

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 844 530**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 251/30 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07C 225/14 (2006.01)
C07C 49/255 (2006.01)
C07D 295/125 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2016** **PCT/CN2016/085814**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016** **WO16202254**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2016** **E 16810995 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020** **EP 3312161**

54 Título: **Método para preparar un derivado del ácido pirazolcarboxílico e intermedio del mismo**

30 Prioridad:

19.06.2015 CN 201510346308
19.06.2015 CN 201510348921

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2021

73 Titular/es:

ZHEJIANG YONGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.
(100.0%)
No. 1 5th Donghai Avenue, Zhejiang Provincial
Chemical and Medical Raw Materials Base Linhai
Zone
Zhejiang 317016, CN

72 Inventor/es:

SHAO, HONGMING;
HE, RENBAO;
JIN, YIZHONG y
WANG, LEI

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 844 530 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

Método para preparar un derivado del ácido pirazolcarboxílico e intermedio del mismo

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a un método para preparar derivados del ácido pirazolcarboxílico y sus productos intermedios.

10 **Estado de la técnica**

[0002] El derivado del ácido pirazolcarboxílico, como el ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, es el producto intermedio clave en la preparación de fungicidas.

15 [0003] El documento JP-2000-044541 informa de que, en presencia de una base, los pirazoles sustituidos correspondientes con ésteres de dialquilo de ácido carboxílico, tales como el sulfato de dimetilo, el sulfato de dietilo, se n-metilaron para dar pirazol N-sustituido, y luego después de una serie de reacciones para dar derivados de ácido pirazolcarboxílico. Sin embargo, debido a la toxicidad de sulfato de dialquilo, es difícil aplicar este proceso de preparación a gran escala.

20 [0004] La patente china CN101044116A proporciona un proceso de preparación que usa trialquilfosfato en lugar de sulfato de dialquilo virulento. Sin embargo, este proceso de preparación requiere una reacción de 18-24 horas a una temperatura alta de 180-200 °C. Además, produce grandes cantidades de aguas residuales en el proceso de posprocesamiento, lo que hace que no cumpla con los requisitos ambientales.

25 [0005] La JACS, 73. 3684 (1951) describe que el acetoacetato de (2-etoxi-metileno)-4,4-difluorometiletilo, que se obtuvo haciendo reaccionar 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo con ortoformiato de trietilo y anhídrido acético, y luego se hizo reaccionar con un derivado de hidrazina para dar éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, que luego se hidrolizó para dar el producto de hidrólisis correspondiente. Sin embargo, el 4,4-difluoro-3-oxobutirato de etilo es caro y el rendimiento de este método es inferior al 70 %.

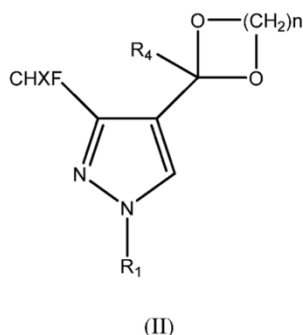
30 [0006] Como se introdujo anteriormente, el estado de la técnica del proceso de preparación del derivado del ácido pirazolcarboxílico presenta muchos problemas, tales como el uso de materiales tóxicos, la dificultad del tratamiento de residuos dio como resultado la contaminación ambiental.

35 **Divulgación de la invención**

40 [0007] Para los problemas anteriormente mencionados en el estado de la técnica, un problema técnico que debe resolverse mediante la presente invención es proporcionar un método de preparación simple, económico y respetuoso con el medio ambiente para preparar derivados del ácido pirazolcarboxílico. Debido al uso de productos intermedios novedosos, el método tiene un alto rendimiento de reacción en cada paso, un bajo contenido de gases y aguas residuales y de bajo costo, y no requiere ningún equipo de reacción especial.

45 [0008] Según la presente invención, el objeto anterior se consigue mediante las siguientes formas de realización.

[0009] Según una forma de realización de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II),



donde,

65 R₁ es metilo o etilo, preferiblemente metilo;

R₄ es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo;

n es 1-4, preferiblemente 1;

X es F, Cl o CF₃, preferiblemente F.

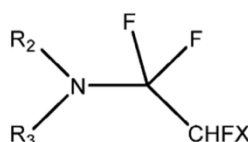
[0010] Según una forma de realización de la presente invención, R₁ es metilo, R₄ es metilo, n es 1, X es F.

[0011] Según una forma de realización de la presente invención, R₁ es etilo, R₄ es hidrógeno, n es 1, X es F.

[0012] Según una forma de realización de la presente invención, R₁ es metilo, R₄ es hidrógeno, n es 1, X es F.

[0013] Según una forma de realización de la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto de la fórmula anterior (II), donde dicho método comprende los siguientes pasos de:

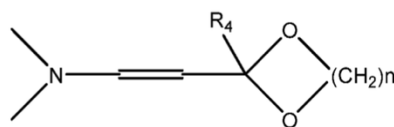
(1) en presencia de ácido de Lewis, hacer reaccionar una α-fluoruro amina de fórmula (III) con un derivado de etileno de fórmula (IV) para obtener sal de vinamidinio de fórmula (V) (es decir, sal de 1,5-diaza-pentadieno), donde dicha α-fluoruro amina de fórmula (III) es la siguiente:



(III)

donde X se define como se describió previamente, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo;

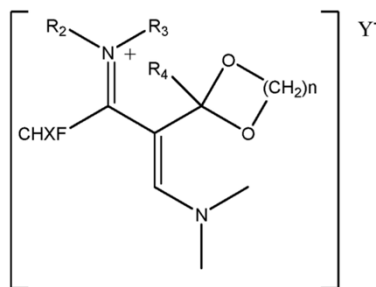
donde dicho derivado de etileno de fórmula (IV) es el siguiente:



(IV)

donde R₄ es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo, y n es 1-4, preferiblemente 1;

donde dicha sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) es la siguiente:

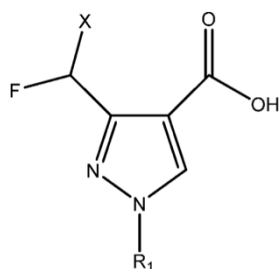


(V)

donde, n, R₂, R₃ y R₄ se definen como se describió anteriormente, y Y⁻ es un anión, donde dicho anión se selecciona de entre [BF₄]⁻, [AlCl₃F]⁻, [AlF₄]⁻, [ZnCl₂F]⁻, [SbF₆]⁻, [SnCl₄F]⁻, [BiCl₃F]⁻, [GaCl₃F]⁻ y [SiCl₄F]⁻, que se derivan de los correspondientes ácidos de Lewis;

(2) hacer reaccionar la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (II).

[0014] Según una forma de realización de la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto de la siguiente fórmula (I),



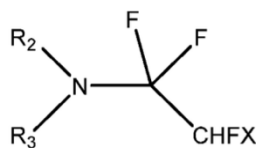
(I)

donde R_1 es metilo o etilo, preferiblemente metilo;

X es F, Cl o CF_3 , preferiblemente F;

donde dicho método comprende los siguientes pasos de:

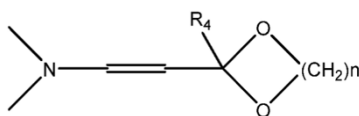
(1) en presencia de ácido de Lewis, hacer reaccionar una α -fluoruro amina de fórmula (III) con un derivado de etileno de fórmula (IV) para obtener sal de vinamidinio de fórmula (V) (es decir, sal de 1,5-diaza-pentadieno), donde dicha α -fluoruro amina de fórmula (III) es la siguiente:



(III)

donde, X se define como se describió previamente, y R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , preferiblemente metilo;

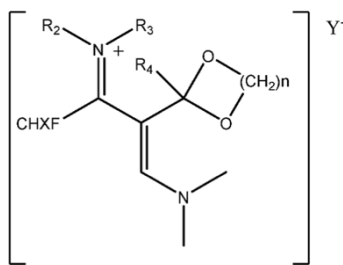
donde dicho derivado de etileno de fórmula (IV) es el siguiente:



(IV)

donde R_4 es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo, y n es 1-4, preferiblemente 1;

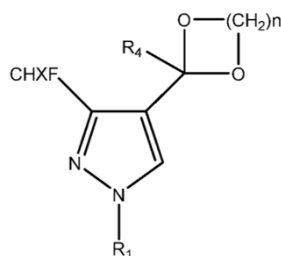
donde dicha sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) es la siguiente:



(V)

donde las definiciones de n, R_2 , R_3 y R_4 son como se describió anteriormente y Y^- es un anión, donde dicho anión se selecciona de entre $[BF_4]^-$, $[AlCl_3F]^-$, $[AlF_4]^-$, $[ZnCl_2F]^-$, $[SbF_6]^-$, $[SnCl_4F]^-$, $[BiCl_3F]^-$, $[GaCl_3F]^-$ y $[SiCl_4F]^-$, que se derivan de los correspondientes ácidos de Lewis;

(2) hacer reaccionar la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (II),
donde dicho compuesto de fórmula (II) es el siguiente:



(II)

donde las definiciones de X, n, R₁ y R₄ son como se describió anteriormente;

(3) hidrolizar y oxidar uno de los compuestos de fórmula (II) con n=1-4 para obtener el compuesto de fórmula (I).

[0015] Según una forma de realización de la presente invención, el ácido de Lewis en el paso (1) se selecciona de entre los siguientes compuestos: BF₃, AlCl₃, AlF₃, ZnCl₂, PF₅, SbF₅, SnCl₄, BiCl₃, GaCl₃ y SiCl₄, preferiblemente BF₃.

[0016] Según una forma de realización de la presente invención, la temperatura de reacción en el paso (1) es de aproximadamente -20 °C a 60 °C, preferiblemente aproximadamente de -10 °C a 40 °C, y más preferiblemente alrededor de 0 °C - a 30 °C. Por razones económicas, la reacción en el paso (1) se realiza preferiblemente a temperatura ambiente.

[0017] Según una forma de realización de la presente invención, la α-fluoruro amina usada en el paso (1) se selecciona de entre 1,1,2,2-tetrafluoro-etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2,2-tetrafluoro-etil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dietilamina, seleccionada preferiblemente de entre 1,1,2,2-tetrafluoro-etil-N, N-dimetilamina y 1,1,2,2-tetrafluoro-etil-N,N-dietilamina, y seleccionada más preferiblemente de entre 1,1,2,2-tetrafluoro-etil-N,N-dimetilamina.

[0018] La cantidad de ácido de Lewis usado no está particularmente limitada. Según una forma de realización de la presente invención, la proporción molar del ácido de Lewis y la α-fluoruro amina en el paso (1) es de 1:1 a 10:1, preferiblemente de 1:1 a 5:1 y más preferiblemente de 1:1 a 1,3:1; la proporción molar de la α-fluoruro amina y el derivado de etileno es de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:5 a 5:1, y más preferiblemente de 1,3:1 a 1:1,3.

[0019] Según una forma de realización de la presente invención, la reacción en el paso (2) del método anterior se realiza en presencia de solvente. El solvente adecuado, por ejemplo, se selecciona de entre hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno. O el solvente adecuado se selecciona de entre hidrocarburos alifáticos y aromáticos que se sustituyen por flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobencenos. Además, se puede usar éter como el solvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico, éter fipenílico, éter metil terc-butílico, éter isopropilético, dioxano, éter diemético de dietilenglicol, dimetil etilenglicol o THF. También se puede usar nitrilo como el solvente adecuado, como metilnitrilo, butironitrilo o benzonitrilo. Dicho solvente se selecciona preferiblemente de entre éter dietílico, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano, y más preferiblemente, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

[0020] Según una forma de realización de la presente invención, la hidrazina usada en el paso (2) es metilhidracina o etilhidrazina, preferiblemente metilhidracina.

[0021] Según una forma de realización de la presente invención, la proporción molar de la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) y la hidrazina anteriormente mencionada en el paso (2) es de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:5 a 5:1, y más preferiblemente 1,3:1 a 1:1,3.

[0022] Según una forma de realización de la presente invención, la temperatura de reacción en el paso (2) es de aproximadamente -20 °C a 60 °C, de manera preferible de aproximadamente -10 °C a 40 °C, y más preferiblemente alrededor de 0 °C a 30 °C. Por razones económicas, la reacción en el paso (2) en la reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente.

[0023] Según una forma de realización de la presente invención, la reacción de hidrólisis de los compuestos de fórmula (II) en el paso (3) se realiza en presencia de un solvente, y el solvente usado para la reacción de hidrólisis se selecciona de entre una mezcla de metanol, etanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano, etc., con agua, o usando agua sola como solvente, preferiblemente usando agua.

[0024] Según una forma de realización de la presente invención, la reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo en condiciones básicas o ácidas, preferiblemente en condiciones ácidas. El ácido usado para la reacción de hidrólisis puede ser ácido orgánico o ácido, preferiblemente ácido inorgánico. El ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido fosfórico, etc., preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La temperatura de la reacción de hidrólisis puede ser de aproximadamente 30 °C a 100 °C, de manera preferible de aproximadamente 30 °C a 70 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 50 °C a 60 °C. Cuando la reacción de hidrólisis se realiza en presencia de ácido, la proporción molar del compuesto de fórmula (II) y el ácido puede ser un exceso de ácido, donde dicha proporción molar es de 1:2 a 1:10, preferiblemente de 1:3 a 1:5, y más preferiblemente de 1:2 a 1:3.

[0025] Según una forma de realización de la presente invención, el agente oxidante usado en la reacción de oxidación puede ser de peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, permanganato de potasio, clorato de sodio, o clorato de potasio, etc., preferiblemente peróxido de hidrógeno o hipoclorito de sodio. En la reacción de oxidación, el agente oxidante se usa en exceso.

[0026] Según una forma de realización de la presente invención, la reacción de oxidación se realiza en el mismo solvente que se usa en la reacción de hidrólisis, y dicho solvente se selecciona de una mezcla de entre metanol, etanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano, etc., con agua, o usando agua sola como solvente, preferiblemente usando agua.

[0027] Según una forma de realización de la presente invención, la reacción de hidrólisis y la reacción de oxidación se llevan a cabo de manera continua, y en base al mol del compuesto de fórmula (II), el agente oxidante se usa en una cantidad de 1: 2 a 1:10 moles, preferiblemente de 1:3 a 1:5 moles, y más preferiblemente de 1:2 a 1:3 moles. En la reacción de oxidación, la temperatura de reacción puede ser aproximadamente de 30 °C a 100 °C, de manera preferible de aproximadamente 50 °C a 100 °C, y más preferiblemente alrededor de 70 °C a 100 °C.

Breve descripción de los dibujos

[0028]

Figura 1: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 2: Espectro de RMN ¹H del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Figura 3: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 4: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 5: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 6: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 7: Espectro de RMN ¹H del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Figura 8: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 9: Espectro de RMN ¹H de 1-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona.

Figura 10: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-acetaldehído.

Figura 11: Espectro de RMN ¹H de 1-(3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona.

Figura 12: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-acetaldehído.

Figura 13: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 14: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 15: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 16: Espectro de RMN ¹H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 17: Espectro de RMN ^1H de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol.

Figura 18: Espectro de RMN ^1H de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol.

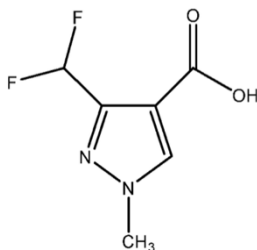
Descripción detallada de la forma de realización preferida

[0029] Para hacer más evidentes el objetivo, la solución técnica y las ventajas de la presente invención, la presente invención proporciona las siguientes formas de realización y estas simplemente sirven para explicar la presente invención y, por lo tanto, no pueden interpretarse como limitantes del alcance de la presente patente de invención.

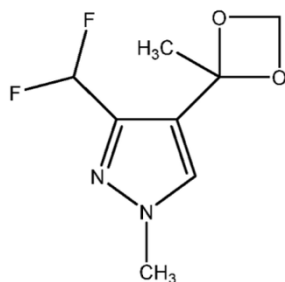
[0030] Cabe señalar que cualquier modificación, sustitución equivalente y mejora, etc., que se realicen dentro del espíritu y los principios de la presente invención, deberían incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0031]



[0032] Añadir 70 g de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina (0,48 mol) y 300 g de acetonitrilo a un bulbo de reacción de 1000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, y luego verter 150 g de solución de acetonitrilo BF_3 en el bulbo de reacción a 20 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, contiene 1,2 equivalentes de BF_3), gota a gota durante 15-30 min, y agitar los reactivos en el bulbo de reacción durante 30 min. Verter 81,8 g (0,58 mol) de N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il) en el bulbo de reacción gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción anterior a 20 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Enfriar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C después de 2 horas de aislamiento térmico y verter la solución de acetonitrilo de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1,1 equivalentes de hidrazina), gota a gota durante más de 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 20 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Realizar la destilación de presión reducida del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar el acetonitrilo. Añadir 250 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, llevar a cabo la cristalización de la mezcla resultante, y el periodo de cristalización es de 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 75 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,3 % y el rendimiento de este método de preparación es del 93,3 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que se pudo determinar como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol, que es uno de los compuestos de fórmula (II).



[0033] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

espectrometría de masas: m/z: 204,07 (100,0 %); 205,07 (9,4 %);

análisis elemental: C, 47,06; H, 4,94; F, 18,61; N, 13,72; O, 15,67.

[0034] Añadir 75 g del compuesto anterior de fórmula (II), 300 g de agua y 100 g de ácido clorhídrico al 30% (0,82 mol) a un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 50-60 °C y llevar a cabo la reacción de hidrólisis durante 5 h. A continuación, verter 480 g de solución de hipoclorito de sodio al 10 % (0,65 mol), aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C, y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5 h. Después de eso, enfriar el sistema de reacción lentamente a 10 °C y cristalizar el producto resultante durante 2 h. Filtrar la mezcla para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 57,70 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,5 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,3 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

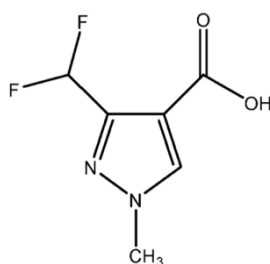
[0035] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

espectrometría de masas: m/z: 176,04 (100,0 %); 177,04 (7,3 %);

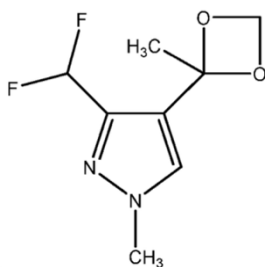
análisis elemental: C, 40,92; H, 3,43; F, 21,57; N, 15,91; O, 18,17.

Ejemplo 2: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0036]



[0037] Añadir 73 g (0,5 mol) de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil dimetilamina y 300 g de acetonitrilo a un bulbo de reacción de 1000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro y luego verter 180 g de solución de acetonitrilo BF₃ en el bulbo de reacción a 0 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil dimetilamina, contiene 1,3 equivalentes de BF₃), gota a gota durante 15-30 min y agitar los reactivos en el bulbo de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Verter 78 g (0,55 mol) de N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo en el bulbo de reacción, gota a gota durante 30 min. Llevar a cabo la reacción en el bulbo a 30 °C con aislamiento térmico durante 2 horas. Enfriar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C después de 2 horas de aislamiento térmico y verter una solución de acetonitrilo de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1,1 equivalentes de hidrazina), gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 30 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Llevar a cabo la destilación de presión reducida del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar el acetonitrilo. Añadir 250 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, se lleva a cabo la cristalización de la mezcla resultante, y el periodo de cristalización es de 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 74,3 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,1 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,6 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil dimetilamina). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol, que es uno de los compuestos de fórmula (II).



[0038] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

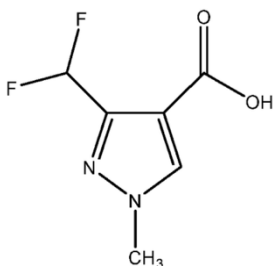
espectrometría de masas: m/z: 204,07 (100,0 %); 205,07 (9,4 %);

análisis elemental: C, 47,06; H, 4,94; F, 18,61; N, 13,72; O, 15,67.

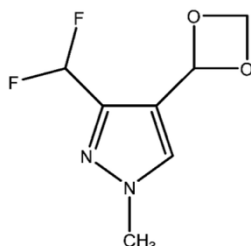
[0039] Añadir 74,3 g de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol, 300 g de agua y 90 g de ácido clorhídrico al 30 % (0,74 mol) a un bulbo de reacción de 1000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 50-60 °C y realizar la reacción de hidrólisis durante 5 h. A continuación, verter 80 g de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,70 mol), aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5 h. Después de eso, enfriar el sistema de reacción lentamente a 10 °C, y cristalizar el producto resultante durante 2 h. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 60 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,5% y el rendimiento de este método de preparación es del 95,2 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 3: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0040]



[0041] Excepto si se usa 0,58 mol de N, N-dimetil-2-(1,3-dioxo-2-il)-vinilo en vez de usar N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 1. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,0 %. Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxetan-2-il)-1-metil-1H-pirazol.



El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

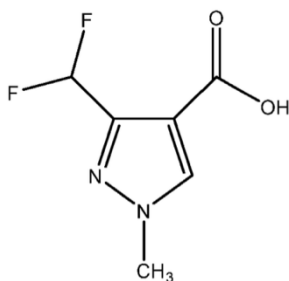
espectrometría de masas: m/z: 190,06 (100,0 %); 191,06 (7,7 %);

análisis elemental: C, 44,22; H, 4,24; F, 19,98; N, 14,73; O, 16,83.

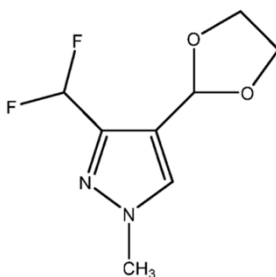
[0042] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 1 usando 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,0 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 4: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0043]



[0044] Excepto si se usa 0,58 mol de N, N-dimetil-2-(1,3-dioxolan-2-il)-vinilo en vez de N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 1. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil dimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,4 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.



[0045] El resultado del análisis elemental y el análisis de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

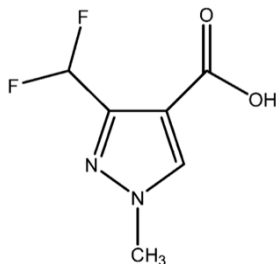
espectrometría de masas: m/z: 204,07 (100,0 %); 205,07 (9,4 %);

análisis elemental: C, 47,06; H, 4,94; F, 18,61; N, 13,72; O, 15,67.

[0046] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 1 usando 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,4 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 5: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0047]

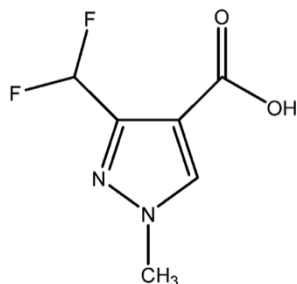


[0048] Añadir 150 g (1,03 mol) de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina y 800 g de tetrahidrofurano a un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro y luego verter 350 g de solución de tetrahidrofurano BF_3 a 0 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, contiene 1,3 equivalentes de BF_3), gota a gota durante 15-30 min y agitar los reactivos en el bulbo de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Verter 175 g de N, N-dimetil-2-(1,3-dioxolan-2-il)-vinilo (1,13 mol) en el bulbo de reacción, gota a gota durante 30 min. Mantener la temperatura de reacción a 0 °C durante 2 horas. Después de eso, aumentar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C y verter una solución de tetrahidrofurano de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1,3 equivalentes de hidrazina), gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 20 °C y realizar la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Llevar a cabo una destilación de presión reducida de la mezcla del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar el tetrahidrofurano hasta que casi se evapore de la mezcla del producto. Añadir 500 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, se lleva a cabo la cristalización de la mezcla resultante y el periodo de cristalización es de 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 150 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,5 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,6 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metil-1H-pirazol, que es uno de los compuestos de fórmula (II).

[0049] Equipar un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios con un dispositivo de agitación y un termómetro. Añadir 150 g de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol, 600 g de agua y 150 g de ácido clorhídrico al 30 % (1,23 mol) en el bulbo de reacción, aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 50-60 °C y llevar a cabo la reacción de hidrólisis durante 5 h. A continuación, verter 150 g de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,32 mol), aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5 h. Después de eso, enfriar el sistema de reacción lentamente a 10 °C y cristalizar el producto resultante durante 2 h. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 120 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,2 % y el rendimiento de este método de preparación es del 93,2 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

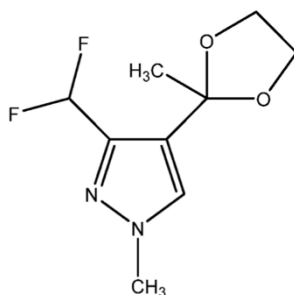
Ejemplo 6: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0050]



[0051] Añadir 145g de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina (1,0 mol) y 700 g de tetrahidrofurano a un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro y luego verter 350 g de solución de tetrahidrofurano BF_3 a 0 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, contiene 1,3 equivalentes de BF_3), gota a gota durante 15-30 min. Agitar los reactivos en el bulbo de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, verter 185g de N, N-dimetil-2-(2-

metil-1,3-dioxolan-2-il)-vinilo (1,20 mol) en el bulbo de reacción, gota a gota durante 30 min. Mantener la temperatura de reacción a 0 °C durante 2 horas. Después de eso, aumentar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C y verter una solución de tetrahidrofurano de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1,3 equivalentes de hidrazina), gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 20 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Llevar a cabo la destilación de presión reducida del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar tetrahidrofurano hasta que casi se evapore de la mezcla del producto. Añadir 500 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, se lleva a cabo la cristalización de la mezcla resultante y el periodo de cristalización dura 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 155 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,5 % y el rendimiento de este método de preparación es del 93,6 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina). El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol.



[0052] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

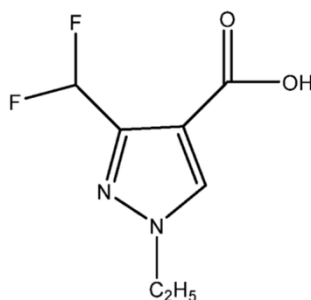
espectrometría de masas: m/z: 218,09 (100,0 %); 219,09 (9,9 %);

análisis elemental: C, 49,54; H, 5,54; F, 17,41; N, 12,84; O, 14,66.

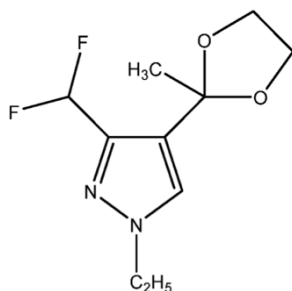
[0053] Añadir 135g de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol, 500 g de agua y 180 g de ácido clorhídrico al 30 % (1,32 mol) a un bulbo de reacción de 3000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 50-60 °C y llevar a cabo la reacción de hidrólisis durante 5h. Verter 900 g de solución de hipoclorito de sodio al 10 % (1,21 mol), aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5h. Después de eso, enfriar el sistema de reacción lentamente durante 10 °C y cristalizar el producto resultante durante 2 h. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 118g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,3 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,8% (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 7: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0054]



[0055] Excepto si se usa una solución de tetrahidrofurano de etilhidrazina en vez de una solución de tetrahidrofurano de metilhidracina, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 6. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil-dimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,9 %. Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0056] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

espectrometría de masas: m/z : 232,10 (100,0 %); 233,11 (11,1 %);

análisis elemental: C, 51,72; H, 6,08; F, 16,36; N, 12,06; O, 13,78.

[0057] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 6 usando 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,5 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

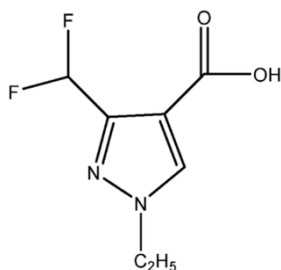
[0058] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de dicho producto objetivo son los siguientes:

espectrometría de masas: m/z : 190,06 (100,0 %); 191,06 (7,7 %);

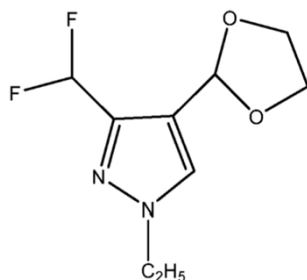
análisis elemental: C, 44,22; H, 4,24; F, 19,98; N, 14,73; O, 16,83.

Ejemplo 8: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0059]



[0060] Excepto si se usa una solución de tetrahidrofurano de etilhidrazina en vez de usar una solución de tetrahidrofurano de metilhidracina, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 5. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil-dimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,6 %. Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-etil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0061] El resultado al análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

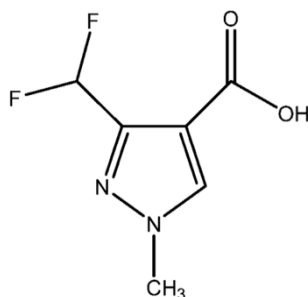
espectrometría de masas: m/z: 218,09 (100,0 %); 219,09 (9,9 %);

análisis elemental: C, 49,54; H, 5,54; F, 17,41; N, 12,84; O, 14,66.

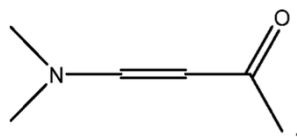
[0062] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 5 usando 3-(difluorometil)-1-etil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-etil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91, 2 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo de referencia 9: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0063]



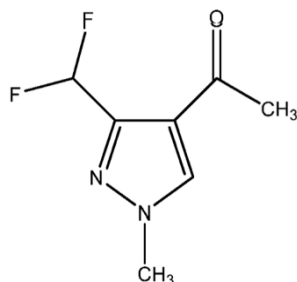
[0064] Cuando n=0, R4=metilo, el compuesto correspondiente de fórmula (IV) es el siguiente:



es decir, 4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona.

[0065] Añadir 73g de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina (0,5 mol) y 300 g de acetonitrilo a un bulbo de reacción de 1000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro y luego verter 160 g de solución de acetonitrilo BF₃ en el bulbo de reacción a 20 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, contiene 1,2 equivalentes de BF₃), gota a gota durante 15-30 min, agitar los reactivos en el bulbo de reacción durante 30 min. Verter 73,5g de 4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona (0,65 mol) en el bulbo de reacción, gota a gota durante 30 min. Llevar a cabo la reacción en el bulbo con un aislamiento térmico durante 2 horas. Enfriar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C después de 2 horas de aislamiento térmico y verter una solución de acetonitrilo de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1,2 equivalentes de hidrazina), gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 20 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con un aislamiento térmico durante 2 horas.

Llevar a cabo la destilación a presión reducida del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar el acetonitrilo. Añadir 250 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, se lleva a cabo la cristalización de la mezcla resultante, y el periodo de cristalización dura 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 72g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,3 % y el rendimiento de este método de preparación es del 90,3 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetil dimetilamina). El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 1-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona.



[0066] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 1-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona son los siguientes:

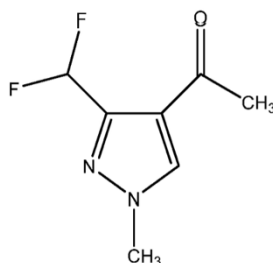
espectrometría de masas: m/z: 174,06 (100,0 %); 175,06 (8,3 %);

análisis elemental: C, 48,28; H, 4,63; F, 21,82; N, 16,09; O, 9,19.

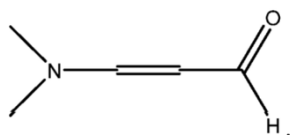
[0067] Añadir 72g del compuesto anterior de fórmula (II) a un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, luego verter 500 g de solución de hipoclorito de sodio al 10 % (0,67 mol) en el bulbo de reacción, aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5 h. Después de eso, enfriar el sistema de reacción lentamente a 10 °C y cristalizar el producto resultante durante 2 h. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 56 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto de objetivo es del 99,5 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,3 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo de referencia 10: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0068]

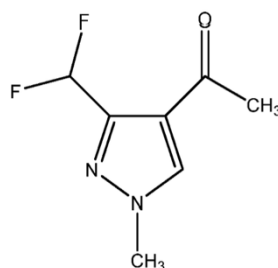


[0069] Cuando n=0, R4=hidrógeno, el compuesto correspondiente de fórmula (IV) es el siguiente:



es decir, 3-(dimetilamino)acrilaldehído.

[0070] Añadir 145g de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina (1,0 mol) y 700 g de acetonitrilo en un bulbo de reacción de 2000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, y luego verter 1650 g de solución de acetonitrilo BF_3 en el bulbo de reacción a 20 °C (donde, con respecto a la cantidad de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, contiene 1,3 equivalentes de BF_3), gota a gota durante 15-30 min, y agitar los reactivos en el bulbo de reacción durante 30 min. Llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Enfriar la temperatura del sistema de reacción a 5 °C después de 2 horas de aislamiento térmico y verter una solución de acetonitrilo de metilhidracina (donde, con respecto a la cantidad de sal de 1,5-diaza-pentadieno, contiene 1 equivalente de hidrazina), gota a gota durante 30 min. Elevar gradualmente la temperatura del sistema de reacción a 20 °C y llevar a cabo la reacción en el bulbo con aislamiento térmico durante 2 horas. Llevar a cabo la destilación a presión reducida del producto de reacción resultante a 60 °C para reciclar el acetonitrilo. Añadir 600 g de agua con una temperatura alrededor de 50-60 °C al producto resultante. Agitar la mezcla resultante enfriándola lenta y gradualmente hasta 0 °C, mientras tanto, se lleva a cabo la cristalización de la mezcla resultante, y el periodo de cristalización dura 1-2 horas. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 148g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,3 % y el rendimiento de este método de preparación es del 92,8 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina). El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído.



[0071] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído son los siguientes:

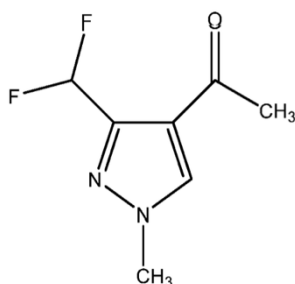
espectrometría de masas: m/z: 160,04 (100,0 %); 161,05 (8,3 %);

análisis elemental: C, 45,01; H, 3,78; F, 23,73; N, 17,50; O, 9,99.

[0072] Añadir 148 g del compuesto anterior de fórmula (II) en un bulbo de reacción de 3000 ml de cuatro orificios equipado con un dispositivo de agitación y un termómetro, luego verter 1000 g de solución de hipoclorito de sodio al 10 % (1,34 mol), aumentar la temperatura de este sistema de reacción a 100 °C y llevar a cabo la reacción de reflujo durante 5 h. Después de eso, enfriar lentamente el sistema de reacción a 10 °C y cristalizar el producto resultante durante 2h. Filtrar la mezcla anterior para obtener cristal, luego lavar, drenar y secar el cristal para obtener 115 g de producto objetivo. La pureza de HPLC del producto objetivo es del 99,5 % y el rendimiento de este método de preparación es del 91,3 % (el rendimiento molar se calcula con respecto a los moles del compuesto anterior de fórmula (II)). Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Referencia ejemplo 11: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0073] Excepto si se usa una solución de acetonitrilo de etilhidracina en vez de una solución de acetonitrilo de metilhidracina, repetir el método de preparación de 1-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona en el ejemplo 9. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 91,4 %. El producto objetivo del método de preparación ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 1-(3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona.



[0074] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 1-(3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona son los siguientes:

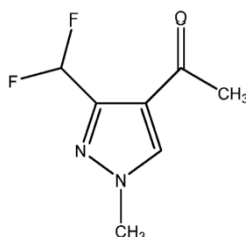
espectrometría de masas: m/z: 188,08 (100,0 %); 189,08 (8,8 %);

análisis elemental: C, 51,06; H, 5,36; F, 20,19; N, 14,89; O, 8,50.

[0075] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 9 usando 1-(3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona como intermedio. Usar 1-(3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,5 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Referencia ejemplo 12: La preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0076] Excepto si se usa una solución de acetonitrilo de etilhidrazina en vez de usar una solución de acetonitrilo de metilhidracina, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído en el ejemplo 10. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde este rendimiento se obtiene como 92,4 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído.



[0077] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído son los siguientes:

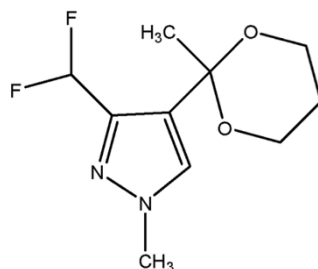
espectrometría de masas: m/z: 1674,06 (100,0 %); 175,06 (8,3 %);

análisis elemental: C, 48,28; H, 4,63; F, 21,82; N, 16,09; O, 9,19.

[0078] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 10 usando 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 94,1 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 13: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0079] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-hexano-2-il)-vinilo en vez de usar N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo -2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 2. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 91,9 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0080] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

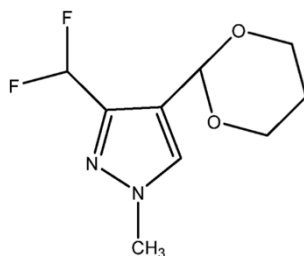
espectrometría de masas: m/z : 232,10 (100,0 %); 233,11 (11,1 %);

análisis elemental: C, 51,72; H, 6,08; F, 16,36; N, 12,06; O, 13,78.

[0081] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 2 usando 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 92,3 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 14: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0082] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(1,3-dioxo-hexano-2-il) vinilo en vez de usar N, N-dimetil-2-(1,3-dioxolan-2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 5. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,9 %. Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxan-2-il)-1-metil-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0083] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxan-2-il)-1-metil-1H-pirazol son los siguientes:

espectrometría de masas: m/z : 218,09 (100,0 %); 219,09 (9,9 %);

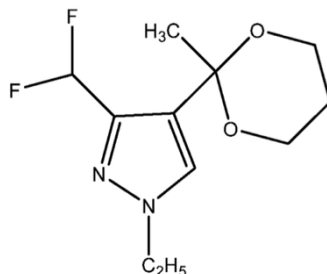
análisis elemental: C, 49,54; H, 5,54; F, 17,41; N, 12,84; O, 14,66.

[0084] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 5 usando 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,6 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 15: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0085] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-hexano-2-il)-vinilo para reemplazar N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo y si se usa una solución de tetrahidrofurano de etilhidrazina para reemplazar la solución de acetonitrilo de metilhidrazina, repetir la preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 2. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-

tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 91,6 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0086] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

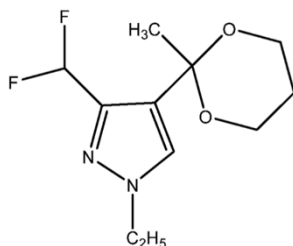
espectrometría de masas: m/z : 246,12 (100,0 %); 247,12 (12,9 %); 248,12 (1,1 %);

análisis elemental: C, 53,65; H, 6,55; F, 15,43; N, 11,38; O, 12,99.

[0087] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 2 usando 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 92,2 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 16: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0088] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-heptan-2-il)-vinilo en vez de usar N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 2. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 91,1 %. Dicho producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0089] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

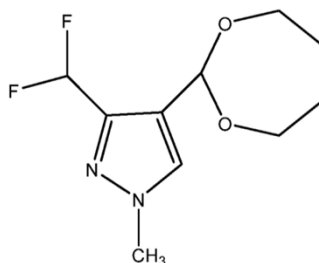
espectrometría de masas: m/z : 246,12 (100,0 %); 247,12 (12,9 %); 248,12 (1,1 %);

análisis elemental: C, 53,65; H, 6,55; F, 15,43; N, 11,38; O, 12,99.

[0090] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 2 usando 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 92,0 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 17: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0091] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(1,3-dioxo-heptan-2-il)-vinilo en vez de usar N, N-dimetil-2-(1,3-dioxolan-2-il)-vinilo, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-metil-1H-pirazol en el ejemplo 5. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 90,8 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-metil-4-(1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0092] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-4-(1,3-dioxepan-2-il)-1-metil-1H-pirazol son de los siguientes:

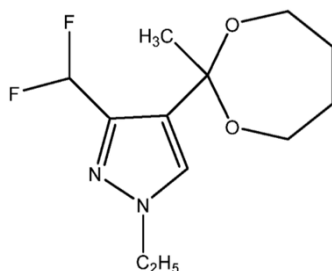
espectrometría de masas: m/z : 232,10 (100,0 %); 233,11 (11,1 %);

análisis elemental: C, 51,72; H, 6,08; F, 16,36; N, 12,06; O, 13,78.

[0093] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 5 usando 3-(difluorometil)-4-1-metil-(1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-4-1-metil-(1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 91,5 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 18: El método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0094] Excepto si se usa N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-heptan-2-il)-vinilo para reemplazar N, N-dimetil-2-(2-metil-1,3-dioxo-2-il)-vinilo y si se usa una solución de tetrahidrofurano de etilhidrazina para reemplazar una solución de acetonitrilo de metilhidracina, repetir el método de preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(2-metil-1,3-dioxetan-2-il)-1H-pirazol en el ejemplo 2. Calcular el rendimiento molar con respecto a los moles de amina de dimetil de N-1,1,2,2-tetrafluoroetildimetilamina, donde dicho rendimiento molar es del 91,7 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol, que es el siguiente:



[0095] El resultado del análisis elemental y el resultado de la espectrometría de masas de 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol son los siguientes:

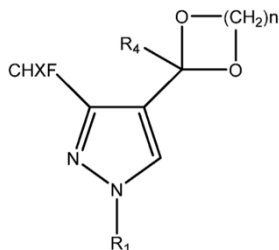
espectrometría de masas: m/z : 260,13 (100,0 %); 261,14 (13,3%); 262,14 (1,2 %);

análisis elemental: C, 55,37; H, 6,97; F, 14,60; N, 10,76; O, 12,29.

[0096] Repetir el método de preparación del ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el ejemplo 2 usando 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como intermedio. Usar 3-(difluorometil)-1-etil-4-(2-metil-1,3-dioxepan-2-il)-1H-pirazol como un valor de referencia para calcular el rendimiento molar del método, donde este rendimiento se obtiene como 92,1 %. El producto objetivo ha sido analizado mediante análisis de RMN ^1H , análisis elemental y espectrometría de masas, que pudo determinarse como ácido 3-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la siguiente fórmula (II),



(II)

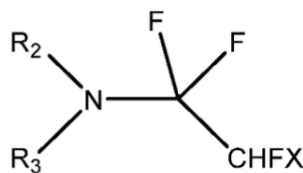
donde

R₁ se selecciona de entre metilo o etilo, preferiblemente metilo;
R₄ se selecciona de entre hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo;
n es 1-4, preferiblemente 1;
X es F, Cl o CF₃, preferiblemente F.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R₁ es metilo, R₄ es metilo, n es 1, X es F.

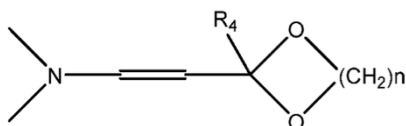
3. Método para preparar el compuesto de fórmula (II), donde dicho método comprende los siguientes pasos de:

(1) en presencia de ácido de Lewis, hacer reaccionar una α-fluoruro amina de fórmula (III) con un derivado de etileno de fórmula (IV) para obtener sal de vinamidinio de fórmula (V) (es decir, sal de 1,5-diaza-pentadieno), donde dicha α-fluoruro amina de fórmula (III) es la siguiente:



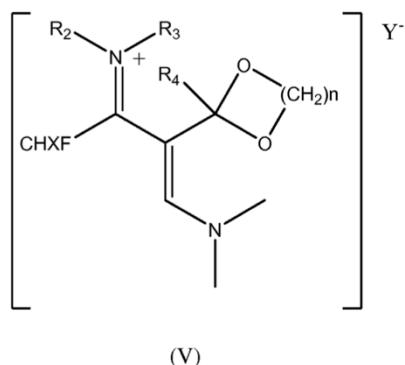
(III)

donde X se define como se describió previamente, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo;
donde dicho derivado de etileno de fórmula (IV) es el siguiente:



(IV)

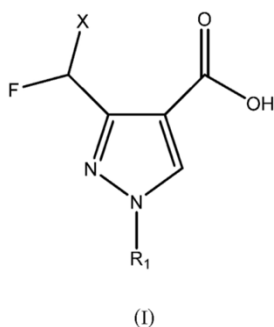
donde R₄ es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo, n es 1-4, preferiblemente 1;
donde dicha sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) es la siguiente:



20 donde n, R₂, R₃ y R₄ se definen como se describió previamente, Y⁻ es un anión, dicho anión se selecciona de entre [BF₄]⁻, [AlCl₃F]⁻, [AlF₄]⁻, [ZnCl₂F]⁻, [SbF₆]⁻, [SnCl₄F]⁻, [BiCl₃F]⁻, [GaCl₃F]⁻ y [SiCl₄F]⁻, que se derivan de los correspondientes ácidos de Lewis;

(2) hacer reaccionar la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (II).

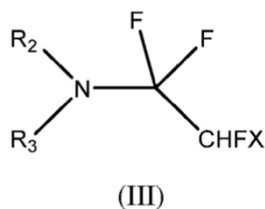
25 4. Método para preparar el compuesto de fórmula (I), donde dicho compuesto de fórmula (I) es el siguiente:



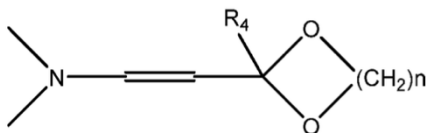
45 donde R₁ es metilo o etilo, preferiblemente metilo;
X es F, Cl o CF₃, preferiblemente F;

donde dicho método comprende los siguientes pasos de:

(1) en presencia de ácido de Lewis, hacer reaccionar α-fluoruro amina de fórmula (III) con un derivado de etileno de fórmula (IV) para obtener sal de vinamidinio de fórmula (V) (es decir, sal de 1,5-diaza-pentadieno), donde dicha α-fluoruro amina de fórmula (III) es la siguiente:

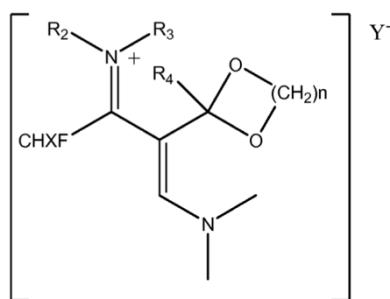


65 donde X se define como se describió previamente y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo;
donde dicho derivado de etileno de fórmula (IV) es el siguiente:



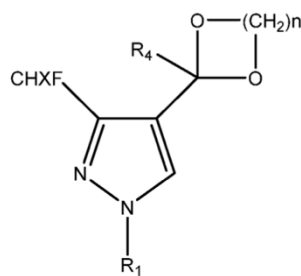
(IV)

donde R_4 es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo y n es 1-4, 1;
donde dicha sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) es la siguiente:



(V)

donde n , R_2 , R_3 y R_4 se definen como se describió previamente e Y^- es un anión, donde dicho anión se selecciona de entre $[BF_4]^-$, $[AlCl_3F]^-$, $[AlF_4]^-$, $[ZnCl_2F]^-$, $[SbF_6]^-$, $[SnCl_4F]^-$, $[BiCl_3F]^-$, $[GaCl_3F]^-$ y $[SiCl_4F]^-$;
(2) hacer reaccionar la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (II),
donde dicho compuesto de fórmula (II) es el siguiente:



(II)

donde X , n , R_1 y R_4 se definen como se describe previamente;
(3) hidrolizar y oxidar uno de los compuestos de fórmula (II) con $n=1-4$ para obtener el compuesto de fórmula (I).

5. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** el ácido de Lewis en el paso (1) se selecciona de entre los siguientes compuestos: BF_3 , $AlCl_3$, AlF_3 , $ZnCl_2$, PF_5 , SbF_5 , $SnCl_4$, $BiCl_3$, $GaCl_3$ y $SiCl_4$, preferiblemente BF_3 , donde la proporción molar del ácido de Lewis y la α -fluoruro amina es de 1:1 a 10:1, preferiblemente de 1:1 a 5:1, más preferiblemente de 1:1 a 1,3:1.

6. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** las temperaturas de reacción en el paso (1) y el paso (2) son aproximadamente de $-20^\circ C$ a $60^\circ C$, preferiblemente de $-10^\circ C$ a $40^\circ C$, más preferiblemente de $0^\circ C$ a $30^\circ C$.

7. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la reacción en el paso (2) se realiza en presencia de solvente, donde dicho solvente se selecciona de entre éter dietílico, acetonitrilo, cloruro de metileno y tetrahidrofurano, preferiblemente cloruro de metileno o tetrahidrofurano.
- 5 8. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la hidrazina usada en el paso (2) es metilhidracina o etilhidrazina, preferiblemente metilhidracina.
- 10 9. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la proporción molar de la sal de 1,5-diaza-pentadieno de fórmula (V) y de la hidrazina en el paso (2) es de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:5 a 5:1, más preferiblemente de 1,3:1 a 1:1,3.
- 15 10. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la reacción de hidrólisis del compuesto de fórmula (II) en el paso (3) se realiza en presencia de solvente, donde dicho solvente se selecciona de entre una mezcla de metanol, etanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano, etc., con agua o usando agua sola como un solvente, preferiblemente usando agua o tetrahidrofurano como un solvente.
- 20 11. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la reacción de hidrólisis del compuesto de fórmula (II) en el paso (3) se realiza en presencia de ácido, donde dicho ácido es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido fosfórico, etc., preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, donde la proporción molar del compuesto de fórmula (II) y el ácido es de 1:2 a 1:10, preferiblemente de 1:3 a 1:5, más preferiblemente de 1:2 a 1:3.
- 25 12. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** el agente oxidante usado en el paso (3) se selecciona de entre peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, permanganato de potasio, clorato de sodio, clorato de potasio, etc., preferiblemente peróxido de hidrógeno o hipoclorito de sodio, donde la temperatura de reacción de oxidación es aproximadamente de 30 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C, más preferiblemente de 70 °C a 100 °C.
- 30 13. Método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, **caracterizado por el hecho de que** la reacción de hidrólisis y la reacción de oxidación en el paso (3) se llevan a cabo de forma continua, donde la proporción molar del compuesto de fórmula (II) y del agente oxidante es de 1:2 a 1:10, preferiblemente de 1:3 a 1:5, más preferiblemente de 1:2 a 1:3.

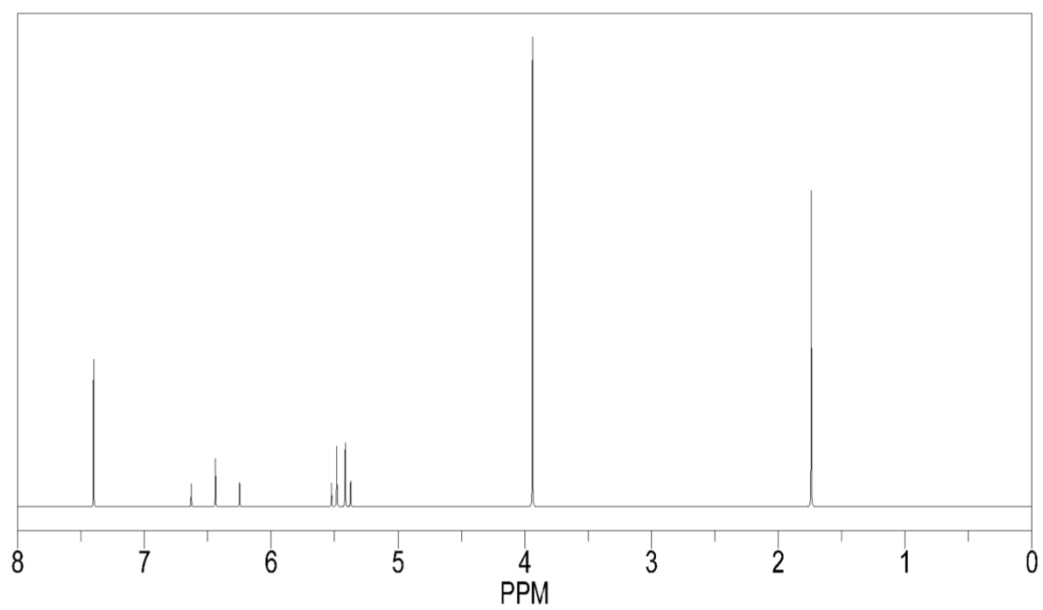


Figura 1

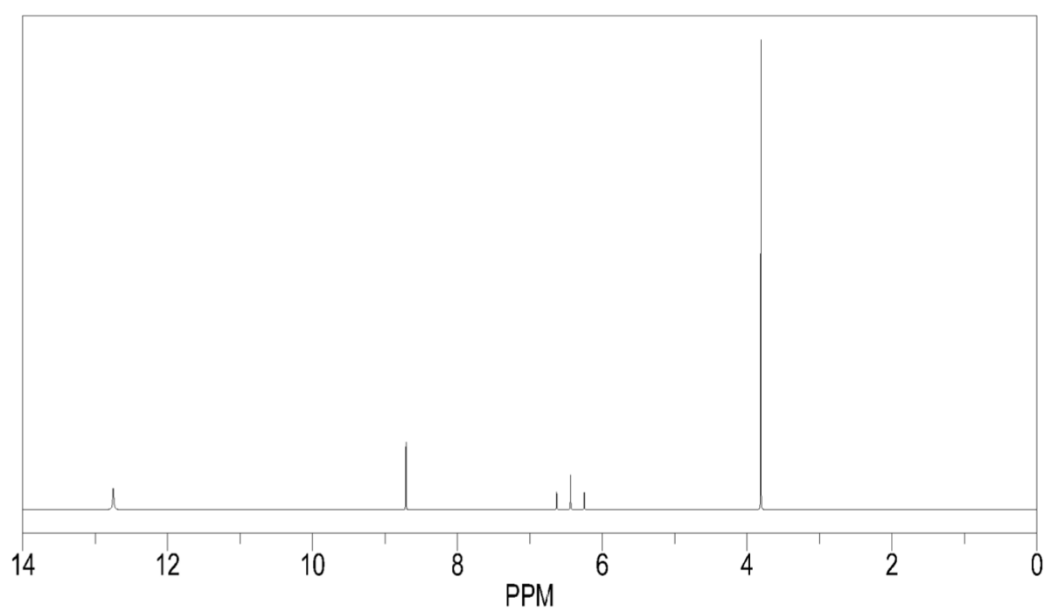


Figura 2

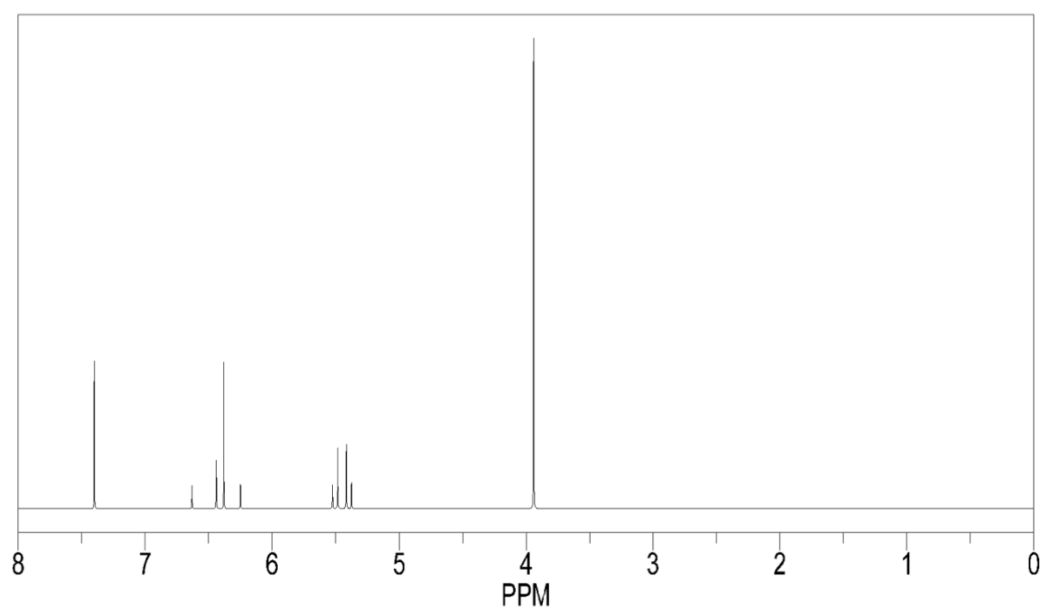


Figura 3

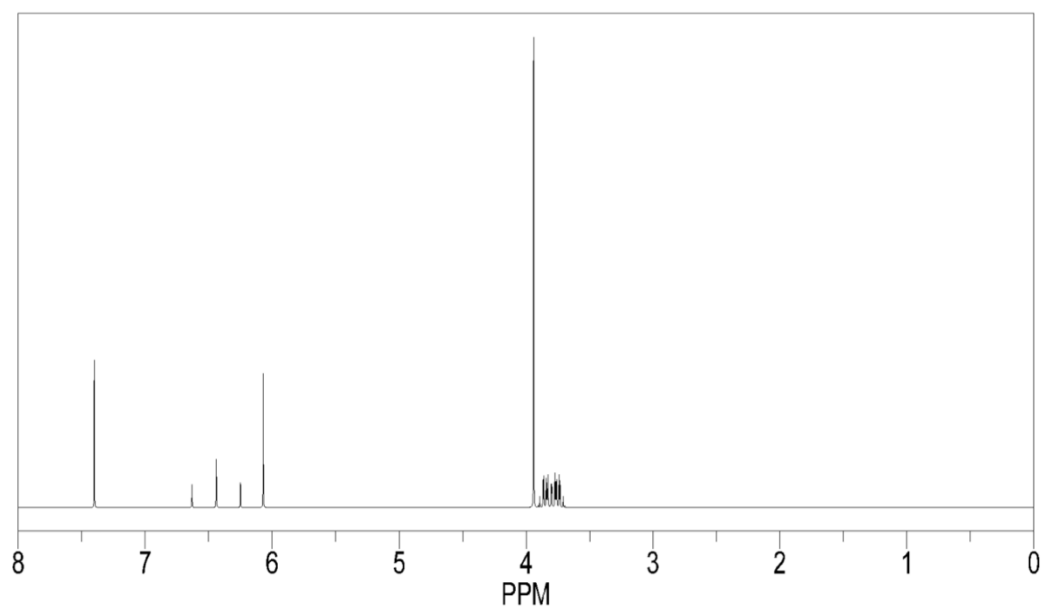


Figura 4

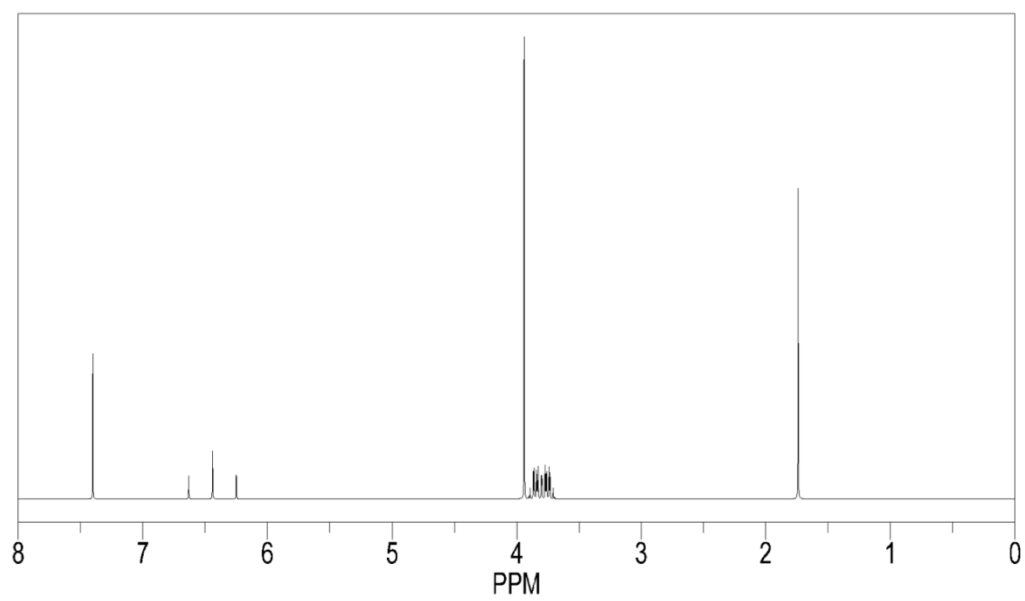


Figura 5

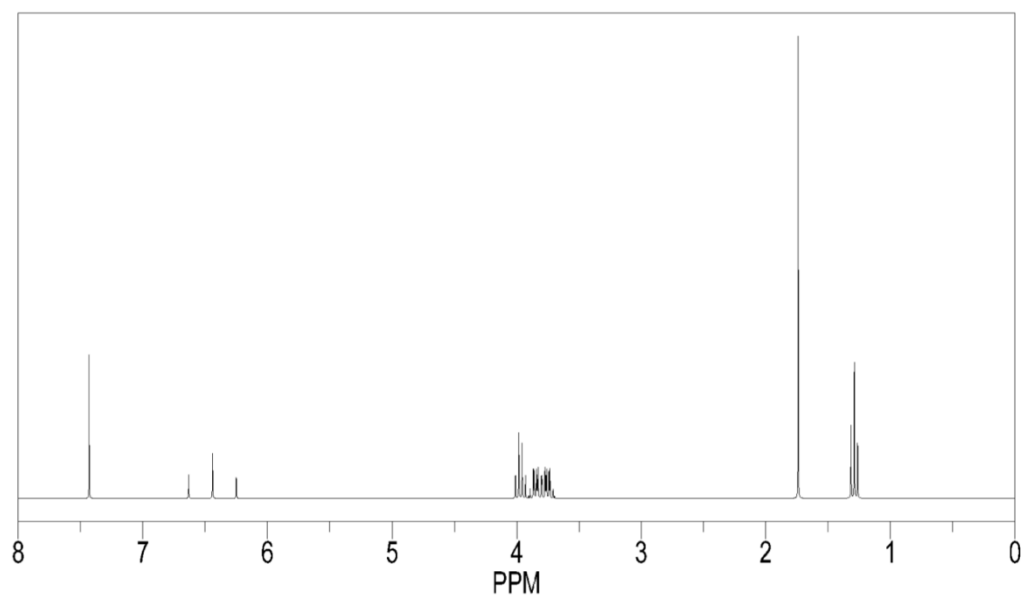


Figura 6

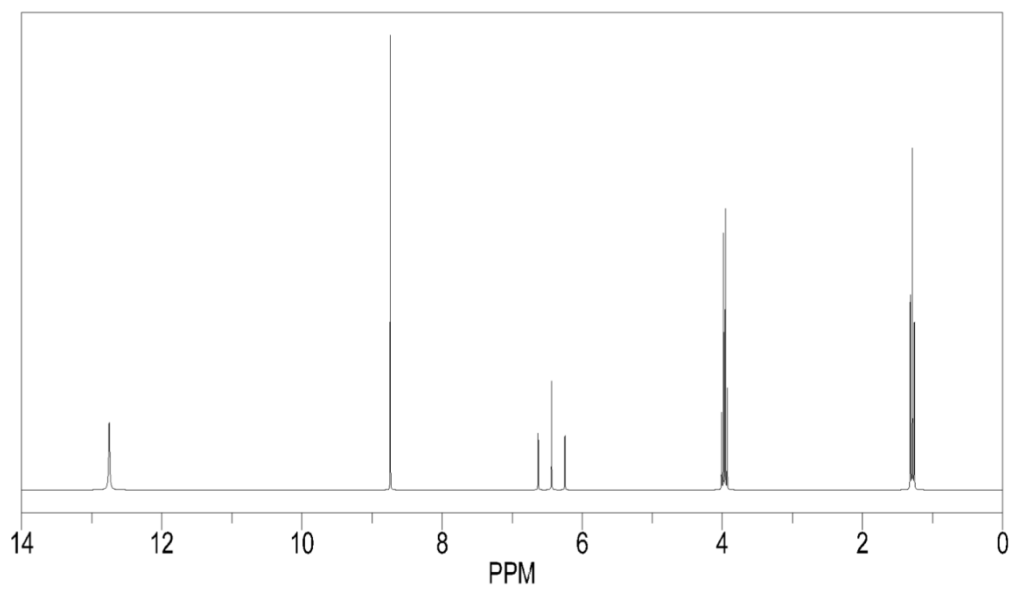


Figura 7

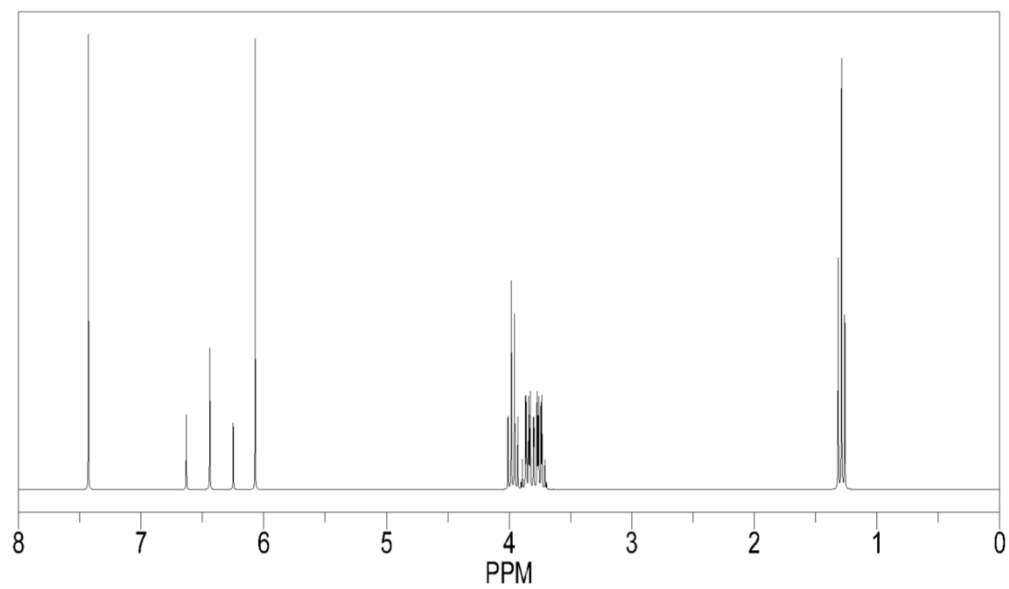


Figura 8

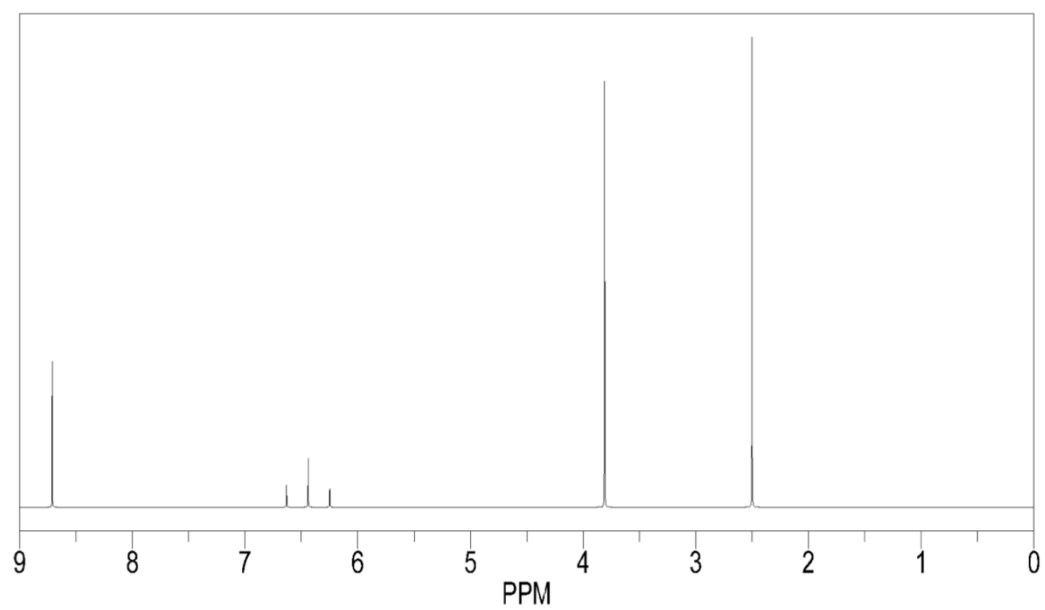


Figura 9

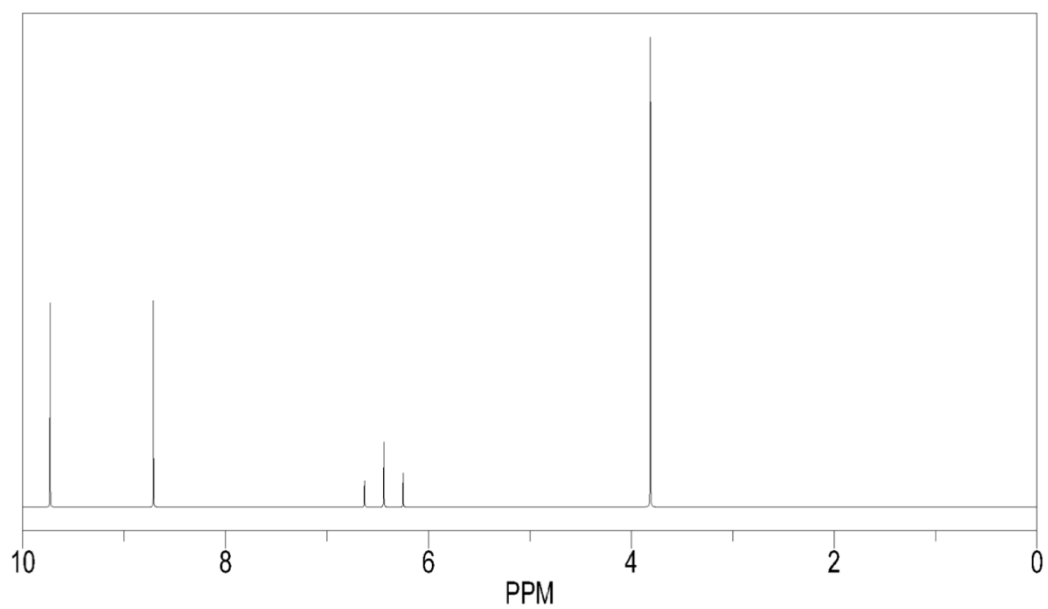


Figura 10

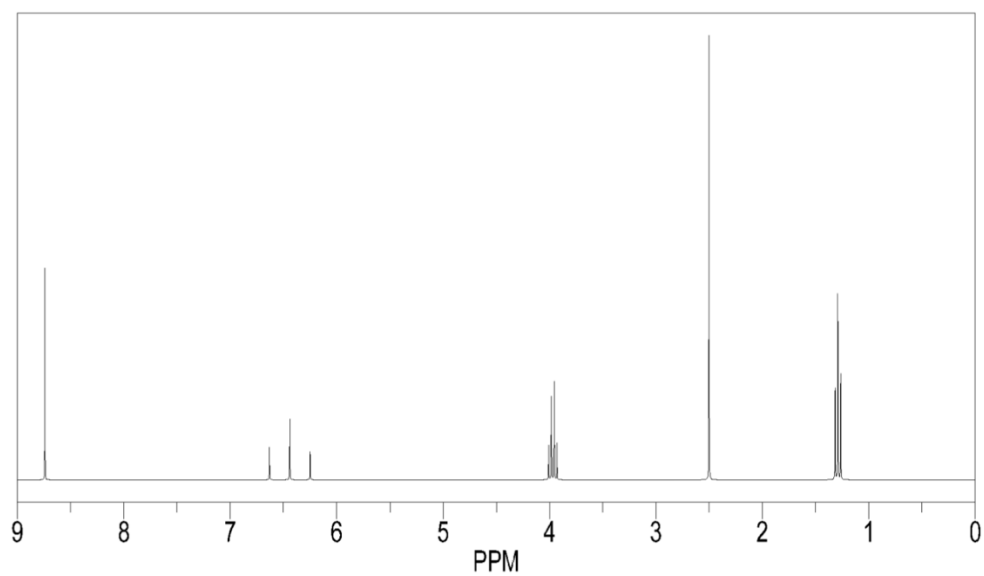


Figura 11

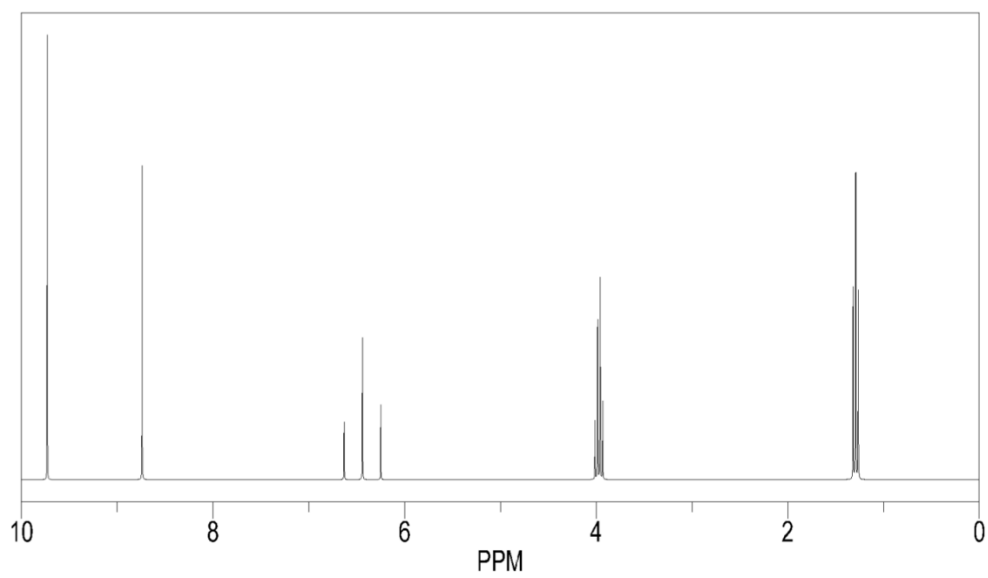


Figura 12

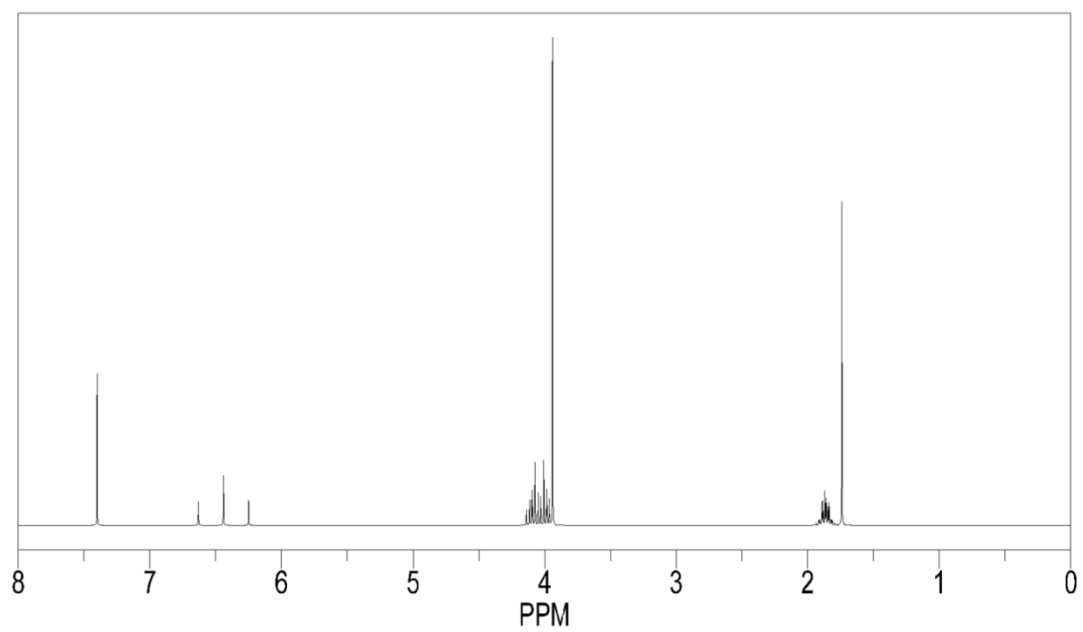


Figura 13

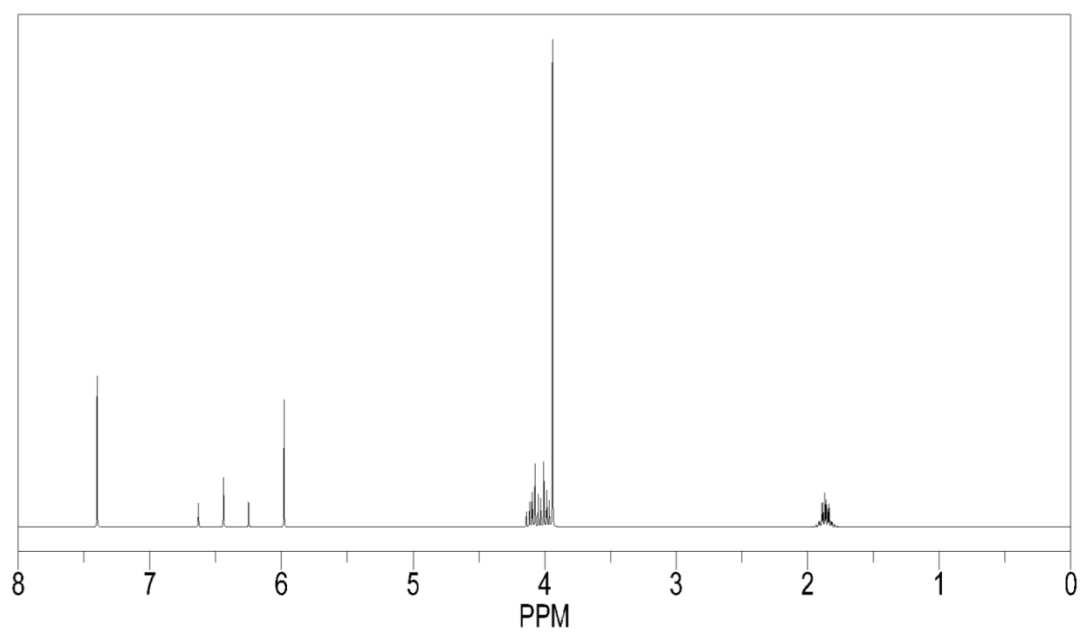


Figura 14

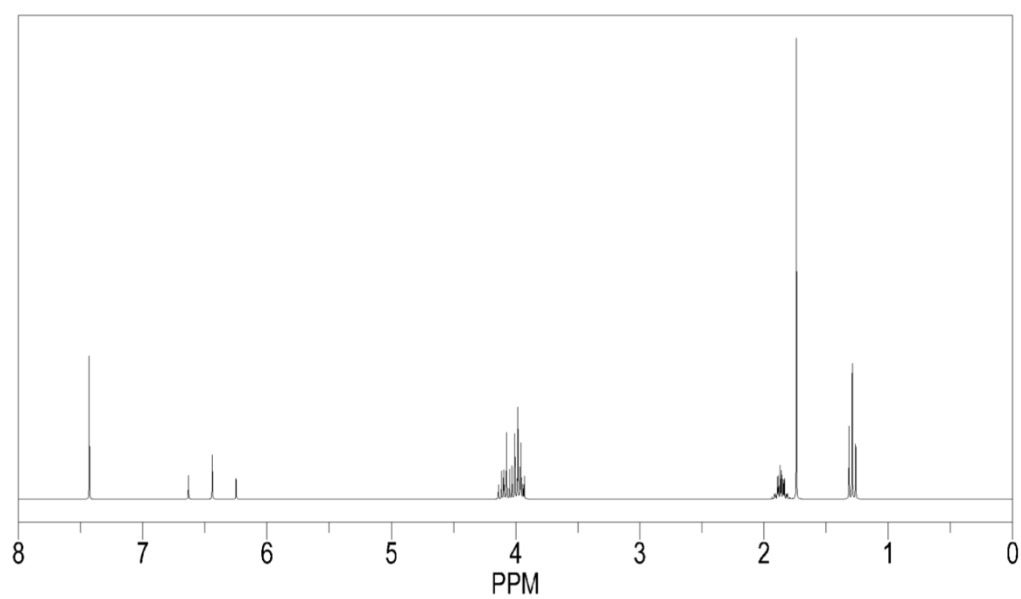


Figura 15

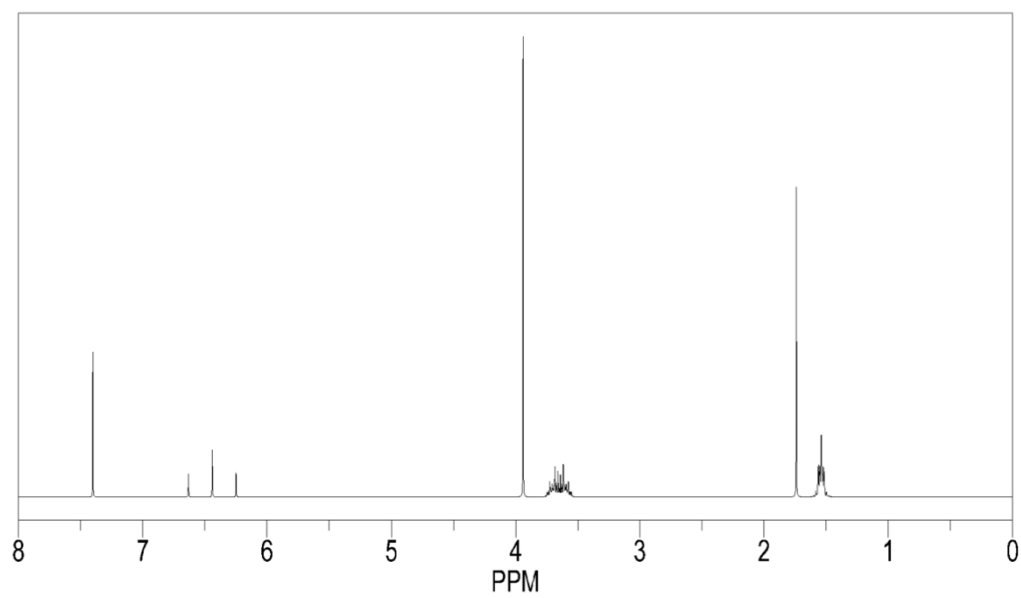


Figura 16

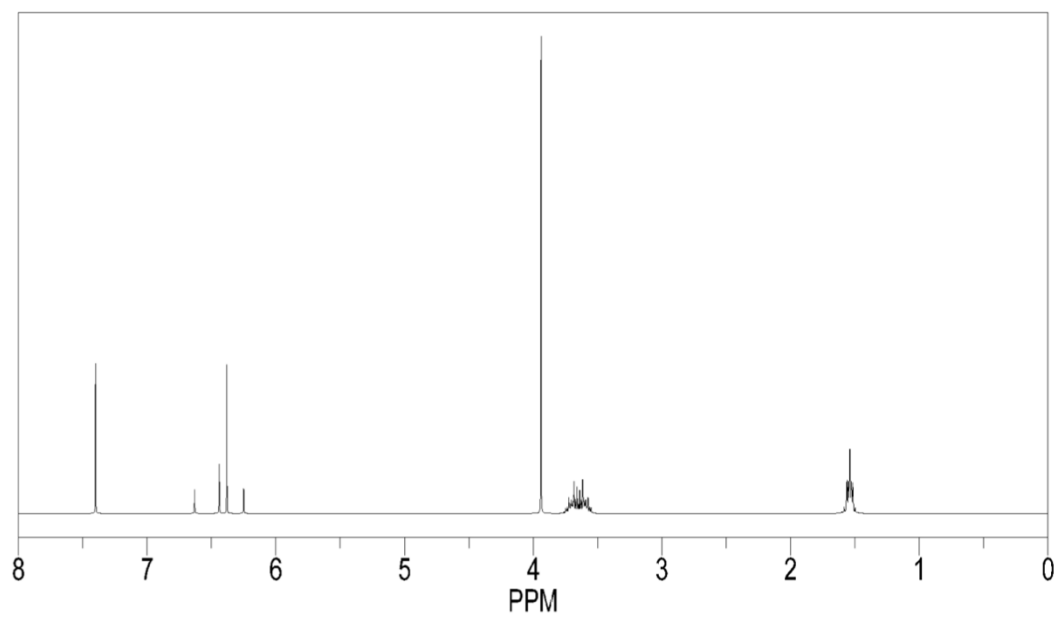


Figura 17

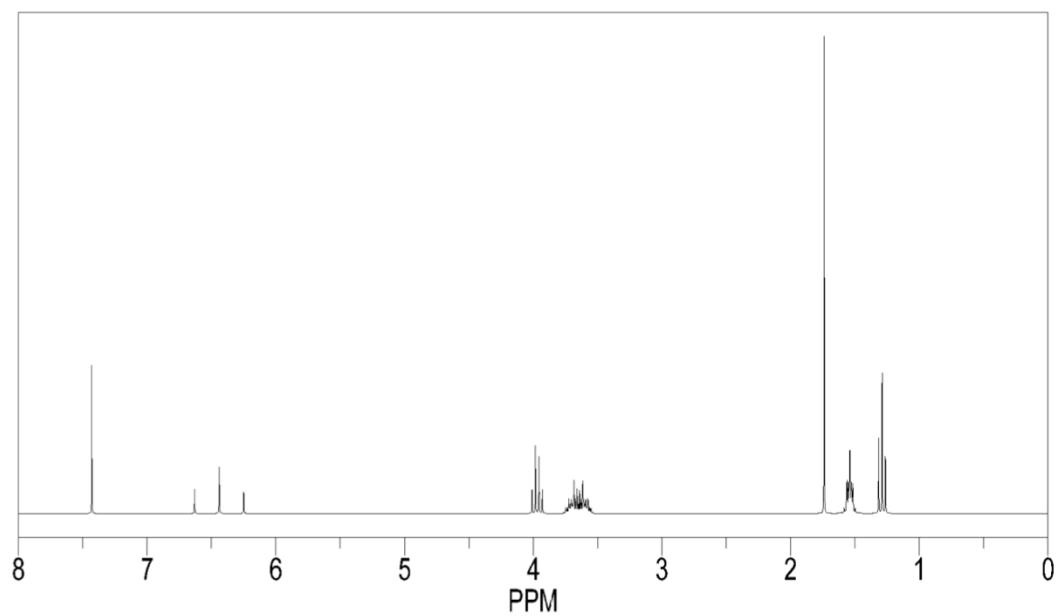


Figura 18