tiempo.

La cantidad de metal usado en la reacción es preferentemente de 1 a 100 equivalentes y más preferentemente de 3 a 15 equivalentes con respecto al compuesto (VIII).

40 Aunque el disolvente adecuado para la reacción varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción, se pueden mencionar agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol; disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter difenílico, éter dimetílico de dietilenglicol y 1,4-dioxano; ésteres de acetato tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamido, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, glicerol, 1,3-propanodiol, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Es preferente que se usen ácido clorhídrico, ácido acético, etanol, propanol y una mezcla de estos.

45 Aunque la temperatura de la reacción varía dependiendo del tipo de sustrato y las condiciones, es preferentemente de 0 °C a 100 °C, y más preferentemente de 20 °C a 50 °C.

50 La reacción a menudo se completa en de 1 hora a 24 horas, y normalmente en 12 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo del sustrato y las condiciones.

55 Aunque la concentración del sustrato en la reacción no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a una concentración de 0,1 mM hasta 1 M. Es preferentemente de 1 mM a 100 mM.

60 En el caso de reacción de reducción usando un hidruro de metal, como reactivo, se usan borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de cinc, trietoxiborano de litio e hidruro de diisobutilaluminio, y es preferentemente borohidruro de litio o borohidruro de sodio. En ese momento, la coexistencia de cloruro estannoso, cloruro de níquel (II) o similares puede ayudar a producir un resultado favorable.

La cantidad del agente reductor usado en la reacción es preferentemente de 1 a 50 equivalentes, y más preferentemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (VIII).

65 Aunque el disolvente adecuado para la reacción varía dependiendo del tipo de sustrato y agente reductor, se pueden mencionar disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, éter difenílico,

1,4-dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano; y alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Los ejemplos preferentes incluyen metanol y una mezcla de metanol y éter dimetílico de dietilenglicol.

5

Aunque la temperatura de la reacción varía dependiendo del tipo de sustrato y las condiciones, es preferentemente de -80 °C a 100 °C, y más preferentemente de -20 °C a 80 °C.

10

La reacción a menudo se completa en de 15 minutos a 24 horas, y normalmente en 12 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo del sustrato y las condiciones.

Aunque la concentración del sustrato en la reacción no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a una concentración de 0,1 mM hasta 1 M. Es preferentemente de 1 mM a 100 mM.

15

El derivado de 2-aminofenilpirazol resultante (IX) se puede diazotizar de acuerdo con el procedimiento de preparación a partir de (IIIa) a (IVa) mencionados anteriormente y de la publicación de patente abierta a inspección pública japonesa (Kokai) N.º Hei 8-53401.

20

La reacción del compuesto de diazonio a (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos divulgados en la publicación de patente abierta a inspección pública japonesa (Kokai) N.º Hei 8-188545 y publicación de patente abierta a inspección pública japonesa (Kokai) N.º Hei 11-60528.

25

La hidrólisis de la sal de diazonio se puede llevar a cabo por calentamiento en agua o en un disolvente que contiene agua bajo las condiciones ácidas.

30

Aunque el disolvente adecuado para la reacción varía dependiendo del sustrato y las condiciones de reacción, se pueden mencionar agua, ácido acético, ácido trifluoroacético, alcoholes tales como metanol, etanol, metoxietanol, etoxietanol, glicerol, 1,3-propanodiol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol y 2-metil-2-propanol; disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico de dietilenglicol, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y 1,4-dioxano; y disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido, pero sin limitarse a estos. Además, se pueden mezclar y usar una pluralidad de estos disolventes. Es preferente que se use agua, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido acético, metanol, etanol y cualquier mezcla de estos.

35

Aunque la temperatura de la reacción varía dependiendo del tipo de sustrato y condiciones, de 20 °C a 200 °C es preferente, y de 50 °C a 150 °C es más preferente.

40

La reacción a menudo se completa en de 10 minutos a 24 horas, y normalmente en 12 horas o menos, aunque el tiempo varía dependiendo del tipo del sustrato y las condiciones.

45

Aunque la concentración del sustrato en la reacción no está particularmente limitada, normalmente la reacción se lleva a cabo a una concentración de 0,1 mM hasta 1 M. Es preferentemente de 1 mM a 100 mM.

Ahora se describirá el procedimiento de evaluación.

#### (1) Medida de la actividad antifúngica

50

La medida de la actividad antifúngica se llevó a cabo por el siguiente procedimiento. Se disolvieron los compuestos para su evaluación en dimetilsulfóxido (DMSO) y se usaron. Como medio de prueba, se usó medio RPMI1640 que contenía ácido 3-morfolinopropanosulfónico (MOPS) 0,165 M. Como cepa de prueba, se usó *T. mentagrophytes* ATCC18748 o *T. rubrum* ATCC10218. Se distribuyeron 100 µl de la cepa de prueba cada uno a una concentración de  $1 \times 10^4$  conidios/ml, se mezcló con los compuestos para su evaluación en una placa de área media de 96 pocillos de modo que la concentración de DMSO se volvió un 1 %, y se cultivó a 28 °C durante 3 días (para *T. mentagrophytes*) o durante 4 días (para *T. rubrum*). A continuación, se añadieron 5 µl de Cell Counting Kit8 (WST8) y se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm como fondo. Posteriormente, se incubó a 28 °C durante 5 horas (para *T. mentagrophytes*) o durante la noche (para *T. rubrum*) hasta que se tiñó, y de nuevo, se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm, y a continuación se calcularon los porcentajes de inhibición del crecimiento usando las diferencias con el fondo, y la concentración de inhibición del crecimiento al 80 % se consideró como MIC (g/ml).

60

#### Prueba de permeabilidad ungueal

65

Cada uno de los compuestos para evaluación se disolvió en una solución de acetato de etilo:propilenglicol (1:1) o dimetilsulfóxido a una concentración de 10 mg/ml. Se añadieron 2 µl de cada una de las soluciones a un corte de pezuña bovina dispuesto en una agarosa de bajo punto de fusión. Después de la incubación a 28 °C durante 5 días, se recogieron las agarosas, se añadió agua destilada a las mismas, y se calentaron y se disolvieron las mezclas. Se

determinaron las concentraciones del compuesto en las soluciones usando un aparato de cromatografía de líquidos de alto rendimiento/espectrometría de masas para obtener las cantidades de los agentes permeados a través de la pezuña y para calcular las permeabilidades de los respectivos agentes.

- 5 Puesto que la permeabilidad de la pezuña bovina y la uña humana se correlaciona como se describe en J. Pharma. Pharmacol., vol. 49, p. 866-872, 1997, se realizó una prueba de permeabilidad ungueal usando una pezuña bovina en la presente invención.

También se puede confirmar la permeabilidad ungueal usando el procedimiento descrito a continuación.

- 10 Se disolvieron los compuestos para su evaluación en una solución de acetato de etilo:propilenglicol (1:1) a una concentración de 50 mg/ml, se añadieron 20  $\mu$ l de esto al lado donante (lado de la lámina ungueal) de la celda de Franz en la que se colocaron uñas humanas, y se dejó reposar a 37 °C durante 6 días y más en la incubadora. Después de que se dejaran reposar durante 6 días y 10 días, se muestrearon las soluciones de receptor de la cámara receptora (tampón fosfato; pH 7,4), y se determinó la cantidad de compuestos eluidos usando el aparato de cromatografía de líquidos de alto rendimiento/espectrometría de masas.

#### Ejemplos

- 20 La presente invención se explicará en detalle por medio de ejemplos, pero estos ejemplos de trabajo se mero ejemplos, y no limitan la presente invención. "Temperatura ambiente" en los ejemplos se refiere normalmente a de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 40 °C.

Ejemplo 1: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

- 25 a) 1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

- 30 Se disolvieron 3,50 g de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina en 60 ml de etanol, y se añadieron 2,06 ml de acetilacetona y se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 150 ml de agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 3,88 g del compuesto del título.

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,08(3H, s), 2,29(3H, s), 3,78(3H, s), 5,95(1H, s), 6,98-7,03(2H, m), 7,29-7,32(1H, m), 7,39(1H, m).

EM (ESI); m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>

- 40 b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

- 45 Se disolvieron 3,88 g de 1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol en 40 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 32 ml de solución 1 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió la mezcla de reacción a 150 ml de agua, se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 2,83 g del compuesto del título.

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,38(3H, s), 6,02(1H, s), 6,87-6,91(1H, m), 7,06-7,09(1H, m), 7,16-7,20(1H, m). EM (ESI); m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 2: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol

- 55 a) 2-amino-4-fluorofenol

- Se disolvieron 300 mg de 4-fluoro-2-nitrofenol en 3 ml de etanol, y se añadieron 120 mg de paladio/carbón al 10 % y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se separara por filtración la materia insoluble, se separó por destilación el filtrado a presión reducida para proporcionar 211 mg del compuesto del título.

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 4,80(2H, s), 6,09-6,14(1H, m), 6,34-6,37(1H, m), 6,53-6,57(1H, m), 8,93(1H, s).

EM (FAB); m/z 128 (M+H)<sup>+</sup>

- 65 b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol

5 A 100 mg de 2-amino-4-fluorofenol se le añadieron 0,8 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 65 mg de nitrito de sodio en 0,2 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 249 mg de cloruro estannoso en 0,46 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron 2,5 ml de etanol y 81 µl de acetilacetona, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se neutralizó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 20,6 mg del compuesto del título.

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,24(3H, s), 2,33(3H, s), 5,99(1H, s), 6,82-6,90(2H, m), 6,95-6,98(1H, m).

15 EM (FAB); m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 3: 2-(1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol

20 Se disolvieron 200 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina en 5 ml de etanol, y se añadieron 189 µl de malonaldehído bis(dimetilacetal) y se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 179,4 mg del compuesto del título.

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 3,87(3H, s), 6,42(1H, d, J=2,4Hz), 7,02-7,07(2H, m), 7,27-7,32(1H, m), 7,68-7,72(2H, m), 8,01(1H, d, J=2,4 Hz).

30 EM (FAB); m/z 175 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(1H-pirazol-1-il)fenol

35 Se obtuvieron 121 mg del compuesto del título a partir de 178 mg de 1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6,49(1H, d, J=2,4Hz), 6,88-6,92(1H, m), 7,08-7,10(1H, m), 7,14-7,18(1H, m), 7,35-7,37(1H, m), 7,72(1H, s), 7,99(1H, d, J=2,4Hz).

40 EM (ESI); m/z 161 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 4: 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol

45 Se obtuvieron 55,1 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 93 µl de acetoacetato de metilo de manera análoga al ejemplo 1 a).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,11(3H, s), 3,76(3H, s), 6,88-6,94(3H, m), 7,19-7,34(2H, m).

50 EM (ESI); m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

55 Se obtuvieron 32,4 mg del compuesto del título a partir de 52 mg de 5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,17(3H, s), 5,30(1H, s), 6,88-6,95(2H, m), 7,15(1H, t, J=7,6Hz), 7,37(1H, d, J=7,6Hz).

60 EM (FAB); m/z 191 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 5: 2-(5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(2-metoxifenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol

65 Se disolvieron 300 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina en 1,3 ml de 2-metoxietanol, y se añadieron 2,5 ml de ácido acético y 208 µl de 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona y se calentó a reflujo durante 1 hora y 40 minutos. Se

separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron 50 ml de acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 485,6 mg del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,14(3H, s), 3,78(3H, s), 6,40(1H, s), 7,00-7,07(2H, m), 7,31-7,33(1H, m), 7,41-7,45(1H, m). EM (ESI); m/z 257 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 2-(5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 320,1 mg del compuesto del título a partir de 1-(2-metoxifenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,41(3H, s), 6,52(1H, s), 6,95-6,99(1H, m), 7,11-7,13(1H, m), 7,20-7,24(1H, m), 7,28-7,32(1H, m).

EM (FAB); m/z 243 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 6: 2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(2-metoxifenil)-3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 300 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 243  $\mu\text{l}$  de hexafluoroacetilacetona de manera análoga al ejemplo 5a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,77(3H, s), 7,01-7,06(3H, m), 7,33(1H, d, J=7,6Hz), 7,49(1H, d, J=7,6Hz).

EM (ESI); m/z 311 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 455,6 mg del compuesto del título a partir de 1-(2-metoxifenil)-3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol obtenido en a) anteriormente de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6,99-7,04(1H, m), 7,07-7,08(1H, m), 7,10(1H, s), 7,32-7,41(2H, m).

EM (FAB); m/z 297 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 7: 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol

Se obtuvieron 115,1 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 151  $\mu\text{l}$  de 4,4-dimetoxibutan-2-ona de manera análoga al ejemplo 1a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,31(3H, s), 3,80(3H, s), 6,14(1H, d, J=2,4Hz), 6,95-6,99(2H, m), 7,18-7,22(1H, m), 7,61-7,63(1H, m), 7,84(1H, d, J=2,4Hz).

EM (FAB); m/z 189 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título a partir de 115 mg de 1-(2-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,36(3H, s), 6,24(1H, d, J=2,4Hz), 6,85-6,89(1H, m), 7,05-7,14(2H, m), 7,29-7,31(1H, m), 7,86(1H, d, J=2,4Hz).

EM (FAB); m/z 175 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 8: 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol

Se obtuvieron 70 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 151  $\mu\text{l}$  de 4,4-dimetoxibutan-2-ona de manera análoga al ejemplo 1a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,07(3H, s), 3,71(3H, s), 6,09(1H, s), 6,94-6,99(2H, m), 7,24-7,26(1H, m), 7,31-7,35(1H, m), 7,52(1H, s).

EM (FAB); m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

5 Se obtuvieron 45,5 mg del compuesto del título a partir de 69 mg de 1-(2-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,41(3H, s), 6,27(1H, d, J=1,6Hz), 6,90-6,94(1H, m), 7,10-7,12(1H, m), 7,19-7,24(2H, m), 7,66(1H, d, J=1,6Hz).

10

EM (FAB); m/z 175 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 9: 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

15

a) 1-(2-metoxifenil)-3,4,5-trimetil-1H-pirazol

20

Se disolvieron 200 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina en 4 ml de etanol, y se añadieron 134 μl de 3-metil-2,4-pentanodiona y se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 209,8 mg del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,98(3H, s), 2,02(3H, s), 2,24(3H, s), 3,80(3H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,29-7,31(1H, m), 7,39(1H, m).

25

EM (FAB); m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

30

Se obtuvieron 104 mg del compuesto del título a partir de 209 mg de 1-(2-metoxifenil)-3,4,5-trimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,99(3H, s), 2,25(3H, s), 2,31(3H, s), 6,90(1H, t, J=8,0 Hz), 7,08(1H, d, J=8,0 Hz), 7,06-7,20(2H, m), 9,89(1H, s).

35

EM (ESI); m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 10: 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol

40

a) 3-terc-butil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina

Se obtuvieron 310,3 mg del compuesto del título a partir de 300 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina, 215 mg de 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo y 40 μl de ácido acético de manera análoga al ejemplo 1a).

45

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,32(9H, s), 3,80(2H, s), 3,86(3H, s), 5,51(1H, s), 7,01-7,08(2H, m), 7,30-7,35(1H, m), 7,45-7,47(1H, m).

EM (FAB); m/z 246 (M+H)<sup>+</sup>

50

b) 2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 66,2 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 3-terc-butil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina de manera análoga al ejemplo 1b).

55

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,30(9H, s), 3,93(2H, s), 5,55(1H, s), 6,90(1H, dt, J=1,6, 8,0Hz), 7,08(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 7,17(1H, dt, J=1,6, 8,0Hz), 7,47(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 10,39(1H, s.a.).

EM (FAB); m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>

60

Ejemplo 11: 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

65

Se obtuvieron 104,8 mg del compuesto del título a partir de 388 mg de clorhidrato de 5-cloro-metoxianilina de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,11(3H, s), 2,29(3H, s), 3,79(3H, s), 5,96(1H, s), 6,93(1H, dd,  $J=2,4$ , 7,2Hz), 7,33-7,35(2H, m).

EM (FAB);  $m/z$  237 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

5

b) 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 67,3 mg del compuesto del título a partir de 104,8 mg de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

10

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,43(3H, s), 6,05(1H, s), 7,02(1H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,14-7,20(2H, m), 10,08(1H, s). EM (FAB);  $m/z$  223 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 12: 2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

15

a) 1-(3-cloro-2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 30,6 mg del compuesto del título a partir de 158 mg de 3-cloro-*o*-anisidina de manera análoga al ejemplo 2b).

20

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,14(3H, s), 2,29(3H, s), 3,49(3H, s), 5,99(1H, s), 7,12(1H, t,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,27-7,31(1H, m), 7,43-7,46(1H, m).

EM (ESI);  $m/z$  236 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

25

b) 2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 27,4 mg del compuesto del título a partir de 63,4 mg de 1-(3-cloro-2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

30

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,40(3H, s), 6,05(1H, s), 6,86(1H, t,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,13-7,15(1H, m), 7,26-7,31(1H, m), 10,66(1H, s).

EM (FAB);  $m/z$  223 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

35

Ejemplo 13: 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

a) 4-cloro-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

40

Se obtuvieron 193,9 mg del compuesto del título a partir de 174,6 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 114  $\mu\text{l}$  de 3-cloropentano-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,09(3H, s), 2,29(3H, s), 3,81(3H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,30(1H, dd,  $J=1,6$ , 7,6Hz), 7,38-7,43(1H, m).

45

EM (FAB);  $m/z$  237 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

50

Se obtuvieron 151,9 mg del compuesto del título a partir de 193 mg de 4-cloro-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,37(3H, s), 6,91-6,95(1H, m), 7,09(1H, dd,  $J=1,6$ , 8,0Hz), 7,17(1H, dd,  $J=1,6$ , 8,0Hz), 7,21-7,25(1H, m), 9,23(1H, s).

55

EM (FAB);  $m/z$  223 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 14: 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol

60

a) 3,5-dietil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol

Se obtuvieron 209,8 mg del compuesto del título a partir de 174,6 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 135,5  $\mu\text{l}$  de 3,5-heptanodiona de manera análoga al ejemplo 1a).

65

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,14-1,18(3H, m), 1,25-1,31(3H, m), 2,42(2H, q,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 2,67-2,73(2H, m), 3,78(3H, s), 6,03(1H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,31-7,40(2H, m).

EM (FAB); m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

5

Se obtuvieron 159,2 mg del compuesto del título a partir de 207 mg de 3,5-dietil-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

10

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,24-1,31(6H, m), 2,69(2H, q, J=7,6Hz), 2,76(2H, q, J=7,6Hz), 6,11(1H, s), 6,90(1H, q, J=7,6Hz), 7,09(1H, d, J=7,6Hz), 7,19-7,22(2H, m), 9,69(1H, s).

EM (FAB); m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 15: 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol

15

a) 1-(2,3-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 189 mg del compuesto del título a partir de 306 mg de 2,3-dimetoxianilina de manera análoga al ejemplo 2b).

20

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,14(3H, s), 2,29(3H, s), 3,53(3H, s), 3,91(3H, s), 5,96(1H, s), 6,96-6,70(2H, m), 7,12(1H, t, J=8,0 Hz).

EM (FAB); m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>

25

b) 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol

Se obtuvieron 28,9 mg del compuesto del título a partir de 186 mg de 1-(2,3-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

30

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,26(3H, s), 2,38(3H, s), 5,99(1H, s), 6,75-6,85(3H, m).

EM (FAB); m/z 205 (M+H)<sup>+</sup>

35

Ejemplo 16: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,4-diol

a) 1-(2,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 260,3 mg del compuesto del título a partir de 306 mg de 2,5-dimetoxianilina de manera análoga al ejemplo 2b).

40

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,11(3H, s), 2,30(3H, s), 3,73(3H, s), 3,78(3H, s), 5,96(1H, s), 6,91-6,93(3H, m).

b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,4-diol

45

Se obtuvieron 162,6 mg del compuesto del título a partir de 260,3 mg de 1-(2,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

50

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 2,07(3H, s), 2,14(3H, s), 5,93(1H, s), 6,56(1H, d, J=2,8Hz), 6,66-6,69(1H, m), 6,80(1H, d, J=8,8Hz), 9,02(1H, s), 9,17(1H, s).

EM (FAB); m/z 205 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 17: 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

55

a) 4-etil-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 236,6 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 155 μl de 3-etil-2,4-pentanodiona de manera análoga al ejemplo 1a).

60

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,13(3H, t, J=7,6Hz), 2,03(3H, s), 2,27(3H, s), 2,42(2H, q, J=7,6Hz), 3,79(3H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,30-7,39(2H, m).

EM (FAB); m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>

65

b) 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 196,2 mg del compuesto del título a partir de 232 mg de 4-etil-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,12(3H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,27(3H, s), 2,33(3H, s), 2,43(2H, q,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 6,88-6,92(1H, m), 7,10(1H, m), 7,06-7,19(2H, m), 9,90(1H, s).

EM (FAB);  $m/z$  217 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

10 Ejemplo 18: 5-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 114,7 mg del compuesto del título a partir de 201,2 mg de 2-amino-5-fluorofenol y 184  $\mu\text{l}$  de 3-metil-pentanodiona de manera análoga al ejemplo 1b).

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,99(3H, s), 2,23(3H, s), 2,28(3H, s), 6,59-6,64(1H, m), 6,78-6,81(1H, m), 7,10-7,14(1H, m). EM (ESI);  $m/z$  221 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 19: 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,4-diol

20 a) 4-cloro-1-(2,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 333,7 mg del compuesto del título a partir de 306 mg de 2,5-dimetoxianilina y 228  $\mu\text{l}$  de 3-cloropentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,10(3H, s), 2,29(3H, s), 3,74(3H, s), 3,78(3H, s), 6,94-6,97(2H, m), 7,26(1H, s).

EM (FAB);  $m/z$  267 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

30 b) 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,4-diol

Se obtuvieron 184,8 mg del compuesto del título a partir de 329 mg de 4-cloro-1-(2,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 2,05(3H, s), 2,15(3H, s), 6,58(1H, d,  $J=2,8\text{Hz}$ ), 6,72(1H, dd,  $J=2,8, 8,8\text{Hz}$ ), 6,82(1H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 9,11(1H, s), 9,33(1H, s).

EM (FAB);  $m/z$  239 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

40 Ejemplo 20: 4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 84,8 mg del compuesto del título a partir de 111 mg de 2-amino-4-fluorofenol y 102  $\mu\text{l}$  de 3-metil-pentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,99(3H, s), 2,23(3H, s), 2,24(3H, s), 2,34(3H, s), 6,87-6,95(2H, m), 7,00-7,03(1H, m), 9,90(1H, s).

EM (FAB);  $m/z$  221 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

50 Ejemplo 21: 2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol

Se obtuvieron 62 mg del compuesto del título a partir de 100 mg de 2-amino-5-fluorofenol y 90  $\mu\text{l}$  de 3-cloropentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,35(3H, s), 6,62-6,67(1H, m), 6,78-6,81(1H, m), 7,10-7,14(1H, m), 9,44(1H, s). EM (FAB);  $m/z$  241 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 22: 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

60 a) 1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se obtuvieron 82,6 mg del compuesto del título a partir de 175 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 156  $\mu\text{l}$  de 2-acetil-3-oxobutanoato de etilo de manera análoga al ejemplo 1a).

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,38(3H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,33(3H, s), 2,50(3H, s), .80(3H, s), 4,32(2H, q,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,02-7,08(2H, m), 7,30-7,32(1H, m), 7,41-7,45(1H, m).

EM (ESI); m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>

b) 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título a partir de 82 mg de 1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-carboxilato de etilo de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,39(3H, t, J=7,2Hz), 2,50(3H, s), 2,61(3H, s), 4,34(2H, q, J=7,2Hz), 6,96(1H, t, J=8,4 Hz), 7,10(1H, d, J=8,4 Hz), 7,17(1H, d, J=8,4 Hz), 7,26-7,30(1H, m), 8,76(1H, s).

10

EM (FAB); m/z 261 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 23: 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo

15 a) 3-(1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo

Se obtuvieron 96 mg del compuesto del título a partir de 174,6 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 175 µl de 4-acetil-5-oxohexanoato de metilo de manera análoga al ejemplo 1a).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,04(3H, s), 2,27(3H, s), 2,49-2,54(2H, m), 2,74-2,78(2H, m), 3,68(3H, s), 3,79(3H, s), 6,99-7,02(2H, m), 7,28-7,31(1H, m), 7,35-7,39(1H, m). EM (FAB); m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>

b) 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo

25 Se obtuvieron 36,8 mg del compuesto del título a partir de 96 mg de 3-(1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo de manera análoga al ejemplo 1b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,28(3H, s), 2,34(3H, s), 2,51(2H, t, J=8,0 Hz), 2,77(2H, t, J=8,0 Hz), 3,69(3H, s), 6,91(1H, t, J=6,8Hz), 7,08-7,10(1H, m), 7,17-7,26(2H, m), 9,73(1H, s).

30

EM (ESI); m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 24: 2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

35 a) 4-butil-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 273 mg del compuesto del título a partir de 175 mg de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y 168 µl de 3-n-butil-2,4-pentanodiona de manera análoga al ejemplo 1a).

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 0,94(3H, t, J=7,2Hz), 1,32-1,39(2H, m), 1,45-1,50(2H, m), 2,01(3H, m), 2,26(3H, s), 2,39(2H, q, J=7,2Hz), 3,79(3H, s), 6,99-7,04(2H, m), 7,30-7,38(2H, m).

EM (FAB); m/z 259 (M+H)<sup>+</sup>

45 b) 2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 208,8 mg del compuesto del título a partir de 273 mg de 4-butil-1-(2-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 1b).

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 0,95(3H, t, J=7,6Hz), 1,33-1,39(2H, m), 1,43-1,48(2H, m), 2,26(3H, s), 2,32(3H, s), 2,40(2H, t, J=7,6Hz), 6,88-6,92(1H, m), 7,08(1H, d, J=8,4 Hz), 7,16-7,20(2H, m), 9,93(1H, s).

EM (FAB); m/z 245 (M+H)<sup>+</sup>

55 Ejemplo 25: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol

a) 2-amino-5-fluorofenol

Se obtuvieron 252,5 mg del compuesto del título a partir de 314 mg de 5-fluoro-2-nitrofenol de manera análoga al ejemplo 2a).

60

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 6,33-6,38(1H, m), 6,45-6,48(1H, m), 6,51-6,55(1H, m).

EM (FAB); m/z 128 (M+H)<sup>+</sup>

65

b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol

Se obtuvieron 89,6 mg del compuesto del título a partir de 150 mg de 2-amino-5-fluorofenol de manera análoga al ejemplo 2b).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,37(3H, s), 6,03(1H, s), 6,60-6,65(1H, m), 6,78-6,81(1H, m), 7,13-7,16(1H, m). EM (ESI); m/z 207 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 26: 5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

10 Se obtuvieron 168,8 mg del compuesto del título a partir de 287 mg de 2-amino-5-clorofenol de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,40(3H, s), 6,05(1H, s), 6,87-6,90(1H, m), 7,10-7,14(2H, m), 10,23(1H, s).

15 EM (FAB); m/z 223 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 27: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol

20 Se obtuvieron 75,4 mg del compuesto del título a partir de 308 mg de 2-amino-3-nitrofenol de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm) 2,14(3H, s), 2,19(3H, s), 6,04(1H, s), 7,27(1H, dd, J=1,6, 7,6Hz), 7,44(1H, dd, J=1,6, 7,6Hz), 7,50(1H, t, J=7,6Hz).

25 EM (FAB); m/z 234 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 28: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrofenol

30 Se obtuvieron 101 mg del compuesto del título a partir de 308 mg de 2-amino-5-nitrofenol de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,33(3H, s), 2,50(3H, s), 6,13(1H, s), 7,38(1H, d, J=7,6Hz), 7,79-7,81(1H, m), 7,95(1H, s).

35 EM (ESI); m/z 234 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 29: ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico

40 Se disolvieron 29,9 mg de 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo en 0,6 ml de metanol, y a la mezcla se le añadieron 0,29 ml de hidróxido de sodio 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 7,5 mg del compuesto del título.

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,34(3H, s), 2,56(2H, t, J=7,6Hz), 2,78(2H, t, J=7,6Hz), 6,89-6,93(1H, m), 7,10(1H, m), 7,16-7,22(2H, m).

EM (FAB); m/z 261 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

50 Ejemplo 30: 5-cloro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 152 mg del compuesto del título a partir de 287 mg de 2-amino-5-clorofenol y 233  $\mu\text{l}$  de 3-metilpentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,99(3H, s), 2,24(3H, s), 2,31(3H, s), 6,86-6,89(1H, m), 7,09-7,11(2H, m).

EM (FAB); m/z 227 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 31: 5-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

60 Se disolvieron 86 mg de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrofenol en 1,7 ml de etanol, y se añadieron 43 mg de paladio/carbón al 10 % y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de que se separara por filtración la materia insoluble, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 30,4 mg del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,28(3H, s), 2,33(3H, s), 3,72(2H, s), 5,99(1H, s), 6,22(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 6,40(1H, d, J=2,4Hz), 6,97(1H, d, J=8,4 Hz), 9,27(1H, s).

65

EM (FAB); m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 32: 5-nitro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

5 Se obtuvieron 289,5 mg del compuesto del título a partir de 308 mg de 2-amino-5-nitrofenol y 233 µl de 3-metilpentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,02(3H, s), 2,24(3H, s), 2,40(3H, s), 7,33(1H, d, J=8,8Hz), 7,79(1H, dd, J=2,4, 8,8Hz), 7,94(1H, d, J=2,4Hz).

10

EM (FAB); m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 33: 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

15 a) ácido 2,4-dimetoxifenilborónico

Se disolvieron 576 ml de 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno en 5,8 ml de tetrahidrofurano y se añadieron gota a gota 3 ml de solución de 1,6 mol/l de n-butilitio en hexano a -78 °C en atmósfera de argón. A continuación, se añadieron 1,1 ml de triisopropilborato, y después de agitar a -78 °C durante 40 minutos, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 40 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 610,2 mg del compuesto del título.

20

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 3,85(3H, s), 3,89(3H, s), 5,81(2H, s), 6,46(1H, s), 6,56(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,77(1H, d, J=8,4 Hz).

b) 1-(2,4-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

30 Se disolvieron 610,2 mg de ácido 2,4-dimetoxifenilborónico en 6 ml de cloruro de metileno, a la mezcla se le añadieron 387 mg de 3,5-dimetilpirazol, 730 mg de acetato de cobre (II) y 948 µl de piridina, y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron 60 ml de agua y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar 81,7 mg del compuesto del título.

35

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,07(3H, s), 2,29(3H, s), 3,77(3H, s), 3,85(3H, s), 5,94(1H, s), 6,52-6,54(2H, m), 7,22-7,24(1H, m).

40 EM (FAB); m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>

c) 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

45 Se disolvieron 118,4 mg de 1-(2,4-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol en 2,3 ml de cloruro de metileno, y se añadieron 1,7 ml de solución 1 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió la mezcla de reacción a 30 ml de agua, se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar 71,7 mg del compuesto del título.

50

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,29(3H, s), 2,33(3H, s), 6,01(1H, s), 6,37(1H, dd, J=2,8, 8,8Hz), 6,53(1H, d, J=2,8Hz), 7,03(1H, d, J=8,8Hz).

55 EM (ESI); m/z 205 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 34: 5-amino-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

60 Se obtuvieron 118,4 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de 5-nitro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol de manera análoga al ejemplo 31.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,97(3H, s), 2,23(3H, s), 2,24(3H, s), 3,70(2H, s), 6,22(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 6,40(1H, d, J=2,4Hz), 6,95(1H, d, J=8,4 Hz), 9,34(1H, s).

65 EM (FAB); m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>

EM (ESI); m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 35: 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxilato de metilo

Se obtuvieron 239,4 mg del compuesto del título a partir de 334 mg de 4-amino-3-hidroxibenceno carboxilato de metilo de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,31(3H, s), 2,45(3H, s), 3,92(3H, s), 6,08(1H, s), 7,26-7,29(1H, m), 7,60(1H, dd, J=1,6, 8,0Hz), 7,76(1H, d, J=1,6Hz).

EM (ESI); m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 36: 3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se obtuvieron 38,9 mg del compuesto del título a partir de 56,6 mg de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol de manera análoga al ejemplo 31.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,14(3H, s), 2,25(3H, s), 3,57(2H, s), 6,02(1H, s), 6,32-6,37(2H, m), 7,02(1H, t, J=8,0 Hz). EM (FAB); m/z 204 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 37: ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico

Se disolvieron 100 mg de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxilato de metilo en 1 ml de metanol, y se añadieron 1,6 ml de hidróxido de sodio 1 N a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 40,8 mg del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) ; δ (ppm) 2,16(3H, s), 2,24(3H, s), 6,04(1H, s), 7,30(1H, d, J=8,4 Hz), 7,59(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,64(1H, d, J=2,0Hz).

EM (ESI); m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 38: 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

Se disolvieron 36 mg de ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico en 0,4 ml de DMF, y 36 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, se añadieron 25 mg de 1-hidroxibenzotriazol, y 93 μl de dimetilamina (solución de THF 2,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de agua y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando una cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 11,4 mg del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,31(3H, s), 2,41(3H, s), 3,02(3H, s), 3,11(3H, s), 6,06(1H, s), 6,97(1H, d, J=8,0 Hz), 7,23(1H, d, J=8,0 Hz), 7,26(1H, s).

EM (ESI); m/z 259 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 39: 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida

Se obtuvieron 34,3 mg del compuesto del título a partir de 73,1 mg de ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico y 38 μl de amoníaco líquido, de manera análoga al ejemplo 38.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) ; δ (ppm) 2,16(3H, s), 2,24(3H, s), 6,04(1H, s), 7,29(1H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,50(1H, d, J=2,0Hz).

EM (ESI); m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 40: ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)bencenocarboxílico

a) 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)-bencenocarboxilato de metilo

Se obtuvieron 110,4 mg del compuesto del título a partir de 167 mg de 4-amino-3-hidroxibencenocarboxilato de

metilo y 116 µl de 3-metil-2,4-pentanodiona de manera análoga al ejemplo 2b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,00(3H, s), 2,26(3H, s), 2,36(3H, s), 3,92(3H, s), 7,23-7,26(1H, m), 7,58-7,60(1H, m), 7,49(1H, s), 10,53(1H, s).

5

EM (ESI); m/z 261 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

b) ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)bencenocarboxílico

10 Se obtuvieron 68,7 mg del compuesto del título a partir de 110 mg de 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-il)-bencenocarboxilato de metilo de manera análoga al ejemplo 37.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm) 1,99(3H, s), 2,09(3H, s), 2,20(3H, s), 7,28(1H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,59(1H, dd,  $J=2,0, 8,0$ Hz), 7,63(1H, d,  $J=2,0$ Hz).

15

EM (ESI); m/z 247 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 41: 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida

20 Se obtuvieron 33,3 mg del compuesto del título a partir de 65 mg de ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)bencenocarboxílico y 32 µl de amoníaco líquido de manera análoga al ejemplo 38.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm) 1,99(3H, s), 2,09(3H, s), 2,19(3H, s), 7,27(1H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,40(1H, dd,  $J=2,0, 8,0$ Hz), 7,57(1H, d,  $J=2,0$ Hz).

25

EM (ESI); m/z 246 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 42: 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida

30 a) 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzoato de metilo

Se obtuvieron 69,1 mg del compuesto del título a partir de 167 mg de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo y 114 µl de cloropentano-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 2b).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,32(3H, s), 2,42(3H, s), 3,93(3H, s), 7,24-7,26(1H, m), 7,60-7,66(1H, m), 7,77(1H, s).

b) ácido 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzoico

40 Se obtuvieron 39,2 mg del compuesto del título a partir de 69,1 mg de 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-hidroxibenzoato de metilo de manera análoga al ejemplo 37.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm) 2,15(3H, s), 2,24(3H, s), 7,32-7,35(1H, m), 7,59-7,66(2H, m).

45

EM (ESI); m/z 267 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

c) 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida

50 Se obtuvieron 12,3 mg del compuesto del título a partir de 37,9 mg de ácido 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzoico y 17 µl de amoníaco líquido de manera análoga al ejemplo 38.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  (ppm) 2,14(3H, s), 2,24(3H, s), 7,29-7,32(1H, m), 7,41-7,44(1H, m), 7,50(1H, s).

EM (ESI); m/z 266 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

55 Ejemplo 43: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

a) 2-aminobenceno-1,3-diol

60 Se disolvieron 465 mg de 2-nitroresorcinol en 9,3 ml de etanol, y se añadieron 230 mg de paladio/carbón al 10 %, y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se separara por filtración la materia insoluble, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 338,5 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 6,20-6,28(3H, m).

65

EM (ESI); m/z 126 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## b) bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-1,3-fenileno

Se disolvieron 100 mg de 2-aminobenceno-1,3-diol en 2 ml de diclorometano, y se añadieron 234  $\mu$ l de trietilamina y 320 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 20 ml de agua, y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 278,1 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,46(6H, s), 3,83(2H, s), 6,48(1H, t, J=8,1 Hz), 6,79(2H, d, J=8,3 Hz), 7,32(4H, d, J=8,1 Hz), 7,72(4H, d, J=8,3 Hz).

EM (ESI); m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>

## c) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

A 278 mg de bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-1,3-fenileno se le añadieron 0,64 ml de ácido clorhídrico 5 N, y a la mezcla se le añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 58 mg de nitrito de sodio en 0,4 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 289 mg de cloruro estannoso en 0,32 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se agitó durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron 1,3 ml de etanol y 66  $\mu$ l de acetilacetona, y se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua, y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1) para proporcionar 62,9 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,15(3H, s), 2,17(3H, s), 2,41(3H, s), 5,91(1H, s), 6,93-6,96(2H, m), 7,14(2H, d, J=8,0 Hz), 7,18-7,26(1H, m), 7,35(2H, d, J=8,0 Hz).

EM (ESI); m/z 359 (M+H)<sup>+</sup>

## d) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

A 62 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo se le añadió una solución en la que se disolvieron 97 mg de hidróxido de potasio en 1,5 ml de etanol y 1,5 ml de agua, y se calentó a reflujo durante horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 20 ml de agua, y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 20,8 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,15(3H, s), 2,16(3H, s), 5,98(1H, s), 6,45(2H, d, J=8,4 Hz), 7,00(1H, t, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 205 (M+H)<sup>+</sup>

## Ejemplo 44: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol

## a) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-5-metilfenilo

Se disolvieron 400 mg de 2-amino-5-metilfenol en 6,5 ml de diclorometano, y se añadieron 476  $\mu$ l de trietilamina y 619 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 60 ml de agua, y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 730,1 mg del compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,15(3H, s), 2,46(3H, s), 3,63(2H, s.a.), 6,61-6,63(1H, m), 6,67(1H, s), 6,82-6,85(1H, m), 6,33(2H, d, J=8,4 Hz), 7,78(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>

## b) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenilo

A 453 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-5-metilfenilo se le añadieron 1,6 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 146 mg de nitrito de sodio en 1 ml de agua, y se

agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C una solución en la que se disolvieron 736 mg de cloruro estannoso en 0,8 ml de ácido clorhídrico 5 N, y se agitó durante 1 hora. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se añadieron 3,2 ml de etanol y 167 µl de acetilacetona, y se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con 80 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 199,6 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,09(3H, s), 2,11(3H, s), 2,41(3H,s), 2,43(3H, s), 5,82(1H, s), 7,15-7,21(4H, m), 7,36-7,38(3H, m).

EM (ESI); m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>

c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol

A 199,6 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenilo se le añadió una solución en la que se disolvieron 314 mg de hidróxido de potasio en 4 ml de etanol y 4 ml de agua, y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo =4:1), y después de que se disolviera la fracción deseada en 1,4-dioxano, se liofilizó para proporcionar 66,2 mg del compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,29(3H, s), 2,33(3H,s), 2,37(3H,s), 6,01(1H, s), 6,70(1H, d, J=8,0 Hz), 6,90(1H, s), 7,07(1H, d, J=8,0 Hz), 9,64(1H, s.a.).

EM (ESI); m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 45: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenol

a) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-5-metoxifenilo

Se obtuvieron 220,1 mg del compuesto del título a partir de 176 mg de clorhidrato de 2-hidroxi-4-metoxianilina de manera análoga al ejemplo 44a).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,46(3H, s), 3,62(3H, s), 6,41(1H, s), 6,65-6,66(2H, m), 7,34(2H, d, J=8,8Hz), 7,79(2H, d, J=8,8Hz).

b) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenilo

Se obtuvieron 93,7 mg del compuesto del título a partir de 220 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-5-metoxifenilo de manera análoga al ejemplo 44b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,08(3H, s), 2,11(3H, s), 2,41(3H, s), 3,85(3H, s), 5,82(1H, s), 6,87(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 7,06(1H, d, J=2,4Hz), 7,17(2H, d, J=8,4 Hz), 7,20-7,24(1H, m), 7,39(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 373 (M+H)<sup>+</sup>

c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenol

Se obtuvieron 30,1 mg del compuesto del título a partir de 93 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenilo de manera análoga al ejemplo 44c).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,27(3H, s), 2,33(3H, s), 3,80(3H, s), 6,00(1H, s), 6,45(1H, dd, J=2,8, 8,4Hz), 6,61(1H, d, J=2,8Hz), 7,08(1H, d, J=8,4 Hz), 9,67(1H, s.a.).

EM (ESI); m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 46: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol

a) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-3-metilfenilo

Se obtuvieron 374,1 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de 2-amino-3-metilfenol de manera análoga al ejemplo 43b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,14(3H, s), 2,46(3H, s), 3,79(2H,s), 6,51(1H, t, J=8,0 Hz), 6,63(1H, d, J=8,0 Hz), 6,91(1H, d, J=8,0 Hz), 7,32(2H, d, J=8,4 Hz), 7,78(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>

b) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenilo

5 Se obtuvieron 269,9 mg del compuesto del título a partir de 374 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-3-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43c).

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,01(3H, s), 2,02(3H, s), 2,16(3H, s), 2,43(3H, s), 5,88(1H, s), 7,19-7,24(3H, m), 7,32(2H, d, J=5,2Hz), 7,51(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>

c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol

15 Se obtuvieron 79,2 mg del compuesto del título a partir de 269 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43d).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD); δ (ppm) 1,92(3H, s), 2,01(3H, s), 2,24(3H, s), 6,02(1H, s), 6,79(2H, d, J=7,6Hz), 7,18(1H, t, J=7,6Hz).

EM (ESI); m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 47: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-hidroximetilfenol

25 Se disolvieron 132 mg de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-il)-3-hidroxi-benceno-carboxilato de metilo en 2,6 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 58 mg de borohidruro de litio y se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar 12,4 mg del compuesto del título.

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,28(3H, s), 2,44(3H, s), 4,64(2H, s), 6,02(1H, s), 6,90(1H, d, J=8.0 Hz), 7,02(1H, s), 7,17(1H, d, J=8,0Hz).

35 EM (ESI); m/z 219 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 48: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilaminofenol

40 a) 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvieron 498 mg del compuesto del título a partir de 700 mg de 2-metoxi-4-nitroanilina de manera análoga al ejemplo 43c).

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,13(3H, s), 2,30(3H, s), 3,93(3H, s), 6,02(1H, s), 7,53(1H, d, J=8,4 Hz), 7,89(1H, d, J=2,0Hz), 7,95(1H, dd, J=2,0, 8,4Hz).

EM (ESI); m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>

50 b) 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxianilina

Se obtuvieron 417,6 mg del compuesto del título a partir de 495 mg de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 31.

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,06(3H, s), 2,28(3H, s), 3,72(3H, s), 3,81(2H, s.a.), 5,92(1H, s), 6,28-6,31(2H, m), 7,06(1H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 218 (M+H)<sup>+</sup>

60 c) 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-N-metil-anilina

Se disolvieron 200 mg de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxianilina en 6 ml de dimetilformamida, y se añadieron 160 μl de yoduro de metilo y 636 mg de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 50 ml de agua y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de

## ES 2 560 930 T3

etilo = 1:3) para proporcionar 48,7 mg del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,07(3H, s), 2,28(3H, s), 2,86(3H, s), 3,74(3H, s), 3,95(1H, s.a.), 5,92(1H, s), 6,17(1H, d,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 6,21(1H, dd,  $J=2,4, 8,4\text{Hz}$ ), 7,09(1H, d,  $J=8,4\text{Hz}$ ).

5 EM (ESI);  $m/z$  232 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

d) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilaminofenol

10 Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título a partir de 58,7 mg de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-N-metilanilina de manera análoga al ejemplo 33c).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,28(3H, s), 2,32(3H, s), 2,83(3H, d,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 5,98(1H, s), 6,13-6,16(1H, m), 6,31-6,32(1H, m), 6,99(1H, dd,  $J=1,2, 8,4\text{Hz}$ ).

15 EM (ESI);  $m/z$  218 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 49: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol

a) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-4-metilfenilo

20

Se obtuvieron 770,1 mg del compuesto del título a partir de 479 mg de clorhidrato de 2-amino-4-metilfenol de manera análoga al ejemplo 43b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,21(3H, s), 2,46(3H, s), 3,74(2H, s.a.), 6,39(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 6,53(1H, s), 6,62(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,32(2H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,77(2H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ).

25

EM (ESI);  $m/z$  278 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenilo

30

Se obtuvieron 137,3 mg del compuesto del título a partir de 400 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-4-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43c).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,10(3H, s), 2,12(3H, s), 2,35(3H, s), 2,41(3H, s), 5,82(1H, s), 7,13-7,15(3H, m), 7,20-7,22(1H, m), 7,33-7,36(2H, m), 7,42(2H, d,  $J=8,4\text{ Hz}$ ).

35

EM (ESI);  $m/z$  357 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol

40

Se obtuvieron 60,4 mg del compuesto del título a partir de 167 mg de metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43d).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,31(3H, s), 2,39(3H, s), 6,02(1H, s), 6,97-7,02(3H, m), 9,43(1H, s).

45

EM (ESI);  $m/z$  203 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Ejemplo 50: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometilfenol

a) 1-(2-metoxi-4-trifluorometilfenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol

50

Se obtuvieron 95,5 mg del compuesto del título a partir de 191 mg de 2-metoxi-4-trifluorometilanilina de manera análoga al ejemplo 43c).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,05(3H,s), 2,30(3H, s), 3,86(3H, s), 5,99(1H,s), 7,22(1H,s), 7,31(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,46(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ).

55

EM (ESI);  $m/z$  271 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

b) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometilfenol

60

Se obtuvieron 25,7 mg del compuesto del título a partir de 95,5 mg de 1-(2-metoxi-4-trifluorometilfenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol de manera análoga al ejemplo 33c).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,31(3H, s), 2,45(3H, s), 6,08(1H,s), 7,15-7,18(1H, m), 7,30-7,35(2H, m), 10,64(1H,s).

65

EM (ESI); m/z 257 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 51: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol

5 a) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-6-metilfenilo

Se obtuvieron 159,9 mg del compuesto del título a partir de 200 mg de clorhidrato de 6-amino-o-cresol de manera análoga al ejemplo 43b).

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,06(3H, s), 2,48(3H, s), 3,96(2H, s), 6,53-6,55(1H, m), 6,59-6,61(1H, m), 6,93(1H, t, J=7,6Hz), 7,37(2H, d, J=8,0 Hz), 7,90(2H, d, J=8,0 Hz).

EM (ESI); m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>

15 b) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenilo

Se obtuvieron 48,8 mg del compuesto del título a partir de 159,5 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-6-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43c).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,09(3H, s), 2,10(3H, s), 2,43(3H, s), 2,49(3H, s), 5,67(1H, s), 7,13-7,32(5H, m), 7,48(2H, d, J=8,0 Hz).

EM (ESI); m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>

25 c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol

Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título a partir de 48,5 mg de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenilo de manera análoga al ejemplo 43d).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2,30(3H, s), 2,31(3H, s), 2,38(3H, s), 6,03(1H, s), 6,81(1H, t, J=8,0 Hz), 7,03-7,09(2H, m), 9,79(1H, s).

EM (ESI); m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>

35 Ejemplo 52: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenol

a) metanosulfonato de 4-cloro-5-etil-2-nitrofenilo

40 Se disolvieron 150 mg de 4-cloro-5-etil-2-nitrofenol en 1,5 ml de diclorometano, y se añadieron 156 µl de trietilamina y 69 µl de cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Después de que se secase la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 200,7 mg del compuesto del título.

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,28(3H, t, J=7,6Hz), 2,83(2H, q, J=7,6Hz), 3,37(3H, s), 7,42(1H, s), 8,09(1H, s).

b) metanosulfonato de 2-amino-5-etilfenilo

50 Se disolvieron 200 mg de metanosulfonato de 4-cloro-5-etil-2-nitrofenilo en 4 ml de etanol, y se añadieron 200 mg de paladio/carbón al 10 % y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se separara por filtración la materia insoluble, se separó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 74,9 mg del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD); δ (ppm) 1,26(3H, t, J=7,6Hz), 2,73(2H, q, J=7,6Hz), 3,47(3H, s), 7,28-7,46(3H, m).

55 EM (ESI); m/z 216 (M+H)<sup>+</sup>

b) metanosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenilo

60 Se obtuvieron 28,1 mg del compuesto del título a partir de 74,5 mg de metanosulfonato de 2-amino-5-etilfenilo de manera análoga al ejemplo 43c).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,28(3H, t, J=7,6Hz), 2,17(3H, s), 2,26(3H, s), 2,65(3H, s), 2,73(2H, q, J=7,6Hz), 6,00(1H, s), 7,24-7,26(1H, m), 7,33-7,37(2H, m).

65 EM (ESI); m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>

## c) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenol

Se disolvieron 28 mg de metanosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenilo en 0,1 ml de metanol, y se añadieron 0,07 ml de ácido clorhídrico 5 N y se calentó a reflujo durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 15 ml de agua y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. Después de que se secara la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 7,4 mg del compuesto del título.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,24(3H, t,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 2,29(3H, s), 2,38(3H, s), 2,63(2H, q,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 6,02(1H, s), 6,73-6,75(1H, m), 6,94(1H, s), 7,10(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 9,67(1H, s).

EM (ESI);  $m/z$  217 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## 15 Ejemplo 53: 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

## a) 1-(2-benziloxifenil)-4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol

20 Se añadieron 500 mg de clorhidrato de 2-benziloxifenilhidrazina y 251 mg de 3-fluoropentano-2,4-diona a 12 ml de etanol, y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se concentró la solución de reacción a presión reducida como está y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 a 5:1) para proporcionar 417 mg del compuesto del título.

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,07(3H, s), 2,30(3H, s), 5,04(2H, s), 7,03-7,07(2H, m), 7,24-7,37(7H, m).

EM (ESI);  $m/z$  297 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

30 Se disolvieron 416 mg de 1-(2-benziloxifenil)-4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol en 16 ml de metanol, y se añadieron 42,6 mg de paladio/carbón al 10 % y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante todo un día y una noche. Después de que se separara por filtración la materia insoluble, se separó por destilación el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo resultante usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 290 mg del compuesto del título.

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,28(3H, s), 2,33(3H, s), 6,90(1H, t,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,06(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,15(1H, d,  $J=8,0\text{ Hz}$ ), 7,19(1H, t,  $J=8,0\text{ Hz}$ ).

EM (ESI);  $m/z$  207 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## 40 Ejemplo 54: 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

## a) 4-metil-bencenosulfonato de 5-bromo-2-hidrazinilfenol

45 A una suspensión de 2-amino-5-bromofenol (1,0 g) en etanol (7,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico conc. (1,5 ml) gota a gota a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . A esta solución, se le añadió nitrito de terc-butilo (636 mg) a la misma temperatura. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 h para formar la solución de sal de diazonio. En un matraz de fondo redondo separado se añadieron cloruro estannoso dihidratado (2,49 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (1,08 g) y EtOH (15 ml) y se agitó a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 min. Se añadió gota a gota la solución de sal de diazonio preparada anteriormente a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a esta solución. Se agitó la mezcla de reacción a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h, y a continuación se añadió éter metil-terc-butílico (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se filtró el precipitado resultante para dar el compuesto del título (0,9 g).

## 55 b) 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

60 Se añadieron 4-metil-bencenosulfonato de 5-bromo-2-hidrazinilfenol (0,9 g) y acetilacetona (0,8 g) a etanol (25 ml) a reflujo durante 1 h. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml x 2). Se secó la capa orgánica sobre anhidro  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo resultante sobre columna en gel de sílice eluida con hexano/acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,40(3H, s), 6,05(1H, s), 7,01-7,08(2H, m), 7,26(1H, s).

65 EM (ESI);  $m/z$  267 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 55: 5-bromo-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se prepararon 558 mg del compuesto del título de forma similar al Ejemplo 54b) usando 4-metil-bencenosulfonato de 5-bromo-2-hidrazinilfenol (0,9 g), que se preparó de forma similar al Ejemplo 54a), y 3-cloro-pentano-2,4-diona (1,07 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,30(3H, s), 2,38(3H, s), 7,02-7,08(2H, m), 7,27(1H, d,  $J=2,0\text{Hz}$ ), 9,62(1H, s).

EM (ESI);  $m/z$  303 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 56: 5-bromo-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

Se prepararon 320 mg del compuesto del título de forma similar al Ejemplo 54b) usando 4-metil-bencenosulfonato de 5-bromo-2-hidrazinilfenol (0,9g), que se preparó de forma similar al Ejemplo 54a), y 3-metil-pentano-2,4-diona (0,9 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,98(3H, s), 2,24(3H, s), 2,31(3H, s), 7,00-7,06(2H, m), 7,25(1H, d,  $J=1,6\text{ Hz}$ ), 10,34(1H, s). EM (ESI);  $m/z$  281 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Ejemplo 57: acetato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

a) diacetato de 4-nitro-1,3-fenileno

A una solución de 4-nitrobenceno-1,3-diol (5,0 g) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió piridina (5,35 g), 4-dimetilaminopiridina (0,39 g) y anhídrido acético (8,12 g) sucesivamente con enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se lavó la mezcla de reacción con agua (50 ml), ácido clorhídrico 1 N (100 ml), solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,4 g).

RMN de  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 2,33(3H, s), 2,37(3H, s), 7,09(1H, d,  $J=2,4\text{ Hz}$ ), 7,18(1H, dd,  $J=2,4, 9,2\text{ Hz}$ ), 8,16(1H, d,  $J=9,2\text{ Hz}$ ).

b) acetato de 3-hidroxi-4-nitrofenilo

A una solución de diacetato de 4-nitro-1,3-fenileno (1,0 g) en diclorometano (25 ml) se le añadió cloruro de aluminio (2,23 g) con enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 2). Se lavó la capa orgánica combinada con ácido clorhídrico 1 N (25 ml) y salmuera saturada (25 ml) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (20:1) para dar el compuesto del título (610 mg). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,32(3H, s), 6,77(1H, dd,  $J=2,4\text{ Hz}$ ,  $J=9,2\text{ Hz}$ ), 6,95(1H, d,  $J=2,4\text{ Hz}$ ), 8,14(1H, d,  $J=9,2\text{ Hz}$ ), 10,70(1H, s).

EM (ESI);  $m/z$  196 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

c) acetato de 4-amino-3-hidroxifenilo

A una solución de acetato de 3-hidroxi-4-nitrofenilo (3,0 g) en acetato de etilo (50 ml), se le añadieron 300 mg de carbón/paladio (10 %) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante en atmósfera de hidrógeno durante 10 h a temperatura ambiente. Se separó por filtración el material insoluble y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por la cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título (2,48 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 2,17(3H, s), 4,45(2H, s.a.), 6,28(1H, dd,  $J=2,4, 8,4\text{Hz}$ ), 6,40(1H, d,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 6,53(1H, d,  $J=8,4\text{ Hz}$ ), 9,26(1H, s.a.).

EM (ESI);  $m/z$  167 ( $\text{M}^+$ )

d) acetato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

Se prepararon 330 mg del compuesto del título de forma similar al ejemplo 54b) usando acetato-4-metil-bencenosulfonato de 4-hidrazinil-3-hidroxifenilo (0,9 g), que se preparó a partir de acetato de 4-amino-3-hidroxifenilo (1,0 g) de forma similar al ejemplo 54a), y acetilacetona (0,9 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,29(3H, s), 2,30(3H, s), 2,41(3H, s), 6,04(1H, s), 6,68(1H, dd,  $J=2,4, 8,8\text{Hz}$ ), 6,85(1H,

d, J=2,4Hz), 7,19(1H, d, J=8,8 Hz), 10,14(1H, s.a.).

EM (ESI); m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>

5 Ejemplo 58: acetato de 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

Se prepararon 30 mg del compuesto del título de forma similar al ejemplo 54b) usando acetato-4-metilbencenosulfonato de 4-hidrazinil-3-hidroxifenilo (0,9 g), que se preparó a partir de acetato de 4-amino-3-hidroxifenilo (1,0 g) de forma similar al ejemplo 54a), y 3-cloropentano-2,4-diona (1,2 g).

10

RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,30(3H, s), 2,31(3H, s), 2,39(3H, s), 6,70(1H, dd, J=2,8, 8,8Hz), 6,86(1H, d, J=2,8Hz), 7,17(1H, d, J=8,8 Hz), 9,50(1H, s).

EM (ESI); m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>

15

Ejemplo 59: acetato de 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo

Se prepararon 230 mg del compuesto del título de forma similar al ejemplo 54b) usando acetato-4-metilbencenosulfonato de 4-hidrazinil-3-hidroxifenilo (0,6 g), que se preparó a partir de acetato de 4-amino-3-hidroxifenilo (1,0 g) de forma similar al ejemplo 54a), y 3-metilpentano-2,4-diona (1,0 g).

20

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,99(3H, s), 2,24(3H, s), 2,30(3H, s), 2,32(3H, s), 6,66(1H, dd, J=2,8, 8,4Hz), 6,83(1H, d, J=2,8Hz), 7,17(1H, d, J=8,4 Hz), 10,22(1H, s.a.).

EM (ESI); m/z 261 (M+H)<sup>+</sup>

25

Ejemplo 60: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenol

a) 1,4-dimetoxi-2-metil-5-nitrobenceno

30

Se disolvió 2,5-dimetoxitolueno (6,0 g) en ácido acético (20 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico fumante (d=1,50, 4,32 g) en ácido acético (10 ml) a 40 °C durante un periodo de 5 min. Se agitó la mezcla a 40 °C durante 30 min. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, que se agitó durante otros 30 min. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con agua fría (300 ml). Se filtró el precipitado resultante se lavó con agua fría (100 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,5 g).

35

RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 2,28(3H, s), 3,84(3H, s), 3,92(3H, s), 6,90(1H, s), 7,40(1H, s).

EM (ESI); m/z 198 (M+H)<sup>+</sup>

40

b) 4-metoxi-5-metil-2-nitrofenol

Se enfrió una solución de 1,4-dimetoxi-2-metil-5-nitrobenceno (6,0 g) en cloruro de metileno (30 ml) hasta -20 °C, y se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (30 ml) a -20 °C a la misma. A continuación se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A la solución de reacción, a continuación, se le añadió solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (100 ml), salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título (4,25 g).

50

RMN de <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 2,26(3H, s), 3,84(3H, s), 6,94(1H, s), 7,39(1H, s), 10,46(1H, s).

EM (ESI); m/z 182 (M-H)<sup>-</sup>

55

c) 4-metilbencenosulfonato de 4-metoxi-5-metil-2-nitrofenilo

A una solución de 4-metoxi-5-metil-2-nitrofenol (8,0 g) en cloruro de metileno (80 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (9,15 g) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A esta mezcla se le añadió trietilamina (4,86 g) y se agitó durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua (150 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (100 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del título (12,0 g). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,26(3H, s), 2,46(3H, s), 3,87(3H, s), 7,19(1H, s), 7,33(1H, s), 7,34(2H, d, J=8,4 Hz), 7,77(2H, d, J=8,4 Hz).

65

EM (ESI); m/z 336 (M-H)<sup>-</sup>

d) 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-4-metoxi-5-metilfenilo

5 Se prepararon 3,2 g del compuesto del título de forma similar al ejemplo 57c) usando 4-metilbencenosulfonato de 4-metoxi-5-metil-nitrofenilo (4,0 g).

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,91(3H, s), 2,41(3H, s), 3,64(3H, s), 4,73(2H, s.a.), 6,25(1H, s), 6,64(1H, s), 7,43(2H, d, J=8,4 Hz), 7,79(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 308 (M+H)<sup>+</sup>

e) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenilo

15 Se prepararon 400 mg del compuesto del título de formas similares a los ejemplos 54a) y 54b) usando 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-metoxi-5-metilfenilo (1,0 g).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,10(6H, s), 2,25(3H, s), 2,41(3H, s), 3,79(3H, s), 5,80(1H, s), 6,71(1H, s), 7,15(2H, d, J=8,4 Hz), 7,27(1H, s), 7,35(2H, d, J=8,4 Hz).

EM (ESI); m/z 387 (M+H)<sup>+</sup>

f) 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenol

25 Se prepararon 70 mg del compuesto del título de forma similar al ejemplo 29 usando 4-metilbencenosulfonato de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenilo (200 mg).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,21(3H, s), 2,29(3H, s), 2,39(3H, s), 3,78(3H, s), 6,02(1H, s), 6,67(1H, s), 6,89(1H, s), 8,87(1H, s).

EM (ESI); m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 61: 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol

35 a) 2-amino-4-cloro-5-metilfenol

40 A una solución de 4-cloro-5-metil-2-nitrofenol (5,0 g) en metanol (100 ml) a 0 °C se le añadió cinc en polvo (8,71 g), que se activó por ácido clorhídrico con antelación, y una solución de cloruro de amonio (7,1 g) en agua (20 ml). Se agitó la suspensión durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se separó por filtración el material insoluble a través de celite, y se lavó la torta de celite con acetato de etilo (100 ml). Se combinaron el filtrado y los lavados y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (3:2) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g).

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,10(3H, s), 4,57(2H, s.a.), 6,54(1H, s), 6,58(1H, s), 9,11(1H, s).

EM (ESI); m/z 157 (M)<sup>+</sup>

b) 4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol

50 Se prepararon 120 mg del compuesto del título de formas similares a los ejemplos 54a) y 54b) usando 2-amino-cloro-5-metilfenol (1,0 g).

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,29(3H, s), 2,34(3H, s), 2,41(3H, s), 6,03(1H, s), 6,96(1H, s), 7,19(1H, s), 9,88(1H, s).

EM (ESI); m/z 237 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 62: 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

60 Se prepararon 630 mg del compuesto del título de formas similares a los ejemplos 54a) y 54b) usando 2-amino-dimetilfenol (1,0 g).

65 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2,21(3H, s), 2,24(3H, s), 2,29(3H, s), 2,38(3H, s), 6,00(1H, s), 6,88(1H, s), 6,94(1H, s), 9,28(1H, s).

EM (ESI); m/z 217(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 63: 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,3-diol

5 Se aislaron 200 mg del compuesto del título durante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice en el ejemplo 58 como subproducto.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) : δ (ppm) 2,07(3H, s), 2,20(3H, s), 6,36(1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 6,42(1H, d, J=2,4Hz), 6,98(1H, d, J=8,4 Hz).

10 EM (ESI); m/z 239(M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo de prueba 1: Medida de la actividad antifúngica

15 La medida de la actividad antifúngica se llevó a cabo por el siguiente procedimiento. Se disolvieron los compuestos para su evaluación en dimetilsulfóxido (DMSO) y se usaron. Como medio de la prueba, se usó medio RPMI1640 que contenía ácido 3-morfolinopropanosulfónico (MOPS) 0,165 M. Como cepa de prueba, se usó *T. mentagrophytes* ATCC18748 o *T. rubrum* ATCC10218. Se distribuyeron 100 µl de la cepa de prueba a una concentración de 1x10<sup>4</sup> conidios/ml, se mezcló con los compuestos para su evaluación en una placa de área media de 96 pocillos de modo que la concentración de DMSO se volvió un 1 %, y se cultivó a una temperatura de cultivo de 28 °C durante 3 días (para *T. mentagrophytes*) o durante 4 días (para *T. rubrum*). A continuación, se añadieron 5 µl de Cell Counting Kit8 (WST8) y se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm como fondo. Posteriormente, se incubó a 28 °C durante 20 5 horas (para *T. mentagrophytes*) o durante la noche (para *T. rubrum*), y de nuevo, se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm, y a continuación se calcularon los porcentajes de inhibición del crecimiento usando las diferencias con el fondo, y la concentración de inhibición del crecimiento al 80 % se consideró como MIC (g/ml).

25

[Tabla 1]

Ejemplo N.º	MIC (T. mentagrophytes)	MIC (T. rubrum)	Ejemplo N.º	MIC (T. mentagrophytes)	MIC (T. rubrum)
1	B	B	35	C	C
5	C	D	36	E	D
6	C	E	37	B	B
7	C	E	38	C	B
8	C	E	39	C	C
9	A	A	40	E	D
10	D	E	41	D	D
11	C	D	42	C	D
12	C	E	43	E	D
13	A	B	44	A	A
14	B	B	45	A	A
15	C	C	46	E	D
16	C	E	47	B	B
17	A	A	48	B	B
18	B	B	49	E	D
19	C	C	50	B	B
20	C	D	51	E	D
21	A	B	52	A	A
22	C	D	53	B	B
23	C	D	54	A	A
24	A	C	55	A	A
25	a	B	56	A	A
26	A	A	57	B	B
28	B	C	58	B	A
30	A	A	59	B	B
31	B	B	61	0	G
32	B	B	63	A	A
33	B	A	Clorhidrato de amorolfina	A	A
34	B	B	Clorhidrato de terbinafina	A	A

MIC (T. mentagrophytes)  
 A ≤ 1 µg/ml  
 B 2 – 8 µg/ml  
 C 16 – 32 µg/ml  
 D Inhibición de un 50 % o más a menos de un 80 % a 32 µg/ml  
 E Inhibición de menos de un 50 % a 32 µg/ml

MIC (T. rubrum)  
 A ≤ 2 µg/ml  
 B 4 – 16 µg/ml  
 C 16 – 32 µg/ml  
 D > 32 – 64 µg/ml  
 E > 64 µg/ml

Ejemplo de prueba 2: Prueba de permeabilidad ungueal

5 Cada uno de los compuestos de ejemplo y compuestos comparativos (clorhidrato de amorolfina, clorhidrato de terbinafina y ciclopirox) se disolvió en una solución de acetato de etilo:propilenglicol (1:1) o dimetilsulfóxido a una concentración de 10 mg/ml. Se añadieron 2 µl de cada una de las soluciones a un corte de pezuña bovina (grosor de aproximadamente 100 µm) dispuesto en una agarosa de bajo punto de fusión. Después de la incubación a 28 °C durante 5 días, se recogieron las agarosas, se añadió agua destilada a las mismas, y se calentaron y se disolvieron las mezclas. Se determinaron las concentraciones de los compuestos en las soluciones usando un aparato de cromatografía de líquidos de alto rendimiento/espectrometría de masas para obtener las cantidades de los agentes permeados a través de la uña y para calcular las permeabilidades de los respectivos agentes.

10 Como resultado, se descubrió que los compuestos de ejemplo muestran permeabilidades ungueales mucho mayores en comparación con clorhidrato de amorolfina, y clorhidrato de terbinafina.

15 [Tabla 2]

Ejemplo N.º	Permeabilidad ungueal	Ejemplo N.º	Permeabilidad ungueal
1	B	32	C
2	B	33	B
3	B	34	B
4	D	35	C
5	C	36	A
6	D	37	B
7	C	38	B
8	A	39	A
9	C	40	C
10	C	41	B
11	C	42	C
12	C	43	C
13	C	44	B
14	C	45	B
15	C	46	B
16	C	47	A
17	C	48	B
18	C	49	C
19	C	50	D
20	C	51	C
21	D	52	C
22	C	53	C
23	C	54	C
24	D	55	D
25	B	56	D
26	C	60	C
27	B	61	C
28	C	62	C
29	B	63	C
30	D	Clorhidrato de amorolfina	E
31	A	Clorhidrato de terbinafina	E

Permeabilidad ungueal  
 A 35-60 %  
 B 10—menos de un 35 %  
 G 1—menos de un 10 %  
 D 0,1—menos de un 1 %  
 E <0,1 %

20 Aplicabilidad industrial

Como se indica anteriormente, ha existido una gran demanda de desarrollo de un agente tópico para tiña ungueal que no solo tenga una actividad anti-Trichophyton sino también una permeabilidad ungueal alta. Los presentes inventores han proporcionado exitosamente un agente antifúngico para tiña que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo como ingrediente activo que tiene un actividad anti-Trichophyton fuerte y una permeabilidad ungueal alta. Además, el agente de la presente invención se pueden usar como agente tópico y al usar el agente tópico de la presente invención, se pueden superar las interacciones farmacológicas,

25

trastornos hepáticos y efectos secundarios de la administración prolongada del agente antifúngico oral aprobado. La presente invención ofrece opciones de tratamiento para los pacientes infectados con Trichophyton que han de evitar la administración oral.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o trifluorometilo;

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-6})$  o  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ );

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , amino, trifluorometilo o  $-\text{OR}$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ );

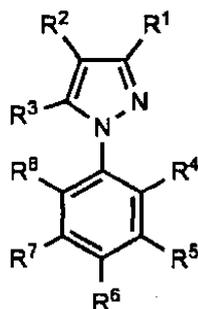
$R^4$  representa un grupo hidroxilo;

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo o halógeno;

$R^6$  representa un alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, halógeno, amino,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , nitro, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COOR}$ , o  $-\text{OR}^a$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R^a$  y  $R^b$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o acilo  $C_{1-6}$ );

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{OR}$  (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ), o halógeno; y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo, amino o nitro, con la condición de que cuando  $R^1$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  no es un átomo de hidrógeno, y se excluye el compuesto en el que  $R^1$  es terc-butilo,  $R^3$  es amino,  $R^4$  es un grupo hidroxilo y  $R^6$  es metilo,

[Fórmula química 6]



( I )

o seleccionado de uno de los siguientes:

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol

2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol

4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol

3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol

5 2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

10 1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo

2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

15 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol

ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico

20 3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol

25 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol

30 2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

o una sal de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

35 en el que:

R<sup>1</sup> representa un anillo alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo;

40 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>), o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

45 en el que:

R<sup>1</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, o una sal del mismo.

50 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que:

55 R<sup>1</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno;

R<sup>3</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>;

60 R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

65 R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o acilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro,

o una sal de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que:

R<sup>1</sup> representa un metilo;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, metilo o halógeno;

R<sup>3</sup> representa un metilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> representa un alquilo C<sub>1-3</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>); R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno; y R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-fluorofenol

2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-bistrifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)fenol

4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-cloro-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(3,5-dietil-1H-pirazol-1-il)fenol

3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diol

2-(4-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

5-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

4-fluoro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol

1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo

2-(4-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol

	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorofenol
	5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
5	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-nitrofenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrofenol
10	ácido 3-(1-(2-hidroxifenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propiónico
	5-cloro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	5-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
15	5-nitro-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol
20	5-amino-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxilato de metilo
	3-amino-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
25	ácido 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibencenocarboxílico
	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida
30	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida
	ácido 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)bencenocarboxílico
	3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)benzamida
35	4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxibenzamida
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benceno-1,3-diol
40	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metoxifenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenol
45	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-hidroximetilfenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilaminofenol
50	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metilfenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-trifluorometilfenol
	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilfenol
55	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-etilfenol
	2-(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
60	5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	5-bromo-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
	5-bromo-2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenol
65	acetato de 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

acetato de 4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxifenilo

acetato de 3-hidroxi-4-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo

5 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-metoxi-5-metilfenol

4-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-metilfenol

10 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4,5-dimetilfenol o

4-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-benceno-1,3-diol

o una sal de los mismos.

15 7. Un agente antifúngico para tiña que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), en la que:

R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo;

20 R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>),

R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, trifluorometilo o -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>);

25 R<sup>12</sup> representa un grupo hidroxilo;

R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o halógeno;

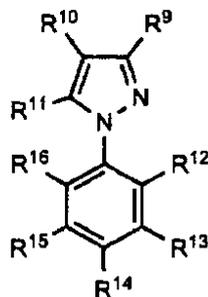
30 R<sup>14</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, halógeno, amino, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, nitro, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COO(alquilo C<sub>1-6</sub>), -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR, o -OR<sup>a</sup> (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo C<sub>1-6</sub>);

35 R<sup>15</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR (R representa un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>) o halógeno; y

R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo, amino o nitro,

40 o una sal de los mismos.

[Fórmula química 7]



( I I )

45 8. Un agente anti-tiña ungueal que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 6 o 7 o una sal del mismo.

9. El agente antifúngico para tiña de acuerdo con la reivindicación 7, que es un agente tópico.

50 10. Un agente anti-tiña ungueal de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que es un agente tópico.