

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 386**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/EP2013/067809**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13758796 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2890682**

54 Título: **Procedimiento de descarboxilación de derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico**

30 Prioridad:

**30.08.2012 EP 12356019**

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

**02.11.2016**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein, DE y  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;  
VORS, JEAN-PIERRE;  
LEROUX, FRÉDÉRIC R. y  
GIORNAL, FLORENCE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 588 386 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de descarboxilación de derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico

La presente invención concierne a la descarboxilación de derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico para la síntesis de derivados de 3,5-bis(haloalquil)-pirazol.

5 Los derivados de 3,5-bis(haloalquil)-pirazol son componentes básicos importantes para la preparación de productos químicos para la protección de cultivos, como los que se desvelan en los documentos WO 2007/014290, WO 2008/013925, WO 2008/013622, WO 2008/091594, WO 2008/091580, WO 2009/055514, WO 2009/094407, WO 2009/094445, WO 2009/132785, WO 2010/037479, WO 2010/065579, WO 2010/066353, WO 2010/123791, WO 2010/149275, WO 2011/051243, WO 2011/085170, WO 2011/076699.

10 Las reacciones de descarboxilación de pirazoles de ácido 4-carboxílico que portan un sustituyente haloalquilo están escasamente desarrolladas: únicamente pueden encontrarse dos referencias en la bibliografía. De hecho, los productos resultantes son generalmente muy volátiles, y por tanto muy difíciles de aislar.

15 Se transforma ácido 5-metil-1-fenil-3-(trifluorometil)-1*H* pirazol-4-carboxílico en 5-metil-1-fenil-3-trifluorometil pirazol por reacción con polvo de cobre en quinolina (K. Tanaka y col., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 2631-2632), pero el rendimiento meramente alcanza el 32 %.

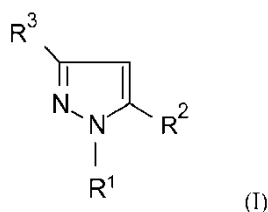
Maggio y col. describen la descarboxilación de ácido 5-amino-1-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (Eur. J. Med. Chem., 2008, 2386-2394) mediante su calentamiento puro a su punto de fusión durante una hora con un bajo rendimiento del 30 %.

20 No se describe ningún procedimiento para la descarboxilación de un pirazol de ácido 4-carboxílico que porta más de un sustituyente haloalquilo.

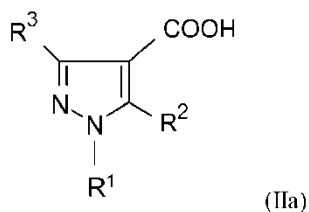
25 Guillou y col. describen una protodescarboxilación catalizada por cobre en pirazoles (Tetrahedron 2010, 66, 2654-2663) usando Cu<sub>2</sub>O en presencia de 1,10-fenantrolina y carbonato de cesio. La reacción se realiza en DMF y en condiciones duras (irradiación de microondas durante 2 h a 200 °C). Se describen reacciones de protodescarboxilación catalizadas por metal por Goossen y col. (Synthesis, 2012, 184-193) usando catalizadores de cobre y plata. Estas reacciones se realizan en ácidos carboxílicos aromáticos y heteroaromáticos, sin embargo esta reacción no se muestra para los sustratos que tienen bis(haloalquil)-sustituyentes. Los sustituyentes de bis(haloalquilo) en ácidos carboxílicos heteroaromáticos son conocidos por efectuar reacciones de descarboxilación de una manera negativa (por ejemplo muy bajo o ningún rendimiento).

30 La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento eficaz para la descarboxilación de derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico evitando las desventajas de los procedimientos descritos anteriormente.

Sorprendentemente, pueden prepararse derivados de 3,5-bis(haloalquil)-pirazol de la fórmula general (I)



haciendo reaccionar derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico de la fórmula general (IIa)



35 con un compuesto de cobre y una base a temperatura elevada en la que

40 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COO-alquilo (C<sub>1-12</sub>), y X es independientemente en cada caso F, Cl, Br, I;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Pueden prepararse pirazoles de acuerdo con fórmula (I) con muy buen rendimiento y pureza, por lo que los procedimientos de acuerdo con la invención superan las desventajas de los procedimientos descritos en el estado de la técnica.

5 Una realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar pirazoles de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>COO-alquilo (C<sub>1-12</sub>), y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl.

10 Una especialmente realización preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar pirazoles de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COO-alquilo (C<sub>1-12</sub>), y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl.

15 Se prefiere aún más una realización de la presente invención que se refiere a un procedimiento para preparar pirazoles de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

20 Se prefiere aún más una realización de la presente invención que se refiere a un procedimiento para preparar pirazoles de fórmula (I), en la que

R<sup>2</sup> es CF<sub>2</sub>H.

#### Definiciones generales

25 En el contexto de la presente invención, el término "halógenos" (Hal), a menos que se defina de una manera diferente, comprende aquellos elementos que se seleccionan entre el grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, más preferentemente flúor y cloro.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

30 Haloalquilo: grupos alquilo ramificados o de cadena lineal que tienen de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (según se ha especificado anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar reemplazados por átomos de halógeno según se ha especificado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitación) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-Cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-Cloro-2-fluoroetilo, 2-Cloro,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también se aplica a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo haloalquilaminoalquilo, etc., a menos que se defina en alguna otra parte. Se da preferencia a grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

40 Los grupos alquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo saturado, lineales ramificados o cíclicos. La definición alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo.

45 Los grupos alqueno en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación individual (doble enlace). La definición alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alqueno. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metilenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-

enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo o penta-1,3-dienilo.

Los grupos alquinilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo lienales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (triple enlace). La definición alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquinilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de etinilo (acetilenilo); prop-1-inilo y prop-2-inilo.

Cicloalquilo: grupos hidrocarbilo saturados, monocíclicos que tienen de 3 a 8 y preferentemente de 3 a 6 miembros de anillo de carbono, por ejemplo (pero sin limitación) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina en alguna otra parte.

Los grupos arilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados O, N, P y S. La definición arilo C<sub>6-18</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tiene de 5 a 18 átomos de estructura, donde los átomos de carbono pueden intercambiarse por heteroátomos. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

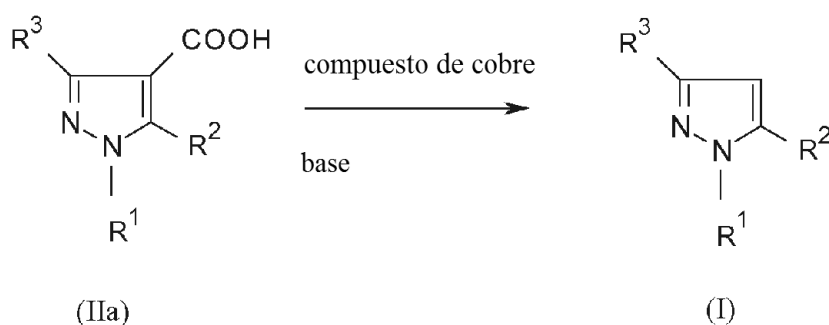
Los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos alquilo que están sustituidos con grupos arilo, pueden tener una cadena de alquileo C<sub>1-8</sub> y pueden tener, en la estructura de arilo, uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición grupo aralquilo C<sub>7-19</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en la estructura y la cadena de alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos arilo que están sustituidos con grupos alquilo, pueden tener una cadena de alquileo C<sub>1-8</sub> y pueden tener, en la estructura de arilo, uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición grupo alquilarilo C<sub>7-19</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en la estructura y cadena de alquileo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

El término intermedio usado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que aparecen en los procesos de acuerdo con la invención y se preparan durante un proceso químico adicional y se consumen o usan en el mismo para convertirse en otra sustancia. Los intermedios pueden aislarse frecuentemente y almacenarse de modo intermedio o se usan sin aislamiento previo en la siguiente etapa de reacción. El término "intermedio" también incluye los intermedios generalmente inestables y de corta vida que aparecen transitoriamente en reacciones multietapa (reacciones por etapas) y a los que puede asignarse un mínimo local en el perfil de energía de la reacción.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquiera de las diferentes formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero se fuera adecuado también de tautómeros. Los isómeros E y los Z se desvelan y reivindican, puesto que son los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquiera de las mezclas de estos isómeros y también las formas tautoméricas posibles.

Descripción del procedimiento



Esquema 1: Síntesis de derivados de 3,5-bis(haloalquil)-pirazol a partir de derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico

La etapa de descarboxilación se realiza en presencia de un compuesto de cobre, una base, opcionalmente agua y opcionalmente un disolvente.

- 5 El compuesto de cobre se selecciona entre Cu, Cu<sub>2</sub>O, CuO, CuCl, CuI; se prefieren Cu y Cu<sub>2</sub>O.

La cantidad de compuesto de cobre pueden variar dentro de un gran intervalo; preferentemente está dentro de 0,01 y 1 equivalentes por 1 equivalente de ácido pirazólico; más preferentemente entre 0,05 y 0,5 equivalentes; lo más preferentemente son 0,05 equivalentes.

- 10 La base usada para el procedimiento de acuerdo con la invención es una base orgánica o inorgánica. Un solo compuesto o una mezcla de compuestos diferentes puede usarse como base. La base inorgánica se selecciona entre un grupo que comprende carbonato de cesio y carbonato potásico. La base orgánica se selecciona entre un grupo que comprende quinolina, piridinas, alquilpiridinas, fenantrolina, N-metilmorfolina, NMP, DMF, dimetilacetamida. Se da preferencia al uso de bases orgánicas. También se da preferencia al uso de una mezcla de bases. Se prefiere especialmente una mezcla de bases orgánicas.

- 15 Las mezclas de bases orgánicas son por ejemplo mezclas binarias, mixtures ternarias y mixtures cuaternarias. Son mezclas ternarias, por ejemplo, 1,10-fenantrolina, NMP y quinolina; 1,10-fenantrolina, piridina y NMP; 1,10-fenantrolina, DMF y piridina; 1,10-fenantrolina, quinolina y piridina; 1,10-fenantrolina, quinolina y DMF; 1,10-fenantrolina, N-metilmorfolina y quinolina; 1,10-fenantrolina N-metilmorfolina y DMF; 1,10-fenantrolina, N-metilmorfolina y piridina. Son mezclas binarias, por ejemplo, 1,10-fenantrolina y NMP; 1,10-fenantrolina y piridina;
- 20 1,10-fenantrolina y DMF; 1,10-fenantrolina y quinolina; 1,10-fenantrolina y N-metilmorfolina; 1,10-fenantrolina y alquilpiridinas; 1,10-fenantrolina y dimetilacetamida.

Se prefieren mezclas ternarias de bases orgánicas. Se prefiere una mezcla de 1,10-fenantrolina, quinolina y NMP.

- 25 Para las mezclas ternarias de bases orgánicas la proporción en volumen entre dos compuestos cualesquiera, independientemente el uno del otro, es de 100:1 a 1:100, preferentemente de 50:1 a 1:50, más preferentemente, 25:1 a 1:25 y lo más preferentemente de 15:1 a 1:15.

Son proporciones en volumen adicionales entre dos compuestos cualesquiera de las mezclas ternarias de bases orgánicas, independientemente unos de otro, que pueden usarse de acuerdo con la presente invención, con preferencia creciente en el orden dado: de 100:1 a 1:100, de 90:1 a 1:90, de 80:1 a 1:80, de 70:1 a 1:70, de 60:1 a 1:60, de 40:1 a 1:40, de 30:1 a 1:30, de 10:1 a 1:10, de 5:1 a 1:5.

- 30 Una proporción en volumen preferida para la mezcla ternaria de bases orgánicas es de 1:50:50 a 1:1:1; se prefiere más de 1:5:20 a 1:5:5.

Se prefiere especialmente una proporción en volumen para la mezcla de 1,10-fenantrolina (A), quinolina (B) y NMP (C) de 1:5:20 a 1:5:5 ((A):(B):(C)).

- 35 La cantidad de base orgánica puede variar dentro de un gran intervalo; preferentemente está dentro de 0,1 y 30 equivalentes por 1 equivalente de ácido pirazólico; más preferentemente entre 0,5 y 10 equivalentes. Lo más preferentemente son 6 equivalentes de base orgánica.

El tiempo de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención no es generalmente de importancia crítica y puede depender del volumen de la reacción; preferentemente este está dentro del intervalo de 3 a 12 h.

- 40 La temperatura del procedimiento de acuerdo con la invención varía de 40 a 190 °C; preferentemente de 60 °C a 180 °C, más preferentemente de 80 °C a 175 °C.

- 45 Opcionalmente se usa un disolvente para la reacción de descarboxilación de acuerdo con la invención. El disolvente es por ejemplo mesitileno o diclorobenceno. La cantidad de disolvente puede variar dentro de un gran intervalo; preferentemente está dentro de 0,1 a 40 equivalentes para 1 equivalente de ácido pirazólico; más preferentemente entre 0,2 y 20 equivalentes. Lo más preferentemente la reacción de acuerdo con la invención se realiza sin disolvente adicional.

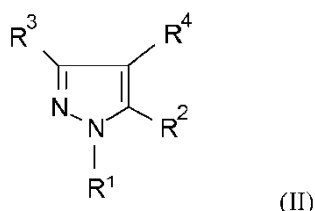
Opcionalmente se usa agua para la reacción de descarboxilación de acuerdo con la invención. La cantidad de agua puede variar dentro de un gran intervalo; preferentemente está dentro de 0,001 y 0,1 equivalentes para 1 equivalente de ácido pirazólico, más preferentemente entre 0,02 y 0,08 equivalentes.

- 50 También puede realizarse descarboxilación en condiciones ácidas. Son ácidos preferidos para esta etapa: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HI, CH<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, ácido p-toluenosulfónico, aceite, HF. La cantidad de ácido puede variar dentro de un gran intervalo; preferentemente este está dentro de 0,1 y 1,5 equivalentes, más preferentemente entre 0,5 y 1,2 equivalentes para 1 equivalente de ácido pirazólico. La descarboxilación ácida tiene lugar preferentemente en agua. La descarboxilación ácida se realiza a una temperatura que varía de 50 a 220 °C,

preferentemente a una temperatura que varía de 70 °C a 210 °C, más preferentemente de 80 °C a 190 °C. El tiempo de reacción generalmente no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción; preferentemente está dentro del intervalo de 2 a 7 h.

- 5 También puede realizarse descarboxilación en condiciones básicas. Son bases inorgánicas preferidas: LiOH, KOH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, *n*-BuONa. Son bases especialmente preferidas: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y C<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La cantidad de base puede variar dentro de un gran intervalo; preferentemente está dentro de 0,1 y 1,5 equivalentes, más preferentemente entre 0,5 y 1 equivalentes para 1 equivalente de ácido pirazólico. La descarboxilación básica se realiza a una temperatura que varía de 40 a 150 °C, preferentemente a una temperatura que varía de 50 °C a 140 °C, más preferentemente de 80 °C a 120 °C. El tiempo de reacción generalmente no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción; preferentemente está dentro del intervalo de 1 a 7 h. Opcionalmente la descarboxilación en condiciones básicas puede realizarse en presencia de disolventes de alto punto de ebullición como NMP, quinolina, dimetilacetamida, 1,10-fenantrolina o mesitileno.

3,5-bis(haloalquilo)pirazoles de la fórmula (II)



15 en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COO-alquilo (C<sub>1-12</sub>) y

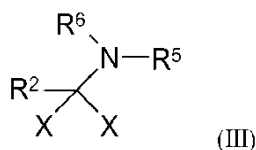
X es independientemente en cada caso F, Cl, Br, I,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre grupos haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

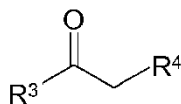
- 20 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, Hal, COOH, (C=O)OR<sup>5</sup>, CN y (C=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo de cinco o seis miembros

pueden prepararse de la siguiente manera:

- 25 En la etapa A), se hacen reaccionar α,α-dihaloaminas de la fórmula (III),

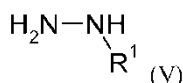


en la que X es Cl o F y R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han descrito anteriormente, con compuestos de la fórmula (IV),



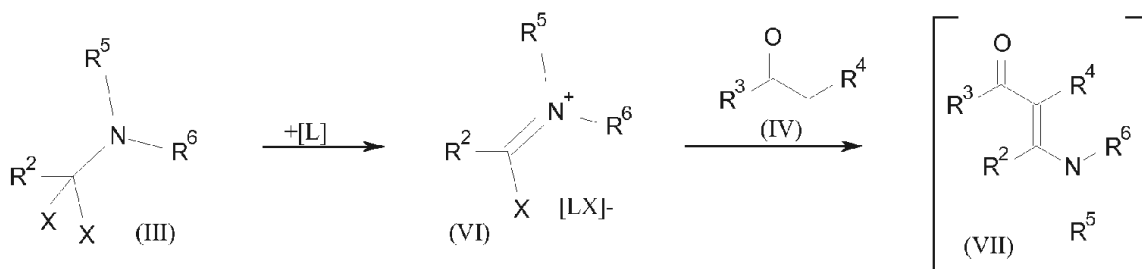
(IV)

- 30 en la que los radicales son cada uno como se ha definido anteriormente y, en la etapa B), el producto se hace reaccionar con hidrazinas de la fórmula (V),

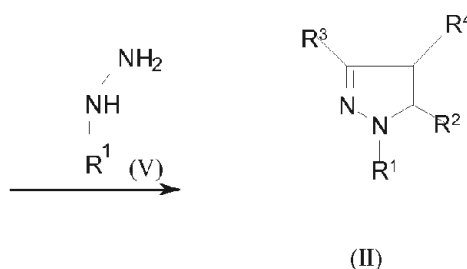


en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente.

Etapa A)



Etapa B)



## 5 Esquema 2: Preparación de 3,5-bis(haloalquilo)pirazoles de la fórmula (II)

En la etapa A), se hacen reaccionar  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas de la fórmula (III), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis [L], con compuestos de la fórmula (IV).

Los compuestos de la fórmula general (III) son, por ejemplo, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA), 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometilo)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometilo)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-Cloroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-Cloroetil-N,N-dietilamina (reactivo de Yarovenko).

Los compuestos de la fórmula general (III) se usan como agentes de aminoalquilación. Las  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas, tales como TFEDMA y reactivo de Ishikawa están disponibles en el mercado o pueden prepararse (consúltese Yarovenko y col., Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159, Chem. Abstr. 1960, 54, 9724h o Petrov y col., J. Fluor. Chem. 109 (2011) 25-31).

La  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina se hace reaccionar en primer lugar con un ácido de Lewis [L], por ejemplo  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{SbF}_5$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , y después se añade la mezcla del compuesto de la fórmula (IV) y una base, en sustancia o disuelta en un disolvente adecuado (consúltese documento WO 2008/022777).

La reacción se realiza a temperaturas de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+40\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente a temperaturas de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+30\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferentemente a de  $-10$  a  $20\text{ }^\circ\text{C}$  y a presión convencional. Debido a la sensibilidad de hidrólisis de las  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas, la reacción se realiza en aparatos anhidros en una atmósfera de gas inerte.

El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, seleccionarse dentro de un intervalo entre unos pocos minutos y varias horas.

Se hace reaccionar 1 mol del ácido de Lewis [L] con cantidades equimolares de la  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina de la fórmula (III).

La aminoalquilación (reacción con compuesto de la fórmula (III)) se efectúa preferentemente en presencia de una base. Se da preferencia a bases orgánicas, tales como trialquilaminas, piridinas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU); hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y alcóxidos, por ejemplo NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu o KF.

Se hace reaccionar 1 mol de la base para el compuesto de la fórmula (IV) con cantidades equimolares de la  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina de la fórmula (III).

Se da preferencia al uso de compuestos ceto de la fórmula (IV) seleccionados entre el grupo que comprende 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoatos de etilo, 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoatos de metilo, 4,4-difluoro-3-oxobutanoatos de etilo, 4-Cloro-4,4-difluoro-3-oxobutanoatos de etilo, 1,1,1-trifluoroacetona o 4-Cloro-4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilos.

Dichos compuestos ceto de la fórmula (IV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía.

5 Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil *terc*-amilo éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido o sulfonas, tales como sulfolano. Se da preferencia particular, por ejemplo, a THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y preferencia muy particular, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, éter o diclorometano.

Los intermedios de la fórmula (VII) se usan en la etapa de ciclación B) con hidrazinas de la fórmula general (V) sin tratamiento previo.

15 Como alternativa, los intermedios de la fórmula (VII) pueden aislarse y caracterizarse mediante etapas de tratamiento adecuadas y opcionalmente purificación adicional.

La ciclación en la etapa B) se realiza a temperaturas de -40 °C a 80 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a 60 °C, más preferentemente a de -10 °C a 50 °C y a presión convencional.

El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote, seleccionarse dentro de un intervalo relativamente amplio.

20 Típicamente, la etapa de ciclación B) se efectúa sin cambiar el disolvente.

Se usan de 1 a 2 moles, preferentemente de 1 a 1,5, de las hidrazinas de la fórmula (V) por 1 mol del compuesto de la fórmula (IV).

Se da preferencia a la realización de todas las etapas de reacción del procedimiento en el mismo disolvente.

25 Dichas hidrazinas de la fórmula (V) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en Niedrich y col., Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1962), 17 273-81; Carmi, A.; Pollak, Journal of Organic Chemistry (1960), 25 44-46.

30 Son disolvente adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil *terc*-amilo éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido o sulfonas, tales como sulfolano. Se da preferencia particular, por ejemplo, a acetonitrilostolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y preferencia muy particular, por ejemplo, a acetonitrilos, THF, tolueno o xileno. Después de haber finalizado la reacción, por ejemplo, los disolventes se retiran y el producto se aísla por filtración, o el producto se lava en primer lugar con agua y se extrae, la fase orgánica se retira y el disolvente se retira a presión reducida.

40 Los compuestos de la fórmula (II) donde  $R^4 = COOR^5$  pueden después convertirse en ácidos de pirazol de la fórmula (IIa)  $R^4=COOH$ .

La conversión se realiza generalmente en condiciones ácidas o básicas.

45 Para hidrólisis ácida, se da preferencia a ácidos minerales, por ejemplo  $H_2SO_4$ , HCl,  $HSO_3Cl$ , HF, HBr, HI,  $H_3PO_4$  o ácidos orgánicos, por ejemplo  $CF_3COOH$ , ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. La reacción puede acelerarse mediante la adición de catalizadores, por ejemplo  $FeCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $SbCl_3$ ,  $NaH_2PO_4$ . La reacción pueden del mismo modo realizarse sin adición de ácido, únicamente en agua.

50 Se realiza hidrólisis básica en presencia de bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  y acetatos de metal alcalino, por ejemplo NaOAc, KOAc, LiOAc alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu de bases orgánicas, tales como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da preferencia a las bases inorgánicas, por ejemplo NaOH, KOH,  $Na_2CO_3$  o  $K_2CO_3$ .

La etapa de procedimiento se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a 150 °C, más preferentemente a temperaturas de 30 °C a 110 °C, lo más preferentemente a de 30 °C a 80 °C.



La etapa de procedimiento se realiza generalmente a presión convencional. Como alternativa, sin embargo, también es posible trabajar al vacío o a presión elevada (por ejemplo reacción en un autoclave con HCl acuoso).

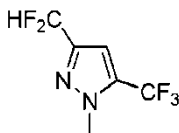
El tiempo de reacción puede, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, seleccionarse dentro de un intervalo entre 1 hora y varias horas.

- 5 La etapa de reacción puede realizarse en esencia o en un disolvente. Se da preferencia a realizar la reacción en un disolvente. Se seleccionan disolventes adecuados, por ejemplo, entre el grupo que comprende agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, por ejemplo éter dietílico, difenil éter, metil *terc*-butil éter, isopropil etil éter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos, tales como metilo nitrilo, butilo nitrilo o fenilo nitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de tales disolventes, se da preferencia particular a agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol).

### Ejemplos:

#### Ejemplo 1

#### 15 3-(difluorometil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol



- 20 Se calentaron ácido 3-(difluorometil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (8,60 mmol, 2,1 g), Cu<sub>2</sub>O (65 mg, 0,45 mmol), 1,10-fenantrolina (176 mg, 0,90 mmol) y NMP (15 ml), quinolina (5 ml) y H<sub>2</sub>O (2 gotas) durante 10 h a 160 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución 1 M de HCl. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró a presión atmosférica con una columna Vigreux. El producto *N*-metil-5-trifluorometil-3-difluorometilpirazol (0,85 g, 4,25 mmol, 50 %) se purificó mediante destilación al vacío, (p.f.: 45-46 °C/ 27 mbar).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 6,84 (s, 1H), 6,66 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 55 Hz), 4,02 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

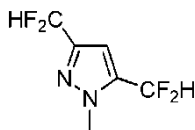
- 25 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 145,6 (t, J<sub>C-F</sub> = 30 Hz), 133,3 (c, J<sub>C-F</sub> = 39,6 Hz), 119,5 (c, CF<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 267,2 Hz), 110,3 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 233,2 Hz), 105,2 (c, J<sub>C-F</sub> = 2 Hz), 38,3 (c, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 1,6 Hz) ppm.

<sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282MHz, 25°C): δ = -61,5 (CF<sub>3</sub>), -113,0 (CHF<sub>2</sub>) ppm.

Los ejemplos 2 a 7 se prepararon todos de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 1.

#### Ejemplo 2

#### 3,5-bis(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol

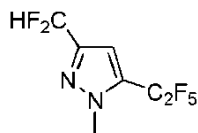


- 30 Rendimiento 78 %, aceite, p.e. = 78-80 °C, 28 mbar.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 6,73 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53,4 Hz), 6,69 (s, 1H), 6,66 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 54,9 Hz), 4,01 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

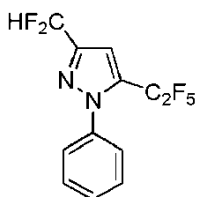
- 35 <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 145,6 (t, J<sub>C-F</sub> = 30 Hz), 136,5 (t, J<sub>C-F</sub> = 26,6 Hz), 110,6 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 234,1 Hz), 108,2 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 236,5 Hz), 104,7 (m), 38,1 (s, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282MHz, 25°C): δ = -112,5 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 54,9 Hz), -113,7 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53,3 Hz) ppm.

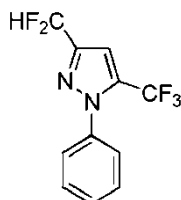
**Ejemplo 3****3-(difluorometil)-1-metil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol**

Rendimiento 63 %. Aceite, p.e. = 53-54 °C, 28 mbar.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 6,84 (s, 1H, Harom), 6,67 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,8$  Hz), 4,05 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ )ppm.
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 146,0 (t,  $J_{\text{C-F}} = 30,1$  Hz), 131,2 (t,  $J_{\text{C-F}} = 28,9$  Hz), 118,5 (ct,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 285,7$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 37,3$  Hz), 110,2 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 234,8$  Hz), 109,8 (tc,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 252,7$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 40,6$  Hz), 106,9 (s a), 39,2 (s a, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.
- 10  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C):  $\delta$  = -84,4 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -111,1 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -113,0 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54,8$  Hz) ppm.

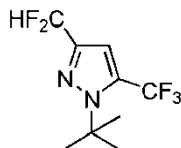
**Ejemplo 4****3-(difluorometil)-1-fenil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol**

- 15 Rendimiento 88 %, aislado mediante cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  usando una mezcla 95:5 de Pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ .
- $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 7,54 - 7,43 (m, 5H), 7,03 (s a, 1H), 6,76 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,6$  Hz) ppm.
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 147,4 (t,  $J_{\text{C-F}} = 30,4$  Hz), 139,1 (s, ), 132,4 (t,  $J_{\text{C-F}} = 28,1$  Hz), 130,2 (s, ), 129,1 (s, CHfenilo), 126,7 (s), 118,5 (ct,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 286,3$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 36,8$  Hz), 110,4 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 235,3$  Hz), 109,5 (tc,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 252,0$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 40,4$  Hz), 107,5 (s a) ppm.
- 20  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C):  $\delta$  = -83,9 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -107,1 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -113,0 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54,6$  Hz) ppm.

**Ejemplo 5****3-(difluorometil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol**

Rendimiento 84 %, aislado mediante cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  usando una mezcla 95:5 de Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ .

- 25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 7,55 - 7,48 (m, 5H), 7,07 (s a, 1H), 6,78 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,6$  Hz) ppm.
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 146,9 (t,  $J_{\text{C-F}} = 30,5$  Hz), 138,4 (s), 134,2 (c,  $J_{\text{C-F}} = 40,0$  Hz), 130,0 (s, ), 129,3 (s, CH), 125,7 (s, CH), 119,2 (c,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 269,4$  Hz), 110,4 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 235,1$  Hz), 106,4 (s a, CH pirazol) ppm.
- $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C):  $\delta$  = -58,4 ( $\text{CF}_3$ ), -112,9 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54,6$  Hz) ppm.

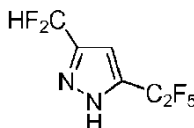
**Ejemplo 6****1-*tert*-butil-3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol**

Rendimiento 83 %, aceite, p.e. = 68-69 °C, 32 mbar.

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 6,94 (s a, 1H, Harom), 6,68 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,8$  Hz), 1,69 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 143,5 (t,  $J_{\text{C-F}} = 30,4$  Hz), 132,7 (c,  $J_{\text{C-F}} = 40,1$  Hz), 119,9 (c,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 268,9$  Hz), 110,8 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 233,9$  Hz), 108,0 (c,  $J_{\text{C-F}} = 3,8$  Hz), 64,2 (s, *t*Bu), 29,8 (c, *t*Bu $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 2,1$  Hz) ppm.

$^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C):  $\delta$  = -55,6 ( $\text{CF}_3$ ), -112,3 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54,9$  Hz) ppm.

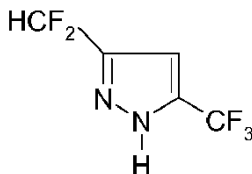
10 **Ejemplo 7****3-(difluorometil)-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol**

El *N*-H-5-pentafluoroetil-3-difluorometilpirazol, Rendimiento 44 %, aceite, p.e. = 63-65 °C, 55 mbar.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 11,87 (s a, 1H, NH), 6,87 (s a, 1H), 6,80 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,7$  Hz) ppm.

15  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 141,5 (s a,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ), 139,5 (s a,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ), 118,4 (ct,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 285,4$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 37,3$  Hz), 109,9 (tc,  $\text{CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $J^1_{\text{C-F}} = 252,2$  Hz,  $J^2_{\text{C-F}} = 40,1$  Hz), 108,4 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 238,2$  Hz), 104,9 (s a,  $\text{CH}_{\text{pirazol}}$ ) ppm.

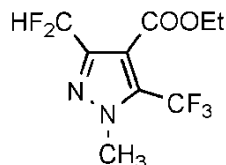
$^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz, 25°C):  $\delta$  = -85,1 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -113,5 ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -113,8 ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 54,7$  Hz) ppm.

**Ejemplo 8**20 **3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol**

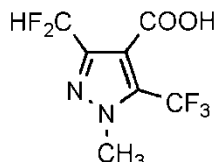
Una mezcla de *N-tert*-butil-3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol (0,10 g, 0,41 mmol), anisol (0,13 g, 0,14 ml, 1,23 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de una solución de hidróxido sódico (210 mmol, 8,4 g) en agua (30 ml) hasta el pH = 8. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión atmosférica. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con pentano/éter dietílico (gradiente de 100:0 a 50:50) como eluyente para proporcionar *N*-H-3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol puro (0,47 g, 2,53 mmol, 76 %) en forma de un sólido incoloro.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 13,38 (s a, 1H, N-H), 6,84 (s, 1H, Harom), 6,79 (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54,7$  Hz) ppm.

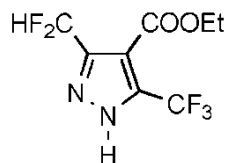
30  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 25 °C):  $\delta$  = 141,1 (s a,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ,  $\text{C}^1$  and  $\text{C}^3$ ), 120,1 (c,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 268,8$  Hz), 108,3 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 238,2$  Hz), 103,6 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 1,6$  Hz) ppm.

**Ejemplo 9:****Éster etílico del ácido *N*-Metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

- 5 Se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,62 ml, 5,0 mmol) a una solución de TFEDMA (0,59 ml, 5,0 mmol) en diclorometanos secos (5 ml) en una atmósfera de argón en un matraz de Teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de retirar el diclorometano a presión reducida. El residuo se recogió en acetonitrilo seco (5 ml). En un segundo matraz de Teflón, se añadió trifluoroacetoacetato de etilo (0,73 ml, 5,0 mmol) a una solución de fluoruro potásico (0,88 g, 15,0 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadieron gota a gota, a  $-30^\circ\text{C}$ , los contenidos del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó durante una noche. Después se añadió gota a gota metilo hidrazina (0,32 ml, 6,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/éter dietílico mixture (9:1 - 8:2). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-metil-5-trifluorometil-3-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,99 g, 3,64 mmol, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10
- 15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7,00$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 54$  Hz), 4,37 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,2$  Hz), 4,12 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1,37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,2$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 160,2$  (CO), 145,7 (t,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 25,6$  Hz), 133,2 (c,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 40,3$  Hz), 119,0 (c,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 271,2$  Hz), 114,4 ( $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ), 109,0 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 237,9$  Hz), 61,9 ( $\text{CH}_2$ ), 40,8 (c, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 3,2$  Hz), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -57,6$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-116,4$  ( $\text{CHF}_2$ ) ppm.

**Ejemplo 10:****Ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

- 25 Se mezcló gradualmente éster etílico del ácido *N*-metil-5-trifluorometil-3-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,5 g, 1,84 mmol) en etanol (3 ml) gradualmente con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico (0,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La acidificación a pH 1 con HCl 1 M se siguió de la extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,44 g, 1,80 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color amarillento.
- 30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7,08$  (t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{H-F}} = 53,5$  Hz), 4,16 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 165,5$  (CO), 146,7 (t,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 18,8$  Hz), 134,4 (c,  $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ,  $J_{\text{C-F}} = 30,8$  Hz), 118,8 (c,  $\text{CF}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 202,5$  Hz), 112,9 ( $\text{C}_{\text{ivarom}}$ ), 108,7 (t,  $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{C-F}} = 177,0$  Hz), 41,1 (c, N- $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{C-F}} = 2,3$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = -57,9$  ( $\text{CF}_3$ ),  $-117,3$  ( $\text{CHF}_2$ ,  $J_{\text{F-H}} = 53,5$  Hz) ppm.

**Ejemplo 11:****Éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

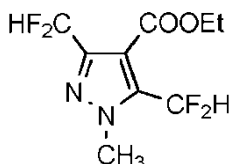
- 40 Se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,31 ml, 2,5 mmol) a una solución de TFEDMA (0,30 ml, 2,5 mmol) en diclorometanos secos (2,5 ml) en una atmósfera de argón en un matraz de Teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de retirar el diclorometano a presión reducida. El residuo se recogió en acetonitrilo seco (2,5 ml). En un segundo matraz de Teflón, se añadió trifluoroacetoacetato de etilo (0,37 ml, 2,5 mmol) a una solución de fluoruros

potásicos (0,44 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadieron gota a gota, a -30 °C, los contenidos del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó durante una noche. Después, se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,15 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/éter dietílico (9:1 - 7:3). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,48 g, 1,88 mmol, 75 %) en forma de un aceite amarillento, que cristalizó cuando se dejó reposar.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 11,07 (s a, 1H, NH), 7,22 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53,5 Hz), 4,39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6,9 Hz), 1,38 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 6,9 Hz) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 160,4 (CO), 142,2 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 18,3 Hz), 142,2 (c, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 32,0 Hz), 119,7 (c, CF<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 268,1 Hz), 111,7 (C<sub>IV</sub>arom), 107,4 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 237,5 Hz), 62,0 (CH<sub>2</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25 °C): δ = -62,5 (CF<sub>3</sub>), -117,1 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53,5 Hz) ppm.

### Ejemplo 12:

15 **Éster etílico del ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

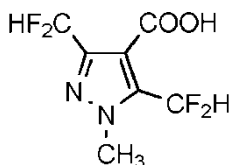


Se añadió BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1,24 ml, 10,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,20 ml, 10,0 mmol) en diclorometanos secos (10 ml) en una atmósfera de argón en un matraz de Teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de retirar el diclorometano a presión reducida. El residuo se recogió en acetonitrilo seco (10 ml). En un segundo matraz de Teflón, se añadió 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (1,03 ml, 10,0 mmol) a una solución de piridina (1,6 ml, 20,0 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadieron gota a gota, a -30 °C, los contenidos del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó durante una noche. Después se añadió gota a gota metil hidrazina (0,79 ml, 15,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/éter dietílico (10:0 - 8:2). (10:0 a 8:2). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-etil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (1,75 g, 6,89 mmol, 69 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, que cristalizó cuando se dejó reposar.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 7,48 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 52,6 Hz), 7,04 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53,8 Hz), 4,38 (c, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,1 Hz), 4,12 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1,39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 161,1 (CO), 145,3 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 24,9 Hz), 138,2 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 24,1 Hz), 112,9 (m, C<sub>IV</sub>arom), 109,1 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 237,6 Hz), 107,2 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 236,3 Hz), 61,5 (CH<sub>2</sub>), 39,6 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 3,1 Hz), 13,9 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25 °C): δ = -117,00 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53,8 Hz), -117,04 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 52,6 Hz) ppm.

### Ejemplo 13:

35 **Ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico:**



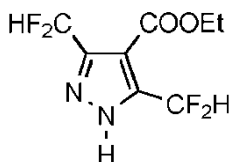
Se mezcló gradualmente éster etílico del ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,5 g, 2,0 mmol) en etanol (3 ml) con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico (0,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La acidificación a pH 1 con HCl 6 M se siguió de la extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,44 g, 1,95 mmol, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25 °C): δ = 12,16 (s a, 1H, COOH), 7,48 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 52,4 Hz), 7,08 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53,6 Hz), 4,16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25 °C): δ = 166,9 (CO), 146,4 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 25,1 Hz), 139,2 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub> = 24,4 Hz), 111,5 (C<sub>IV</sub>arom), 108,8 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238,1 Hz), 106,9 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> =

237,0 Hz), 39,9 (t, N-CH<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 3,1 Hz) ppm. <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C): δ = -117,1 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 52,6 Hz), -117,3 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53,7 Hz) ppm.

#### Ejemplo 14:

##### Éster etílico del ácido *N*-H-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico:



5

Se añadió BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1,85 ml, 15,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,76 ml, 15,0 mmol) en diclorometanos secos (15 ml) en una atmósfera de argón en un matraz de Teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de retirar el diclorometano a presión reducida. El residuo se recogió en acetonitrilo seco (15 ml). En un segundo matraz de Teflón, se añadió 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (1,55 ml, 15 mmol) a una solución de fluoruros potásicos (2,61 g, 45 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadieron gota a gota, a -30 °C, los contenidos del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en el baño de refrigeración y se agitó durante una noche. Después se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,1 ml, 22,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/éter dietílico (9:1 - 7:3). Se aisló éster etílico del ácido *N*-H-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,02 g, 8,40 mmol, 56 %) en forma de un sólido incoloro.

10

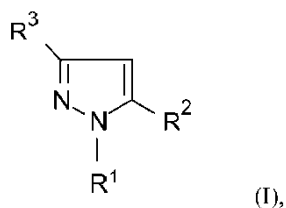
15

20

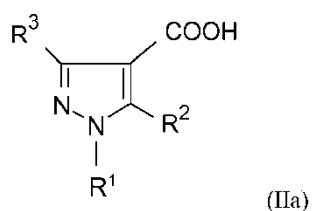
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C): δ = 7,15 (t, 2H, CHF<sub>2</sub>, J<sub>H-F</sub> = 53,6 Hz), 4,39 (c, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,1 Hz), 1,39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, 25°C): δ = 161,1 (CO), 143,8 (t, C<sub>IV</sub>arom, J<sub>C-F</sub>=23,1 Hz), 111,6 (C<sub>IV</sub>arom), 108,2 (t, CHF<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 238,4 Hz), 61,7 (CH<sub>2</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, 25°C): δ = -117,3 (CHF<sub>2</sub>, J<sub>F-H</sub> = 53,6 Hz) ppm

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de derivados de 3,5-bis(haloalquil)-pirazol de la fórmula general (I)



5 que puede prepararse haciendo reaccionar derivados de ácido 3,5-bis(haloalquil)-pirazol-4-carboxílico de la fórmula general (IIa)



con un compuesto de cobre y una base a temperatura elevada en la que

10 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOalquilo (C<sub>1-12</sub>), y X es independientemente uno de otro F, Cl, Br, I; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

15 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-12</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>COO-alquilo (C<sub>1-12</sub>), y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COO-(alquilo C<sub>1-12</sub>), y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente el uno del otro entre CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Cl.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

20 R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R<sup>2</sup> es CF<sub>2</sub>H.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base orgánica es una mezcla de 1,10-fenantrolina, quinolina y NMP.

25 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base orgánica es una mezcla de 1,10-fenantrolina y NMP.

8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base orgánica es una mezcla de 1,10-fenantrolina y quinolina.

30 9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se añade agua a la mezcla de reacción.

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que entre 0,02 y 0,08 equivalentes de agua se añaden a la mezcla de reacción para 1 equivalente de ácido pirazólico.

11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la temperatura de reacción es de 40 °C a 190 °C.

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la temperatura de reacción es de 60 °C a 180 °C.

13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la temperatura de reacción es de 80 °C a 175 °C.