

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 348**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2013 PCT/EP2013/051930**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13113829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2013 E 13701669 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2809653**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 3,5-bis(fluroalquil)pirazol-4-carboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles**

30 Prioridad:

01.02.2012 EP 12356001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR y
BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT;
VORS, JEAN-PIERRE;
LEROUX, FRÉDÉRIC y
GIORNAL, FLORENCE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 647 348 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 3,5-bis(fluroalquil)pirazol-4-carboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 3,5-bis(fluroalquil)pirazol-4-carboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles.

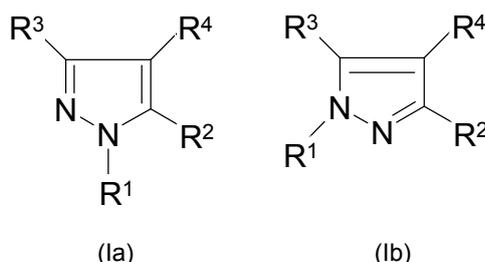
Los derivados del ácido polifluoroalquilpirazolilcarboxílico y los 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles son valiosos precursores de sustancias activas fungicidas (véanse los documentos WO 03/070705 y WO 2008/013925).

10 Los derivados del ácido pirazolcarboxílico se preparan de forma típica haciendo reaccionar derivados del ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (véanse los documentos WO 2009/112157 y WO 2009/106230). El documento WO 2005/042468 divulga un procedimiento para la preparación de ésteres 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos haciendo reaccionar haluros de ácido con ésteres dialquilaminoacrílicos y posterior ciclación de los mismos con alquil hidrazinas. El documento WO 2008/022777 describe un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico haciendo reaccionar α,α -difluoroaminas en presencia de ácidos de Lewis con derivados del ácido acrílico y posterior reacción de los mismos con alquil hidrazinas. Asimismo, ya se conoce la producción de derivados del ácido pirazolcarboxílico por ciclación de ésteres etílicos del ácido diacetoacético o sus ésteres de enol con hidrazinas ((Gerus y col., THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2012), vol. 77, n.º 1, 47-56; A. Becker, HELVETICA CHIMICA ACTA (1949), vol. 32, n.º 3, 1114-1122). Se pueden obtener 3-polifluoroalquilpirazoles al hacer reaccionar β -polifluoroalquilenaminonenos con hidrazina (Yu y col., JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY (1997), vol. 84, n.º 1, 65-67 así como el documento WO 2005/042468).

20 Los 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles se preparan haciendo reaccionar bisperfluoroalquil dicetonas (por ejemplo, 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (véase *Pashkevich* y col., Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7; Threadgill y col., JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY (1993), vol. 65, n.º 1-2, 21-23), ascendiendo el rendimiento únicamente del 27 - 40 %. La síntesis, el aislamiento y la purificación de las polifluoroalquil dicetonas es muy complejo, puesto que los compuestos son por lo general muy volátiles y altamente tóxicos. No se conocen ésteres del ácido 3,5-bisperfluoroalquilpirazol-4-carboxílico.

A la luz del estado de la técnica anteriormente descrito, el objetivo de la presente invención se basa en proporcionar un procedimiento que no presente las desventajas antes citadas y por ello garantice una ruta regioselectiva para dar lugar a derivados del ácido 3,5-bis(fluroalquil)pirazol-4-carboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles con elevados rendimientos.

30 El objetivo descrito antes se consiguió por un procedimiento para la preparación de 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles de la fórmula (Ia) así como (Ib)



en la que

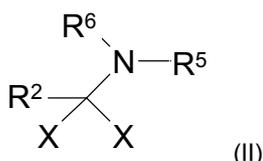
35 R^1 se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-18} , arilalquilo C_{7-19} o alquilarilo C_{7-19} , CH_2CN , CH_2CX_3 , CH_2COOH , CH_2COO -alquilo C_{1-12} , y

X es, de forma independiente, F, Cl, Br, I;

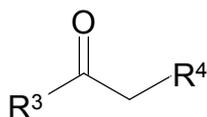
R^2 y R^3 se selecciona cada uno, de forma independiente, de grupos haloalquilo C_{1-6} ;

40 R^4 se selecciona del grupo que comprende Hal, $COOH$, $(C=O)OR^5$, CN y $(C=O)NR^5R^6$, donde R^5 y R^6 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-18} , arilalquilo C_{7-19} y alquilarilo C_{7-19} , o donde R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

caracterizado porque, en la etapa A), α,α -dihaloaminas de la fórmula (II)



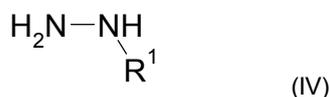
en la que X es Cl o F, y R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₆, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (III),



5

(III)

en la que los radicales R² y R³ son cada uno como se ha definido antes y, en la etapa B), el producto se hace reaccionar con hidrazinas de la fórmula (IV)



10 en la que R¹ es como se ha definido antes.

De forma sorprendente, los pirazoles de la fórmula (I) se pueden preparar en las condiciones de acuerdo con la invención con buenos rendimientos y regioselectividades y con alta pureza, lo cual significa que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas antes citadas descritas en el estado de la técnica.

15 Se da preferencia al procedimiento de acuerdo con la invención en el que los radicales en el compuesto de la fórmula (Ia) y (Ib) se definen como sigue:

R¹ se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C₁₋₁₂, CH₂CN, CH₂COO-alquilo C₁₋₁₂, y

R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;

20 R⁴ se selecciona del grupo que comprende COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉, o donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

Se da preferencia particular al procedimiento de acuerdo con la invención en el que los radicales en el compuesto de la fórmula (Ia) y (Ib) se definen como sigue:

R¹ se selecciona del grupo que comprende H, CH₃, CH₂COO-alquilo C₁₋₁₂, y

25 R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;

R⁴ se selecciona del grupo que comprende COOH, (C=O)OR⁵.

Definiciones generales

30 En el contexto de la presente invención, el término "halógenos" (**Hal**), a no ser que defina de otro modo, comprende aquellos elementos se seleccionan del grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, más preferentemente flúor y cloro.

Grupos opcionalmente sustituidos pueden ser mono- o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser iguales o distintos.

35 **Haloalquilo:** grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especifica antes), donde alguno o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se especifica antes, por ejemplo (pero sin quedar limitado a) haloalquilo C₁₋₃ tales 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 es de aplicación a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo, etc., a no ser que se defina en otro

40

lugar. Se da preferencia a grupos alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, CF₂Cl o CF₃CCl₂.

5 Grupos **alquilo** en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos hidrocarburo saturados lineales, ramificados o cíclicos. La definición alquilo C₁-C₁₂ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. De forma específica, 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.

10 Grupos **alqueno** en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación sencilla (doble enlace). La definición de alqueno C₂-C₁₂ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alqueno. De forma específica, 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.

20 Grupos **alquino** en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (triple enlace). La definición de alquino C₂-C₁₂ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquino. De forma específica, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de etinilo (acetilenilo); prop-1-ino y prop-2-ino.

25 **Cicloalquilo**: grupos hidrocarburo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 8 y preferentemente de 3 a 6 miembros de anillo carbono, por ejemplo, (pero sin quedar limitado a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, cicloalquilalquilo, etc., a no ser que se defina en otro lugar.

30 Grupos **arilo** en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos hidrocarburo aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de arilo C₆₋₁₈ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tiene de 5 a 18 átomos de esqueleto, donde los átomos de carbono pueden estar cambiados por heteroátomos. De forma específica, 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.

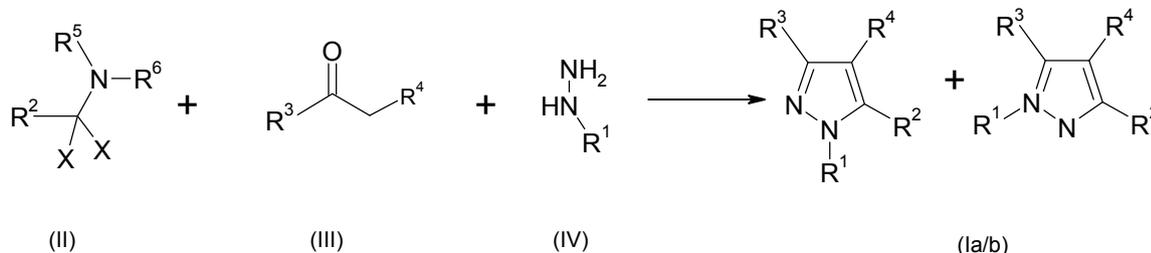
40 Grupos **arilalquilo** (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos alquilo que están sustituidos con grupos arilo, que pueden tener una cadena alquileno C₁₋₈ y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo arilalquilo C₇₋₁₉ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos de carbono en el esqueleto y cadena alquileno. De forma específica, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

50 Grupos **alquilarilo** (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a no ser que defina de otro modo, son grupos arilo que están sustituidos con grupos alquilo, que pueden tener una cadena alquileno C₁₋₈ y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo alquilarilo C₇₋₁₉ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos de carbono en el esqueleto y cadena alquileno. De forma específica, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

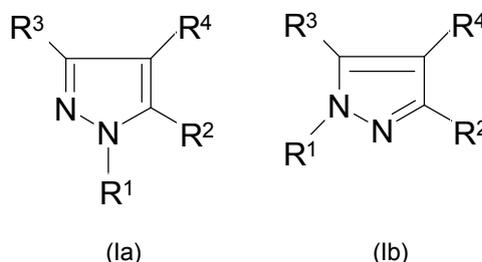
55 El término *producto intermedio* usado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que aparecen en el procedimiento de acuerdo con la invención, que se preparan para el posterior procesado químico y se consumen o usan en el mismo con el fin de convertirlos en otra sustancia. Con frecuencia, los productos intermedios se pueden aislar y almacenar de forma temporal o se usan sin aislamiento previo en la etapa siguiente de la reacción. El término "producto intermedio" también abarca los intermedios generalmente inestables y de vida corta que se presentan de forma transitoria en reacciones de varias etapas (reacciones en etapas) y a los que se pueden asignar mínimos locales en el perfil de energía del transcurso de la reacción.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes opcionalmente como mezclas de cualquiera de las diferentes formas isoméricas posibles, en especial de estereoisómeros, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, así como isómeros ópticos, aunque si fuera apropiado también en forma de tautómeros. Tanto los isómeros E como Z se divulgan y reivindican, como también los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquiera de las mezclas de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

El procedimiento se ilustra en el Esquema 1:



La presente invención sirve para la preparación de 3,5-bis(fluoroalquil)pirazoles de la fórmula (Ia) o (Ib)



- 10 en la que
- R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o alquilarilo C₇₋₁₉, CH₂CN, CH₂CX₃, CH₂COOH, CH₂COO-(C₁₋₁₂)-alquilo;
- X es, de forma independiente, F, Cl, Br, I;
- 15 R² y R³ se selecciona de grupos haloalquilo C₁-C₆,
- R⁴ se selecciona del grupo de H, F, Cl, Br, COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉, o donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

20 En una forma de realización preferente de la presente invención, los radicales en la fórmula (Ia) y (Ib) se definen como sigue:

R¹ se selecciona de H, metilo, -CH₂COOH, CH₂COOR⁵, CH₂CN, CH₂CX₃;

X es, de forma independiente, F, Cl;

25 R² y R³ se seleccionan de difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 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;

R⁴ se selecciona del grupo que comprende H, Br, COOCH₃, COOEt, COOC₃H₇, CN y CONMe₂, CONEt₂.

En una forma de realización particularmente preferente de la presente invención, los radicales en la fórmula (Ia) y (Ib) se definen como sigue:

30 R¹ se selecciona de H, CH₂COOH, CH₂COOMe, CH₂CN,

R² y R³ se seleccionan del grupo que consiste en trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, Br, COOH.

Se da particular preferencia a compuestos de la fórmula general (I) en la que

R¹= H; R²=R³= CF₂H y R⁴ = COOEt o

Se da preferencia al uso de cetocompuestos de la fórmula (III) que están seleccionados del 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-oxobutanenitrilos.

5 Disolventes adecuados son, 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 dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, metil terc-amil 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-metilpirrolidina o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se da particular preferencia, 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 productos intermedios de la fórmula (VI) formados se pueden usar sin procesamiento previo en la etapa de ciclación con hidrazinas.

15 De forma alternativa, los productos intermedios se pueden aislar y caracterizar por etapas de procesamiento adecuadas y opcionalmente por purificación posterior.

Etapa B) ciclación

20 La ciclación en la etapa B) por reacción con compuesto (IV) en el procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa a temperaturas de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente a temperaturas de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferentemente de -10 a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a presión convencional.

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

De forma típica, la etapa de ciclación B) se efectúa sin cambio del disolvente.

25 De acuerdo con la invención, se usan de 1 a 2 mol, preferentemente de 1 a 1,5 de las hidrazinas de la fórmula (IV) por 1 mol del compuesto de la fórmula (III).

Se da preferencia a llevar a cabo todas las etapas de reacción del procedimiento de acuerdo con la invención en el mismo disolvente. En el contexto de la presente invención, se usan, por ejemplo, hidrato de hidrazina, metil hidrazina, etil hidrazinas, fenil hidrazinas, *terc*-butil hidrazinas, clorhidratos de metil- o etilhidrazinoacetato o clorhidrato de hidrazinoacetanitrilo.

30 Las hidrazinas mencionadas de la fórmula (IV) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar 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.

35 Disolventes adecuados son, 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 dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, metil terc-amil 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-metilpirrolidina o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se da particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilotolueno, 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, se eliminan los disolventes y el producto se aísla por filtración, o se lava primero el producto con agua, se extrae, se separa la fase orgánica y se elimina el disolvente a presión reducida.

45 Los compuestos de la fórmula (I) donde $R^4 = \text{COOR}^5$ pueden convertirse entonces en ácidos de pirazol de la fórmula (I) $R^4 = \text{COOH}$.

La conversión se lleva a cabo por lo general en condiciones ácidas o básicas.

50 Para la 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 se puede acelerar mediante la adición de catalizadores, por ejemplo, FeCl_3 , AlCl_3 , BF_3 , SbCl_3 , NaH_2PO_4 . Igualmente, la reacción se puede llevar a cabo sin adición de ácido, solo en agua.

La hidrólisis básica se efectúa en presencia de bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 y acetatos de metales alcalinos, por ejemplo, NaOAc, KOAc, LiOAc, así como alcóxidos de metales

alcalinos, 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, Na₂CO₃ o K₂CO₃.

Se da preferencia a conversión por medio de hidrólisis básica.

- 5 La etapa de proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperaturas de 20 °C a +150 °C, más preferentemente a temperaturas de 30 °C a +110 °C, lo más preferentemente de 30 a 80 °C.

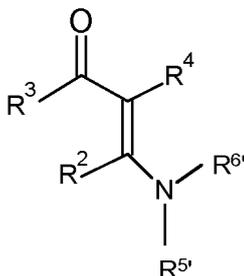
10 La etapa de proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente a presión convencional. De forma alternativa, sin embargo, también es posible trabajar a vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción en un autoclave con HCl acuoso).

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

15 La etapa de reacción se puede llevar a cabo en la sustancia o en un disolvente. Se da preferencia a llevar a cabo la reacción en un disolvente. Disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del 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, dietil éter, difenil éter, metil terc-butil éter, isopropil etil éter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metil nitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidina (NMP) o mezclas de tales
20 disolventes, dándose preferencia particular a agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol).

Los compuestos (Ia) y (Ib) preparados de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención se usan para la preparación de sustancias activas fungicidas.

Asimismo, el objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula (VI)



25 en la que

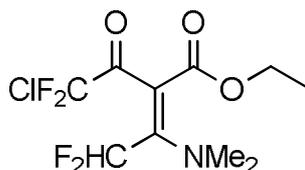
R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;
R⁴ se selecciona del grupo que comprende (C=O)OR⁵;
R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende C₁₋₆-alquilo.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Sin embargo, los ejemplos no se interpretarán de una forma limitante.

Caracterización del compuesto intermedio (YI):

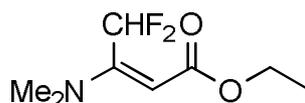
2-(2-cloro-2,2-difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo:

35 Se añadió BF₃·OEt₂ (0,12 ml, 1,0 mmol) a una solución de TFEDMA (0,12 ml, 1,0 mmol) en diclorometano seco (1 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo perdeuterado (1 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4-cloro-4,4-difluoroacetoacetato de etilo (0,20 g, 1,0 mmol) a una solución de fluoruro de potasio (0,18 g, 3,0 mmol) en CD₃CN (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz de teflón, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se analizó por espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C. El compuesto
40 intermedio (2-(2-cloro-2,2-difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo) pudo caracterizarse como una mezcla 2:1 (RMN de ¹H) en presencia de etilo 3-(dimetilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato.



RMN de ^1H (CD_3CN , 300 MHz, 25 °C): δ = 6,36 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,2$ Hz), 4,21 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 3,07 (t, 3H, NMe, $J_{\text{H-F}} = 1,2$ Hz), 2,95 (t, 3H, NMe, $J_{\text{H-F}} = 1,2$ Hz), 1,26 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz) ppm.

5 RMN de ^{13}C (CD_3CN , 75 MHz, 25 °C): δ = 185,3 ($\text{F}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 164,9 (CO), 161,7 (t, $\text{C}_{\text{IV}}-\text{NMe}_2$, $J_{\text{C-F}} = 25,1$ Hz), 119,4 (t, CF_2Cl , $J_{\text{C-F}} = 304,3$ Hz), 108,1 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 244,4$ Hz), 98,1 (t, C_{IV} , $J_{\text{C-F}} = 4,8$ Hz), 61,9 (CH_2), 35,0 (N-Me $_2$), 13,3 (CH_3) ppm.



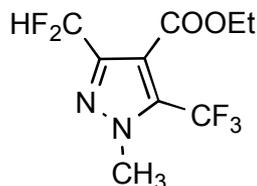
RMN de ^1H (CD_3CN , 300 MHz, 25 °C): δ = 6,65 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 51,9$ Hz), 5,70 (s, 1H, CH), 4,31 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 3,91 (t, 3H, NMe, $J_{\text{H-F}} = 0,8$ Hz), 3,22 (t, 3H, NMe, $J_{\text{H-F}} = 1,2$ Hz), 1,31 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm.

10 RMN de ^{13}C (CD_3CN , 75 MHz, 25 °C): δ = 171,3 (CO), 163,4 (t, $\text{C}_{\text{IV}}-\text{NMe}_2$, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz), 110,5 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 246,7$ Hz), 91,1 (t, C_{IV} , $J_{\text{C-F}} = 4,4$ Hz), 61,2 (CH_2), 36,4 (N-Me $_2$), 13,3 (CH_3) ppm.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1:

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

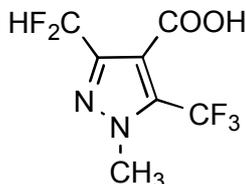


15 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,62 ml, 5,0 mmol) a una solución de TFEDMA (0,59 ml, 5,0 mmol) en diclorometano seco (5 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (5 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (0,73 ml, 5,0 mmol) a una solución de fluoruro de potasio (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 añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces gota a gota metil hidrazina (0,32 ml, 6,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1 - 8:2). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,99 g, 3,64 mmol, 73 %) como un aceite amarillo.

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,00 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 54$ Hz), 4,37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 4,12 (s, 3H, N- CH_3), 1,37 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,2 (CO), 145,7 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,6$ Hz), 133,2 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 40,3$ Hz), 119,0 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 271,2$ Hz), 114,4 (C_{IVarom}), 109,0 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,9$ Hz), 61,9 (CH_2), 40,8 (q, N- CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 13,8 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282MHz, 25 °C): δ = -57,6 (CF_3), -116,4 (CHF_2) ppm.

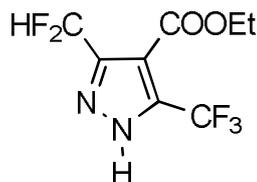
Ejemplo 2:

Como el Ejemplo 1: salvo porque se usó piridina en lugar de fluoruro de potasio. El rendimiento ascendió al 63 %.

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

5 Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,5 g, 1,84 mmol) en etanol (3 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (0,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (10 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 1M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,44 g, 1,80 mmol, 98 %) como un sólido amarillento.

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,08 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,5 Hz), 4,16 (s, 3H, N- CH_3) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165,5 (CO), 146,7 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 18,8 Hz), 134,4 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 30,8 Hz), 118,8 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 202,5 Hz), 112,9 (C_{IVarom}), 108,7 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 177,0 Hz), 41,1 (q, N- CH_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 2,3 Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -57,9 (CF_3), -117,3 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ = 53,5 Hz) ppm.

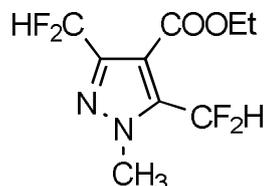
Ejemplo 4:**Éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

20 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 diclorometano seco (2,5 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (2,5 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (0,37 ml, 2,5 mmol) a una solución de fluoruro de potasio (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 añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces hidrato de hidrazina (0,15 ml, 3,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (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 %) como un aceite amarillento, que cristalizó cuando se dejó en reposo.

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11,07 (s ancho, 1H, NH), 7,22 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,5 Hz), 4,39 (q, 2H, CH_2 , J = 6,9 Hz), 1,38 (t, 3H, CH_3 , J = 6,9 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,4 (CO), 142,2 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 18,3 Hz), 142,2 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 32,0 Hz), 119,7 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 268,1 Hz), 111,7 (C_{IVarom}), 107,4 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 237,5 Hz), 62,0 (CH_2), 13,7 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -62,5 (CF_3), -117,1 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ = 53,5 Hz) ppm.

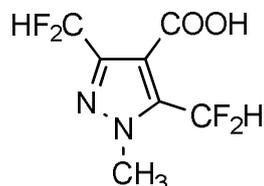
Ejemplo 5:

35 Como el Ejemplo 3: salvo porque se usó piridina en lugar de fluoruro de potasio. El rendimiento ascendió al 67 %.

Ejemplo 6:**Éster etílico del ácido *N*-metil-3,5-bis(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico:**

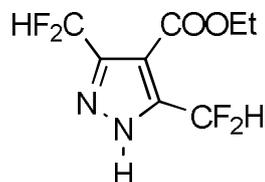
- 5 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,24 ml, 10,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,20 ml, 10,0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente 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 añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces metil hidrazina (0,79 ml, 15,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (10:0 - 8:2). (10:0 a 8:2). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (1,75 g, 6,89 mmol, 69 %) como un aceite incoloro, que cristalizó cuando se dejó en reposo.
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 7,48$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 52,6$ Hz), $7,04$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,8$ Hz), $4,38$ (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), $4,12$ (s, 3H, N- CH_3), $1,39$ (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz) ppm.

- RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 161,1$ (CO), $145,3$ (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 24,9$ Hz), $138,2$ (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 24,1$ Hz), $112,9$ (m, C_{IVarom}), $109,1$ (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,6$ Hz), $107,2$ (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 236,3$ Hz), $61,5$ (CH_2), $39,6$ (t, N- CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), $13,9$ (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -117,00$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,8$ Hz), $-117,04$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 52,6$ Hz) ppm.
- 20

Ejemplo 7:**Ácido *N*-metil-3,5-bis(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico:**

- 25 Se mezcló de forma gradual 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 8N de hidróxido de sodio (0,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (10 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,44 g, 1,95 mmol, 97 %) como un sólido incoloro.
- 30

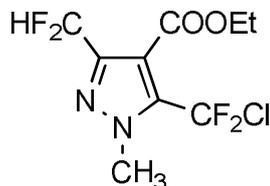
- RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 12,16$ (s ancho, 1H, COOH), $7,48$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 52,4$ Hz), $7,08$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,6$ Hz), $4,16$ (s, 3H, N- CH_3) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 166,9$ (CO), $146,4$ (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,1$ Hz), $139,2$ (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 24,4$ Hz), $111,5$ (C_{IVarom}), $108,8$ (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 238,1$ Hz), $106,9$ (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,0$ Hz), $39,9$ (t, N- CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -117,1$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 52,6$ Hz), $-117,3$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,7$ Hz) ppm.
- 35

Ejemplo 8:**Éster etílico del ácido *N*-H-3,5-bis(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico:**

- 5 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,85 ml, 15,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,76 ml, 15,0 mmol) en diclorometano seco (15 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (15 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4-difluoroacetato de etilo (1,55 ml, 15 mmol) a una solución de fluoruro de potasio (2,61 g, 45 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces hidrato de hidrazina (1,1 ml, 22,5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1 - 7:3). Se aisló éster etílico del ácido *N*-H-3,5-difluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,02 g, 8,40 mmol, 56 %) como un sólido incoloro.
- 10
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 7,15$ (t, 2H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,6$ Hz), 4,39 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 161,1$ (CO), 143,8 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}} = 23,1$ Hz), 111,6 (C_{ivarom}), 108,2 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 238,4$ Hz), 61,7 (CH_2), 13,9 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -117,3$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,6$ Hz) ppm.

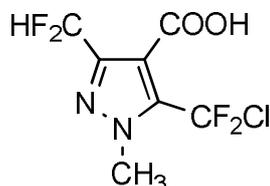
Ejemplo 9:

- 20 Como el Ejemplo 8: salvo porque se usó piridina en lugar de fluoruro de potasio. El rendimiento ascendió al 29 %.

Ejemplo 10:**Éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

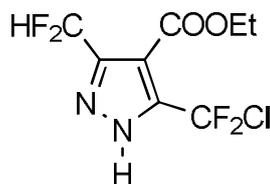
- 25 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,24 ml, 10,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,20 ml, 10,0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (10 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4-cloro-4,4-difluoroacetato de etilo (2,0 g, 10,0 mmol) a una solución de piridina (2,42 ml, 30,0 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces metil hidrazina (0,79 ml, 15,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (10:0 - 8:2). Se aisló éster etílico del ácido *N*-Metil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,07 g, 7,18 mmol, 72 %) como un líquido incoloro.
- 30
- 35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 6,97$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,9$ Hz), 4,37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 4,10 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{H-F}} = 2,2$ Hz), 1,38 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 160,3$ (CO), 145,3 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,7$ Hz), 137,5 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}} = 33,3$ Hz), 119,9 (t, CF_2Cl , $J_{\text{C-F}} = 288,8$ Hz), 112,7 (C_{ivarom}), 109,1 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,8$ Hz), 61,8 (CH_2), 40,6 (t, N-CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz), 13,7 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -47,9$ (CF_2Cl), $-116,7$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,9$ Hz) ppm.

40

Ejemplo 11**Ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

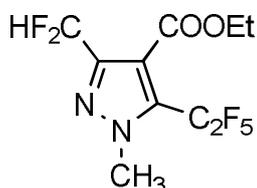
5 Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,5 g, 1,73 mmol) en etanol (3 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (0,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (10 ml). La acidificación hasta pH 1 con 6M HCl estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,36 g, 1,38 mmol, 80 %) como un sólido incoloro.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 12,15 (s ancho, 1H, COOH), 7,07 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,6 Hz), 4,15 (t, 3H, N- CH_3 , $J_{\text{H-F}}$ = 2,1 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165,8 (CO), 146,4 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 25,3 Hz), 138,9 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 33,6 Hz), 119,6 (t, CF_2Cl , $J_{\text{C-F}}$ = 289,4 Hz), 111,15 (C_{ivarom}), 108,8 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 238,4 Hz), 41,0 (t, N- CH_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 4,9 Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -48,1 (CF_2Cl), -117,2 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ = 53,6 Hz) ppm.

Ejemplo 12:**Éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

20 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 diclorometano seco (5 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (5 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4-cloro-4,4-difluoroacetoacetato de etilo (1,0 g, 5,0 mmol) a una solución de piridina (1,19 g, 15 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces hidrato de hidrazina (0,37 ml, 7,5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1 - 7:3). Se aisló éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,99 g, 3,61 mmol, 72 %) como un aceite ligeramente amarillento.

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11,62 (s ancho, 1H, NH), 7,25 (t, 2H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,5 Hz), 4,41 (q, 2H, CH_2 , J = 7,1 Hz), 1,41 (t, 3H, CH_3 , J = 7,1 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,6 (CO), 146,3 (t, C_{ivarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 32,3 Hz), 142,7 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 29,3 Hz), 121,3 (t, CF_2Cl , $J_{\text{C-F}}$ = 287,3 Hz), 110,8 (C_{ivarom}), 109,1 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 240,2 Hz), 62,0 (CH_2), 13,6 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -49,6 (CF_2Cl), -116,8 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ = 53,5 Hz) ppm.

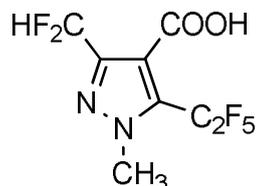
Ejemplo 13:**Éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:**

Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,24 ml, 10,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,20 ml, 10,0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (10 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,5,5,5-pentafluoroacetato de etilo (1,75 ml, 10,0 mmol) a una solución de piridina (2,42 ml, 30,0 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces metil hidrazina (0,79 ml, 15,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (10:0 - 8:2). Se aisló éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (2,42 g, 7,52 mmol, 75 %) como un líquido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 7,00$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,9$ Hz), 4,35 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 4,10 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{H-F}} = 2,2$ Hz), 1,35 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 160,2$ (CO), 146,1 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,6$ Hz), 131,1 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 29,6$ Hz), 118,6 (qt, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 287,1$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 37,7$ Hz), 116,3 (C_{IVarom}), 109,98 (tq, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 192,0$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 41,7$ Hz), 109,1 (t, CHF_2 , $J^1_{\text{C-F}} = 238,1$ Hz), 61,9 (CH_2), 41,0 (t, N-CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 4,3$ Hz), 13,8 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -83,7$ (CF_2CF_3), -109,5 (CF_2CF_3), -116,8 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,9$ Hz) ppm.

Ejemplo 14:

Ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:

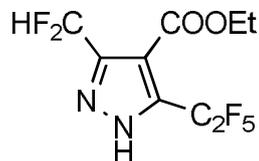


Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (0,5 g, 1,55 mmol) en etanol (3 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (10 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (0,44 g, 1,50 mmol, 97 %) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 11,16$ (s ancho, 1H, COOH), 7,09 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,6$ Hz), 4,15 (t, 3H, N-CH_3 , $J_{\text{H-F}} = 2,4$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 165,2$ (CO), 147,2 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,2$ Hz), 132,5 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 29,8$ Hz), 118,5 (qt, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 287,0$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 37,5$ Hz), 114,6 (C_{IVarom}), 109,9 (tq, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 258,0$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 41,7$ Hz), 108,8 (t, CHF_2 , $J^1_{\text{C-F}} = 238,6$ Hz), 41,4 (t, N-CH_3 , $J_{\text{C-F}} = 4,8$ Hz) ppm.

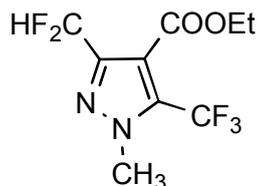
Ejemplo 15:

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



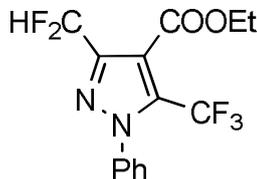
Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,24 ml, 10,0 mmol) a una solución de TFEDMA (1,20 ml, 10,0 mmol) en diclorometano seco (10 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (10 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,5,5,5-pentafluoroacetato de etilo (1,75 ml, 10,0 mmol) a una solución de piridina (2,42 ml, 30,0 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces hidrato de hidrazina (0,74 ml, 15,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (10:0 - 8:2). Se aisló éster etílico del ácido *N*-H-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (2,06 g, 6,70 mmol, 67 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 12,69 (s ancho, 1H, COOH), 7,26 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,5$ Hz), 4,40 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,6 (CO), 141,8 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,9$ Hz), 141,1 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 31,7$ Hz), 118,7 (qt, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 286,6$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 36,3$ Hz), 113,2 (C_{IVarom}), 110,1 (tq, CF_2CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 252,9$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 39,5$ Hz), 107,5 (t, CHF_2 , $J^1_{\text{C-F}} = 238,8$ Hz), 62,0 (CH_2), 13,6 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -83,2 (CF_2CF_3), -110,1 (CF_2CF_3), -117,2 (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,5$ Hz) ppm.

Ejemplo 16:**Éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

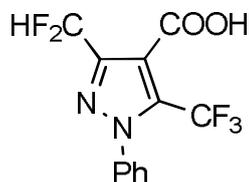
10 Se añadió BF_3 (0,34 g, 5 mmol) como una solución al 17 % en acetonitrilo (0,76 ml) a una solución de TFEDMA (0,59 ml, 5,0 mmol) en CH_3CN (5 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (0,73 ml, 5,0 mmol) a una solución de fluoruro de potasio (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 añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche.

15 Se añadió entonces metil hidrazina (0,32 ml, 6,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1 - 8:2). Se obtuvo éster etílico del ácido *N*-metil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (0,95 g) como un aceite amarillo.

Ejemplo 17:**Éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

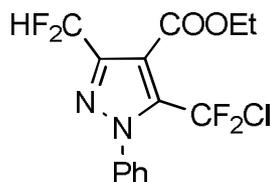
25 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,5 ml, 20,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,4 ml, 20,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (2,8 ml, 20,0 mmol) a una solución de piridina (4,7 g, 60,0 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces fenil hidrazina (3,0 ml, 30,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (4,47 g, 13,4 mmol, 67 %) como un sólido incoloro.

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,55-7,42 (m, 5H, N-Ph), 7,05 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,7$ Hz), 4,42 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,40 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,3 (CO), 146,7 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 26,2$ Hz), 138,8 (N- C_{IV} fenilo), 133,8 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 40,1$ Hz), 130,4 (CH fenilo), 129,3 (CH fenilo), 125,9 (CH fenilo), 118,6 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 271,9$ Hz), 115,0 (C_{IVarom}), 109,2 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 238,4$ Hz), 62,0 (CH_2), 13,8 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -56,8 (CF_3), -117,3 ppm.

Ejemplo 18:**Ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

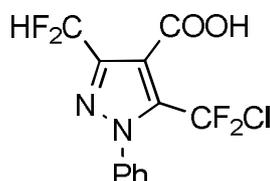
Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (3,0 g, 9,0 mmol) en etanol (15 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,58 g, 8,43 mmol, 94 %) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 11,53 (s ancho, 1H, -COOH), 7,58-7,44 (m, 5H, N-fenilo), 7,15 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,5 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165,8 (CO), 147,6 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 25,8 Hz), 138,7 (N- C_{IV} fenilo), 135,1 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 40,4 Hz), 130,6 (CH fenilo), 129,4 (CH fenilo), 125,9 (CH fenilo), 118,4 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 272,3 Hz), 114,3 (C_{IVarom}), 108,9 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 239,0 Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -56,8 (CF_3), -117,8 (CHF_2) ppm.

Ejemplo 19:**Éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,5 ml, 20,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,4 ml, 20,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4-cloro-4,4-difluoroacetato de etilo (4,0 g, 20,0 mmol) a una solución de piridina (4,7 g, 60,0 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces fenil hidrazina (3,0 ml, 30,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (3,67 g, 10,5 mmol, 53 %) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,55-7,45 (m, 5H, N-Ph), 7,03 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,7 Hz), 4,42 (q, 2H, CH_2 , J = 7,1 Hz), 1,41 (t, 3H, CH_3 , J = 7,2 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 160,5 (CO), 146,5 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 26,3 Hz), 138,9 (N- C_{IV} fenilo), 138,3 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 32,7 Hz), 130,3 (CH fenilo), 129,2 (CH fenilo), 126,2 (CH fenilo), 119,5 (t, CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ = 290,0 Hz), 115,6 (C_{IVarom}), 109,3 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 238,4 Hz), 62,0 (CH_2), 13,9 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -46,6 (CF_2Cl), -117,3 (CHF_2) ppm.

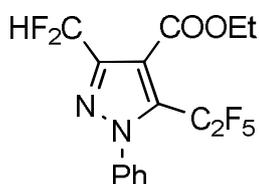
Ejemplo 20:**Ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico:**

Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (3,0 g, 8,56 mmol) en etanol (15 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-clorodifluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,74 g, 8,49 mmol, 99 %) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,57-7,47 (m, 5H, N-fenilo), 7,12 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,5 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165,9 (CO), 147,4 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 25,8 Hz), 139,8 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 33,0 Hz), 138,9 (N- C_{IV} fenilo), 130,5 (CH fenilo), 129,3 (CH fenilo), 126,2 (CH fenilo), 119,2 (t, CF_2Cl , $J_{\text{C-F}}$ = 290,6 Hz), 112,1 (C_{IVarom}), 108,9 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 239,0 Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -46,9 (CF_2Cl), -117,8 (CHF_2) ppm.

Ejemplo 21:

Éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:

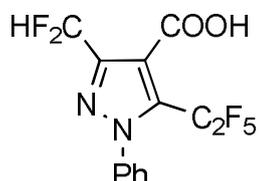


Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,5 ml, 20,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,4 ml, 20,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,5,5,5-pentafluoroacetoacetato de etilo (3,5 ml, 11,4 mmol) a una solución de piridina (2,7 g, 34,4 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces fenil hidrazina (2,0 ml, 20,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (3,73 g, 9,70 mmol, 85 %) como un sólido beige.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,58-7,35 (m, 5H, N-Ph), 7,04 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,8 Hz), 4,40 (q, 2H, CH_2 , J = 7,1 Hz), 1,38 (t, 3H, CH_3 , J = 7,2 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): δ = 165,8 (CO), 147,6 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 25,8 Hz), 138,7 (N- C_{IV} fenilo), 135,1 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 40,4 Hz), 130,6 (CH fenilo), 129,4 (CH fenilo), 125,9 (CH fenilo), 118,4 (qt, CF_3 , $J^1_{\text{C-F}}$ = 287,5 Hz, $J^3_{\text{C-F}}$ = 37,5 Hz), 116,4 (C_{IVarom}), 109,6 (tq, CF_2 , $J^1_{\text{C-F}}$ = 255,3 Hz, $J^3_{\text{C-F}}$ = 41,6 Hz), 109,4 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 238,6 Hz), 62,1 (CH_2), 13,7 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): δ = -83,6 (CF_3), -107,1 (CF_2), -117,3 (CHF_2) ppm.

Ejemplo 22:

Ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:



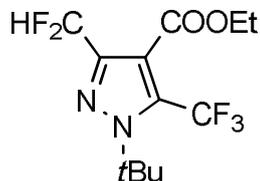
Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (3,0 g, 7,81 mmol) en etanol (15 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-fenil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (2,71 g, 7,61 mmol, 98 %) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): δ = 7,60-7,37 (m, 5H, N-fenilo), 7,14 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}}$ = 53,6 Hz) ppm. RMN de ^{13}C (MeOD , 75 MHz, 25 °C): δ = 164,0 (CO), 148,6 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 25,6 Hz), 141,4 (N- C_{IV} fenilo), 133,4 (CH fenilo), 133,1 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}}$ = 29,1 Hz), 131,7 (CH fenilo), 130,0 (CH fenilo), 120,6 (qt, CF_3 , $J^1_{\text{C-F}}$ = 287,6 Hz, $J^3_{\text{C-F}}$ = 37,9 Hz), 120,1 (C_{IVarom}), 112,3 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}}$ = 236,4 Hz), 112,1 (tq, CF_2 , $J^1_{\text{C-F}}$ = 262,5 Hz, $J^3_{\text{C-F}}$ = 40,5 Hz) ppm.

RMN de ^{13}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): $\delta = -83,5$ (CF_3), $-107,1$ (CF_2), $-117,9$ (CHF_2) ppm.

Ejemplo 23:

Éster etílico del ácido *N*-*tert*-butil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:

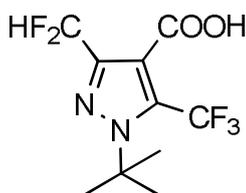


- 5 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,7 ml, 22,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,5 ml, 22,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (2,8 ml, 20,0 mmol) a una solución de piridina (7,1 g, 90,0 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se
10 añadió, gota a gota, a -30 °C, el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió clorhidrato de *tert*-butil hidrazina (3,74 g, 30,0 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (1,68 g, 30 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió seguidamente al compuesto intermedio preparado anteriormente (2-(2,2,2-trifluoroacetil)-3-(dimetilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo) y la mezcla se
15 agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N*-*tert*-butil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (3,29 g, 10,5 mmol, 53 %) como un aceite amarillo.

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): $\delta = 6,80$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 54,0$ Hz), 4,37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,70 (s, 9H, *t*Bu), 1,36 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): $\delta = 161,5$ (CO), 141,9 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 27,8$ Hz), 131,5 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 40,6$ Hz), 119,3 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 270,7$ Hz), 116,9 (C_{IVarom}), 109,9 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 236,7$ Hz), 66,0 (N- C_{IV} *t*Bu), 62,0 (CH_2), 29,9 (q, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 2,4$ Hz), 13,8 (CH_3) ppm. RMN de ^{13}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): $\delta = -53,3$ (CF_3), $-114,4$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 54,0$ Hz) ppm.

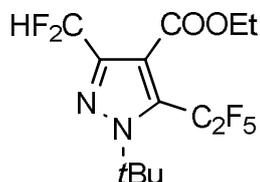
Ejemplo 24:

Ácido *N*-*tert*-butil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico:

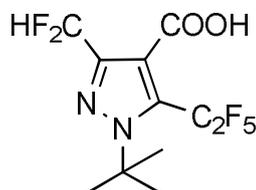


- 25 Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N*-*tert*-butil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,48 g, 7,9 mmol) en etanol (15 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N*-*tert*-butil-3-difluorometil-5-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico (2,15 g, 7,52 mmol, 94 %) como un sólido amarillo.

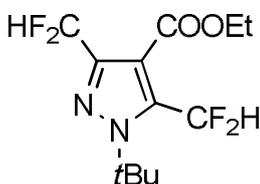
- 30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C): $\delta = 6,92$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,8$ Hz), 1,74 (s, 9H, *t*Bu) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25 °C): $\delta = 166,8$ (CO), 142,9 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 26,9$ Hz), 132,9 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 41,1$ Hz), 119,1 (q, CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 271,1$ Hz), 115,1 (C_{IVarom}), 109,5 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,5$ Hz), 66,7 (N- C_{IV} *t*Bu), 29,9 (q, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz) ppm. RMN de ^{13}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25 °C): $\delta = -54,0$ (CF_3), $-116,0$ (CHF_2) ppm.

Ejemplo 25:**Éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:**

- Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,7 ml, 22,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,5 ml, 22,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4,5,5,5-pentafluoroacetato de etilo (4,68 g, 20,0 mmol) a una solución de piridina (7,1 g, 90,0 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió entonces clorhidrato de *terc*-butil hidrazina (3,74 g, 30,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (2,41 g, 6,61 mmol, 33 %) como un aceite incoloro.
- RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 6,83$ (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 54,1$ Hz), 4,35 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,69 (s, 9H, *t*Bu), 1,34 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 161,2$ (CO), 142,8 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 27,3$ Hz), 130,0 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 31,0$ Hz), 118,6 (qt, CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 287,8$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 38,3$ Hz), 118,5 (C_{IVarom}), 110,8 (tq, CF_2 , $J^1_{\text{C-F}} = 258,1$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 41,0$ Hz), 110,0 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,2$ Hz), 67,6 (N- C_{IV} *t*Bu), 62,0 (CH_2), 30,5 (t, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz), 13,7 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -80,7$ (CF_3), $-100,8$ (CF_2), $-115,5$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 54,1$ Hz) ppm.

Ejemplo 26:**Ácido *N-terc*-butil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico:**

- Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (2,0 g, 5,50 mmol) en etanol (10 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N-terc*-butil-3-difluorometil-5-pentafluoroetil-4-pirazolcarboxílico (1,83 g, 5,44 mmol, 99 %) como un sólido amarillo.
- RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): $\delta = 11,4$ (s ancho, 1H, COOH), 7,01 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,9$ Hz), 1,78 (s, 9H, *t*Bu) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): $\delta = 166,5$ (CO), 143,9 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 26,3$ Hz), 131,5 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 31,0$ Hz), 120,0 (qt, CF_3 , $J^1_{\text{C-F}} = 288,1$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 38,1$ Hz), 117,4 (C_{IVarom}), 110,6 (tq, CF_2 , $J^1_{\text{C-F}} = 258,7$ Hz, $J^3_{\text{C-F}} = 41,2$ Hz), 109,5 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,9$ Hz), 68,3 (N- C_{IV} *t*Bu), 30,6 (t, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): $\delta = -80,3$ (CF_3), $-100,4$ (CF_2), $-116,3$ (CHF_2 , $J_{\text{F-H}} = 53,9$ Hz) ppm.

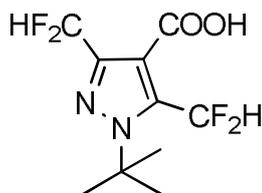
Ejemplo 27:**Éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3,5-bis(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico:**

Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,7 ml, 22,0 mmol) a una solución de TFEDMA (2,5 ml, 22,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo argón en un matraz de teflón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de eliminar el diclorometano al vacío. El residuo se recogió seguidamente en acetonitrilo seco (20 ml). En un segundo matraz de teflón, se añadió 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (2,8 ml, 20,0 mmol) a una solución de piridina (7,1 g, 90,0 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió, gota a gota, a -30°C , el contenido del primer matraz. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente en un baño de enfriamiento y se agitó durante una noche. Se añadió clorhidrato de *terc*-butil hidrazina (3,74 g, 30,0 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (1,68 g, 30 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió seguidamente al compuesto intermedio preparado anteriormente (2-(2,2-difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de pentanos/dietil éter (9:1). Se aisló éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3,5-di(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico (1,77 g, 5,98 mmol, 30 %) como un aceite naranja.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): δ = 7,71 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 52,9$ Hz), 6,97 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 54,0$ Hz), 4,37 (q, 2H, CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,71 (s, 9H, *t*Bu), 1,39 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): δ = 161,9 (CO), 143,4 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,5$ Hz), 137,9 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 24,8$ Hz), 114,5 (C_{IVarom}), 109,9 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 237,3$ Hz), 106,8 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 238,3$ Hz), 65,3 (N- C_{IV} *t*Bu), 61,5 (CH_2), 30,0 (t, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz), 14,0 (CH_3) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): δ = -111,5 (CHF_2), -116,0 (CHF_2) ppm.

Ejemplo 28:

20 **Ácido *N-terc*-butil-3,5-bis(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico:**

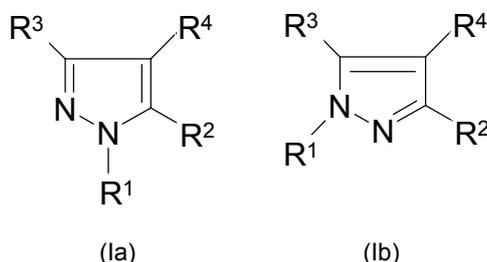


Se mezcló de forma gradual éster etílico del ácido *N-terc*-butil-3,5-di(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico (3,40 g, 11,5 mmol) en etanol (23 ml) con una solución acuosa 8N de hidróxido de sodio (4,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria; el residuo se recogió en agua (40 ml) y se extrajo con dietil éter (20 ml). La acidificación hasta pH 1 con HCl 6M estuvo seguida de extracción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se aisló ácido *N-terc*-butil-3,5-di(difluorometil)-4-pirazolcarboxílico (3,0 g, 11,2 mmol, 97 %) como un sólido ligeramente rojizo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25°C): δ = 7,72 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 52,7$ Hz), 7,06 (t, 1H, CHF_2 , $J_{\text{H-F}} = 53,7$ Hz), 1,75 (s, 9H, *t*Bu) ppm. RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, 25°C): δ = 167,25 (CO), 144,5 (t, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,3$ Hz), 138,8 (q, C_{IVarom} , $J_{\text{C-F}} = 25,1$ Hz), 113,0 (C_{IVarom}), 109,4 (t, CF_2H , $J_{\text{C-F}} = 237,7$ Hz), 106,5 (t, CHF_2 , $J_{\text{C-F}} = 238,8$ Hz), 65,9 (N- C_{IV} *t*Bu), 30,0 (t, CH_3 *t*Bu, $J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz) ppm. RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz, 25°C): δ = -112,5 (CHF_2), -117,4 (CHF_2) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles de las fórmulas (Ia) así como (Ib),



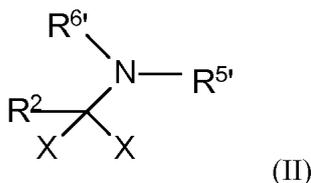
5 en la que

R¹ se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o alquilarilo C₇₋₁₉, CH₂CN, CH₂CX₃, CH₂COOH, CH₂COO-alquilo C₁₋₁₂, y

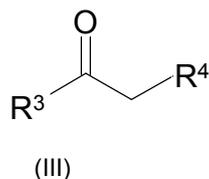
X representa, de forma independiente, F, Cl, Br, I;

10 R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, de grupos haloalquilo C₁₋₆;
R⁴ se selecciona del grupo que comprende Hal, COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉, o donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

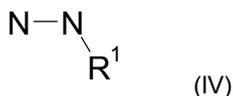
caracterizado porque, en la etapa A), α,α-dihaloaminas de la fórmula (II)



15 en la que X es Cl o F, y R^{5'} y R^{6'} se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₆, se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (III),



20 en la que los radicales R² y R³ tienen cada uno el significado indicado anteriormente y, en la etapa B), se hace reaccionar con hidrazinas de la fórmula (IV)



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente.

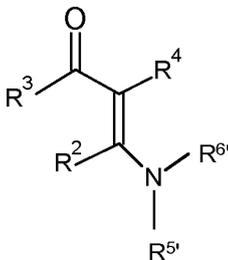
25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

30 R¹ se selecciona del grupo que comprende H, alquilo C₁₋₁₂, CH₂CN, CH₂COO-alquilo C₁₋₁₂, y
R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;
R⁴ se selecciona del grupo que comprende COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ o alquilarilo C₇₋₁₉, o donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ se selecciona del grupo que comprende H, CH₃, CH₂COO-alquilo C₁₋₁₂, y
 R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;
 R⁴ se selecciona del grupo que comprende COOH, (C=O)OR⁵.

5 4. Compuesto de la fórmula (VI)



en la que

R² y R³ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende CF₃, CF₂H, CF₂Cl;
 R⁴ se selecciona del grupo que comprende (C=O)OR⁵;
 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que comprende alquilo C₁₋₆.

10