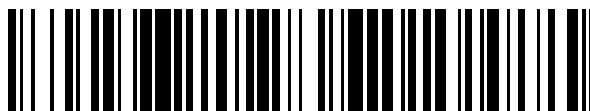


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 739**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2014 PCT/EP2014/060238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14187773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014 E 14725155 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2999694**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol a partir de alfa,alfa-dihaloaminas**

30 Prioridad:

**22.05.2013 EP 13356007**

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

**31.07.2017**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50**

**40789 Monheim, DE y**

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;**

**LUI, NORBERT;**

**NEEFF, ARND;**

**ETZEL, WINFRIED;**

**VORS, JEAN-PIERRE;**

**LEROUX, FRÉDÉRIC;**

**LANDELLE, GRÉGORY y**

**FORD, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 627 739 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol a partir de alfa,alfa-dihaloaminas

La presente invención se relaciona con un procedimiento novedoso para preparar derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol.

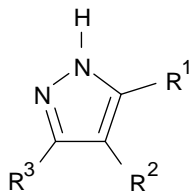
- 5 Los derivados de ácido polifluoroalquilpirazolilcarboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles son precursores valiosos para principios activos fungicidas (por ejemplo, los documentos WO 2003/070705, WO 2008/013925, WO 2012/025557).

- 10 Los derivados de ácido pirazolocarboxílico se preparan normalmente al hacer reaccionar derivados de ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (por ejemplo, los documento WO 2009/112157 y WO 2009/106230). El documento WO 2005/042468 desvela un procedimiento para preparar ésteres 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos al hacer reaccionar haluros ácidos con ésteres dialquilaminoacrílicos y ciclación posterior del mismo con hidrazinas alquilo. El documento WO 2008/022777 describe un procedimiento para preparar derivados de ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico al hacer reaccionar  $\alpha,\alpha$ -difluoroaminas en la presencia de ácidos de Lewis con derivados de ácido acrílico y reacción posterior de los mismos con hidrazinas alquilo.

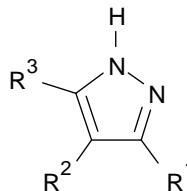
- 15 Se preparan 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles al hacer reaccionar bisperfluoroalquildicetonas (por ejemplo 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (véase *Pashkevich y col.*, Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestvaim. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7). El rendimiento es solo del 27 al 40 %. La síntesis, aislamiento y purificación de las polifluoroalquildicetonas es muy compleja en razón a que los compuestos son de manera general muy volátiles y altamente tóxicos.

- 20 En claridad de la técnica precedente descrita anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento que no tiene las desventajas mencionadas anteriormente y por lo tanto da una ruta a los derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol en altos rendimientos.

El objeto descrito anteriormente se logra por un procedimiento para preparar 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles de la fórmula (Ia) y (Ib),



(Ia)



(Ib)

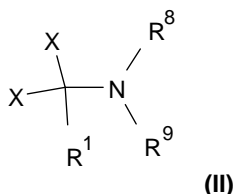
- 25 en la que  
 $R^1$  y  $R^3$  cada uno se selecciona independientemente de haloalquilo  $C_1-C_6$ , opcionalmente halógeno sustituido alquilfenilo  $C_1-C_6$ ;

- 30  $R^2$  se selecciona de H, halógeno,  $COOH$ ,  $(C=O)OR^4$ ,  $CN$  y  $(C=O)NR^4R^5$ ;

$R^4$  y  $R^5$  cada uno se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-12$ , cicloalquilo  $C_3-8$ , arilo  $C_6-18$ , arilalquilo  $C_7-19$  y alquilarilo  $C_7-19$  o en la que

$R^4$  y  $R^5$  juntos con el átomo de nitrógeno a los que se unen pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros

- 35 caracterizado porque, en la etapa (A),  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas de la fórmula (II),



(II)

en la que

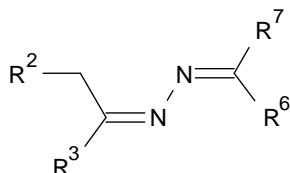
X se selecciona independientemente de F, Cl o Br;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub> o en el que

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos con el átomo de nitrógeno a los que se unen pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

5 R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente

se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (III),



(III)

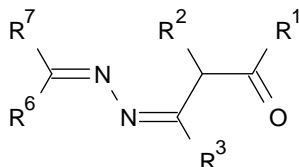
en la que

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub> o en el que

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un anillo de cinco o seis miembros;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definió anteriormente

para formar el compuesto de la fórmula (V)



(V)

en la que los radicales son como se definieron anteriormente

y que en la etapa (B) en la presencia de un ácido tiene lugar la ciclación de (V).

20 Se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III) y (V) se definen como sigue a continuación:

25 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, tetrafluoroetilo (CF<sub>3</sub>CFH), pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, trifluorometilfenilo, bis(trifluorometil)fenilo, fluorofenilo y difluorofenilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, Br, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CN, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, *n*- y *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniloetilo, alquilarilo C<sub>7-19</sub>, toliilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo;

30 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> también puede formar un anillo de 5 o 6 miembros y

X se selecciona independientemente de F o Cl.

Se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III) y (V) se definen como sigue a continuación:

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, Cl, CN, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

5 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de, metilo, etilo, *n*- y *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, toliilo y

X se selecciona independientemente de F o Cl.

Incluso se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III) y (V) se definen como sigue a continuación:

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son CF<sub>2</sub>H;

10 R<sup>2</sup> se selecciona de H o COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de metilo y fenilo;

X es F.

Se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III) y (V) se definen como sigue a continuación:

15 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son CF<sub>2</sub>H;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son fenilo;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son metilo;

X es F.

20 De forma sorprendente, los pirazoles de la fórmula (Ia) y (Ib) se pueden preparar en las condiciones de la invención con buenos rendimientos y en alta pureza, que significa que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procesos de preparación previamente descritos en la técnica anterior.

#### Definiciones Generales

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

Opcionalmente los grupos sustituidos pueden ser mono- o polisustituidos, en los que los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

30 **Haloalquilo:** grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especificó anteriormente), en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos se pueden reemplazar por átomos de halógeno como se especificó anteriormente, por ejemplo (pero no se limita a) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también aplica a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo etc., a menos que se defina en cualquier parte.

35 Se da preferencia a grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

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

45 **Cicloalquilo:** grupos de hidrocarbilo saturados, monocíclicos que tienen 3 a 8 y preferentemente 3 a 6 miembros del anillo de carbono, por ejemplo (pero no se limita a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina en cualquier parte.

**Arilo:** grupos en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de forma diferente, son hidrocarbilos aromáticos. La definición arilo C<sub>6-18</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tienen 6 a 18 átomos de esqueleto. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno.

- 5 Grupos **Arilalquilo** (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de forma diferente, son grupos alquilo que se sustituyen por grupos arilo y pueden tener una cadena alquilenos C<sub>1-8</sub>. La definición de grupo aralquilo C<sub>7-19</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en la cadena de alquilenos y esqueleto. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.
- 10 Grupos **Alquilarilo** (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de forma diferente, son grupos arilo que se sustituyen por grupos alquilo, pueden tener una cadena alquilenos C<sub>1-8</sub>. La definición de grupo alquilarilo C<sub>7-19</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en la cadena de alquilenos y esqueleto. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de toliilo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.
- 15 El término *intermedio* utilizado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que ocurren en el procedimiento de acuerdo con la invención y se preparan para procesamiento químico adicional y se consumen o utilizan allí con el propósito de ser convertidas a otra sustancia. Los intermedios frecuentemente se pueden aislar y almacenar inmediatamente o se utilizan sin aislamiento anterior en la etapa de reacción posterior. El término "intermedio" también abarca los intermedios generalmente inestables y de vida corta que ocurren transitoriamente en reacciones de múltiples etapas (reacciones en etapas) y a los que se puede asignar el mínimo local en el perfil de energía de la reacción.
- 20

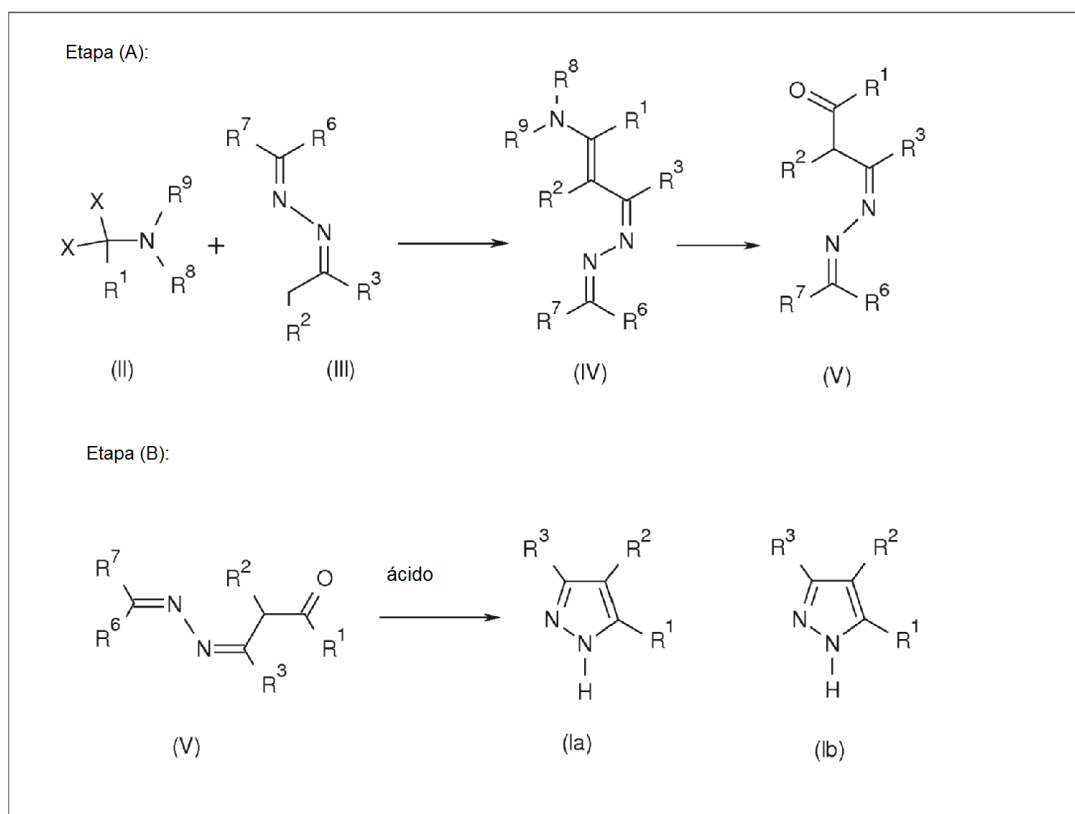
Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquiera de las diferentes formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Los isómeros E y Z se desvelan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

25

### Descripción del Procedimiento

El procedimiento se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1:



**Etapa (A)**

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

5 Los compuestos preferidos de la fórmula general (II) son 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA), 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dietilamina (Reactivo de Yarovenko).

10 Los compuestos de la fórmula general (II) se utilizan como agentes aminofluoro alquilantes. Se da preferencia a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA) y 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, y preferencia particular a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina.  $\alpha,\alpha$ -Dihaloaminas tales como TFEDMA y están disponibles en el mercado o se pueden preparar los reactivos de Ishikawa (cf. *Yarovenko y col.*, Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159, Chem. Abstr. 1960, 54, 9724 h o *Petrov y col.*, J. Fluor. Chem. 109 (2001) 25-31.

15 *Yagupolskii y col.* (Zh. OrganicheskoiKhim. (1978), 14(12), 2493-6) muestra que la reacción del reactivo de Yarovenko (FCICHCF<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>) con nitrilos de la fórmula RCH<sub>2</sub>CN (R es CN o CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) proporciona los derivados de la fórmula (NC)RC=C(NEt<sub>2</sub>)CHFCI en aproximadamente 70 % de rendimiento. Los compuestos ceto de la fórmula (III) no reaccionan con  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas de la fórmula (II) en estas condiciones.

*Petrov y col.* (J. of Fluoro Chem. (2011), 132(12), 1198-1206) muestra que TFEDMA (HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>) reacciona con  $\beta$ -dicetonas cíclicas para transferir un grupo difluoroacetilo.

20 En una realización preferida la  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina primero se hace reaccionar con ácido de Lewis [L], por ejemplo, BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>5</sub>, SbF<sub>5</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, más preferentemente BF<sub>3</sub> y AlCl<sub>3</sub> y después se agregó la mezcla del compuesto de la fórmula (III) en la sustancia o se disuelve en un disolvente adecuado (cf. documento WO 2008/022777).

25 Se hacen reaccionar  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas con ácido de Lewis (preparación de las sales iminio de la fórmula (V) de acuerdo con la enseñanza del documento WO 2008/022777). De acuerdo con la invención, la reacción se efectúa a temperaturas de -20 °C a +40 °C, preferentemente a temperaturas de -20 °C a +30 °C, más preferentemente de -10 a 20 °C y a presión estándar. Debido a la sensibilidad de hidrólisis de las  $\alpha,\alpha$ -dihaloaminas, la reacción se conduce en aparatos anhidros en atmósfera de gas inerte.

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

30 De acuerdo con la invención, se hace reaccionar 1 mol del ácido de Lewis [L] con cantidades equimolares de la  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina de la fórmula (II).

Para el procedimiento de acuerdo con la invención 1 a 5 mol, preferentemente 1,5 a 3 mol, más preferentemente 1,2 a 2 mol de la  $\alpha,\alpha$ -dihaloamina de la fórmula (II) se hace reaccionar con 1 mol de los compuestos de la fórmula (III).

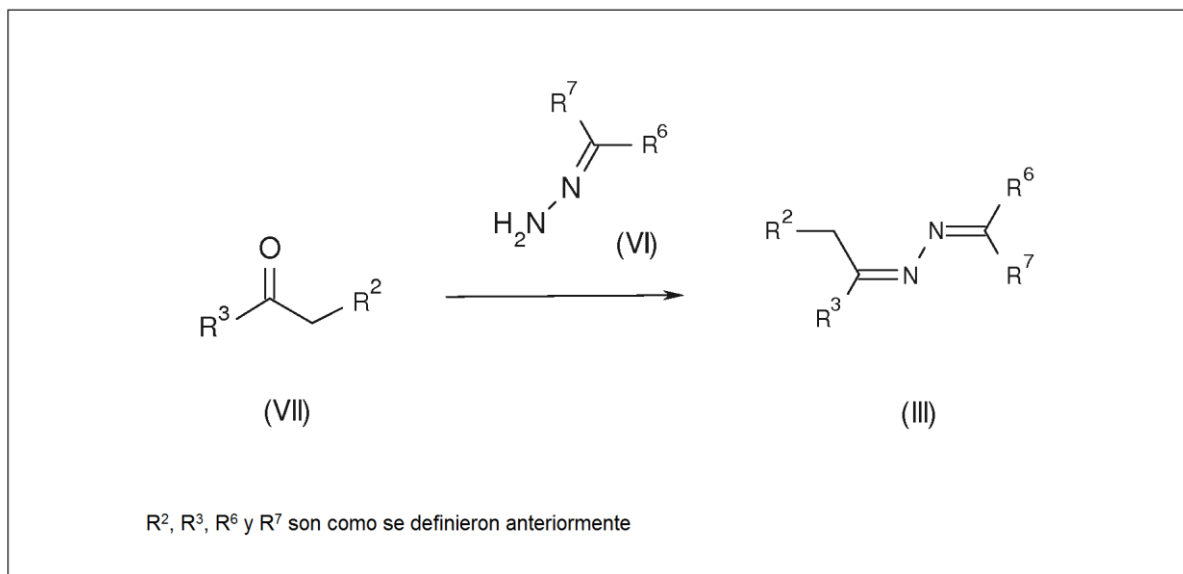
35 Se da preferencia a utilizar los compuestos de la fórmula (III) seleccionados del grupo que comprende 3-[(difenilmetileno)hidrazono]-4,4-difluorobutanoato de metilo, 3-[(difenilmetileno)hidrazono]-4,4-difluorobutanoato de etilo, 3-[(difenilmetileno)hidrazono]-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo, (3E)-4,4,4-trifluoro-3-(isopropilidenohidrazono)butanoato de etilo, (3E)-4,4,-difluoro-3-(isopropilidenohidrazono)-butanoato de etilo, (3E/3Z)-3-[(2E/2Z)-(4-etoxi-1,1-difluoro-4-oxobutan-2-ilideno)hidrazono]-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo.

40 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenado, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres tales como éter de dietilo, éter diisopropilo, 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-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tal 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 muy particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, Metil-THF, metil *terc*-butiléter o diclorometano.

Los intermedios de la fórmula (IV)y (V) formados se pueden utilizar en la etapa de ciclación sin trabajo anterior.

50 Alternativamente, los intermedios se pueden aislar y caracterizado por las etapas de trabajo adecuadas y opcionalmente purificación adicional.

Los compuestos de la fórmula (III) son nuevos. Estos se pueden preparar a partir de aldehídos o cetonas (VII) de acuerdo con el esquema mostrado a continuación:

**Esquema 2:**

La reacción del compuesto (VII) y (VI) de acuerdo con la invención se efectúa a temperaturas de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a temperaturas de  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a presión estándar.

- 5 Para este procedimiento 0,9 a 1,8 mol, preferentemente 1 a 1,6 mol, más preferentemente 1 a 1,4 mol del compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con 1 mol del compuesto de la fórmula (VI).

Se prefiere tener una relación de 1:1.

El tiempo de reacción no es crítico y, de acuerdo con el tamaño de la tanda y temperatura, se puede seleccionar dentro de un intervalo entre unas pocas y muchas horas. El tiempo de reacción típico es 1-5 h.

- 10 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter 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 tal como éter de dietilo, éter diisopropilo, metil *terc*-butil éter, metil *terc*-amil éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanolmbutanol. Se da particular preferencia, por ejemplo, a THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol y muy particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, éter, diclorometano, etanol.

20 **Etapa (B)**

La ciclación en la etapa (B) del compuesto de la fórmula (IV) se efectúa a temperaturas de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a temperaturas de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente a  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a presión estándar.

El tiempo de reacción no es crítico y, de acuerdo con el tamaño de la tanda, se puede seleccionar dentro de un intervalo relativamente amplio.

- 25 Normalmente, la etapa de ciclación (B) se efectúa sin cambiar el disolvente.

Normalmente la ciclación del compuesto de la fórmula (IV) y (V) procede en condición ácida.

En muchos casos es suficiente agregar agua a la mezcla de reacción para desarrollar la etapa B.

- 30 Después de la adición de la mezcla de reacción tiene usualmente un pH bajo de (1-2), que es importante para la eliminación de cetonas  $R^7R^3CO$  y la formación de pirazoles. La cantidad de agua no es crucial para el éxito de la etapa B.

De acuerdo con la invención, se utiliza 0,1 mol a 40 mol, preferentemente 0,5 a 25 mol de agua para 1 mol del compuesto de la fórmula (IV) o (V). De acuerdo con la invención, la reacción se efectúa a temperaturas de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a temperaturas de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente a  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a presión estándar. El tiempo de reacción no es crítico y, de acuerdo con el tamaño de la tanda y temperatura, se puede

seleccionar dentro de un intervalo entre unos pocos minutos y varias horas.

También es posible utilizar ácidos.

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,  $CH_3COOH$ ,  $CF_3COOH$ , ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

- 5 De acuerdo con la invención, se utiliza 0,1 mol a 2 mol, preferentemente 0,1 a 1,5 mol del ácido para 1 mol del compuesto de la fórmula (IV). De acuerdo con la invención, la reacción se efectúa a temperaturas de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+80\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente a temperaturas de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+60\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferentemente a  $+10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  y a presión estándar. El tiempo de reacción no es crítico y, de acuerdo con el tamaño de la tanda y temperatura, se puede seleccionar dentro de un intervalo entre unos pocos minutos y varias horas.
- 10 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenado, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres tales como éter de dietilo, éter diisopropilo, 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-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se da particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilos, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y muy particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilos, THF, tolueno o xileno. Después que ha finalizado la reacción, por ejemplo, se retiran los disolventes y el producto se aísla mediante filtración, o el producto primero se lava con agua y se extrae, la fase orgánica se retira y el disolvente se retira a presión reducida.

Los compuestos de la fórmula (I) en el que  $R^2$  es  $COOR^4$  después se puede convertir a ácidos pirazol de la fórmula (I)  $R^2\text{COOH}$ .

La conversión se realiza generalmente en condiciones básicas o ácidas.

- 25 Para hidrólisis ácidas, 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,  $FeCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3$ ,  $SbCl_3$ ,  $NaH_2PO_4$ . La reacción de forma similar se puede realizar sin la adición de ácido, solo en agua.

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

- 35 Se da preferencia a la conversión por medio de hidrólisis básica.

Esta reacción se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+150\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferentemente a temperaturas de  $30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+110\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferentemente a  $30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  y a presión estándar. Alternativamente, sin embargo, también es posible trabajar al vacío o a presión elevada (por ejemplo, reacción en un autoclave con HCl acuoso).

- 40 El tiempo de reacción, de acuerdo con el tamaño de la tanda y la temperatura, se puede seleccionar dentro de un intervalo entre 1 hora y varias horas.

La reacción se puede realizar en la sustancia o en un disolvente. Se da preferencia a desarrollar la reacción en un disolvente. Los disolventes adecuados, por ejemplo, se seleccionan 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 se pueden sustituir por átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, por ejemplo éter de dietilo, 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 como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de tales disolventes, se da particular preferencia a agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol).

- 50 Los compuestos de la invención (Ia) y (Ib) se utilizan para la preparación de ingredientes fungicidas activos.



## Ejemplos:

## 1. Síntesis de azinas (III-a a III-h):

**Hidrazona benzofenona (VI).** Una mezcla de benzofenona (10 g, 54,9 mmol), monohidrato de hidrazina (3,78 ml, 76,8 mmol) y etanol absoluto (20 ml) se sometió en reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó a partir de etanol absoluto para proporcionar (VI) agujas de color blanco (8,78 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,38 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 5H), 5,42 (a, 2H); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,1, 138,5, 133,1, 129,5, 128,9, 128,8, 128,2, 128,1, 126,5; HRMS (IEN) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 197,107, encontrado 197,107.

**1-(difenilmetileno)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)hidrazina (III-a).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (2 g, 10,2 mmol) y 1,1,1-trifluoroacetona (2,3 ml, 25,5 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó en éter de dietilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar los volátiles. El producto puro (III-a) se obtuvo como un aceite de color amarillo (2,93 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 6H), 7,21-7,13 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,8, 148,2 (q, J<sub>C-F</sub> = 34 Hz), 137,2, 134,0, 132,4, 130,5, 129,5, 128,9, 128,3, 128,1, 120,4 (q, J<sub>C-F</sub> = 276 Hz), 12,8; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -72,3 (s, 3F); HRMS (IEN) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 291,111, encontrado 291,110.

**1-(1,1-difluoropropan-2-ilideno)-2-(difenilmetileno)hidrazina (III-b).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (320 g, 1,63 mol), 1,1-difluoroacetona (185 g, 1,71 mol) y 0,5 g, de ácido p-toluenosulfónico en 2000 ml de etanol se agitó a 40 °C durante 4 h. Se agregaron 10 g de NaHCO<sub>3</sub> sólido y la mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar los volátiles. El producto puro (III-b) se obtuvo como un aceite de color amarillo (447 g, 90 %) con una pureza de 94 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,62 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,92 (t, 1H, J = 56 Hz), 2,04 (s, 3H).

**1-(1,1-difluoropropan-2-ilideno)-2-(difenilmetileno)hidrazina (III-b).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (2 g, 10,2 mmol) y 1,1-difluoroacetona (2,07 ml, 25,5 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar los volátiles. El producto puro (III-b) se obtuvo como un aceite de color amarillo (2,59 g, 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,62 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,92 (t, 1H, J = 56 Hz), 2,04 (s, 3H); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,1, 154,5 (t, J<sub>C-F</sub> = 32 Hz), 137,4, 134,4, 132,4, 130,4, 129,3, 128,8, 128,3, 128,1, 114,4 (t, J<sub>C-F</sub> = 239 Hz), 11,0; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -120,1 (d, 2F, J = 55 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 295,102, encontrado 295,102.

**1-(1-cloro-1,1-difluoropropan-2-ilideno)-2-difenilmetileno)hidrazina (III-c).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (1 g, 5,09 mmol) y 1-cloro-1,1-difluoroacetona (1,25 ml, 12,7 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar los volátiles. El producto puro (III-c) se obtuvo como un aceite de color amarillo (1,52 g, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83-7,76 (m, 4H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196,75, 152,5 (t, J<sub>C-F</sub> = 28 Hz), 137,6, 132,4, 130,1, 128,3, 123,0 (t, J<sub>C-F</sub> = 289 Hz), 12,5; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -60,1 (s, 2F); HRMS (IEN) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 329,063, encontrado 329,063.

**1-(difenilmetileno)-2-(3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ilideno)hidrazina (III-d).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (1 g, 5,09 mmol) y 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ona (1,6 ml, 12,7 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para retirar los volátiles. El producto puro (III-d) se obtuvo como un aceite de color amarillo (1,60 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,64 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 6H), 7,20-7,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196,7, 159,8, 148,6 (t, J<sub>C-F</sub> = 27 Hz), 137,7, 137,0, 134,1, 132,4, 130,6, 130,1, 129,4, 128,9, 128,6, 128,4, 128,0, 118,7 (qt, J<sub>C-F</sub> = 286 Hz, J<sub>C-F</sub> = 35 Hz), 110,6 (tq, J<sub>C-F</sub> = 254 Hz, J<sub>C-F</sub> = 38 Hz), 12,9; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -81,9 (3F), -117,5 (2F); HRMS (IEN) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 363,089, encontrado 363,089.

**1-(difenilmetileno)-2-(1-(4-fluorofenil)etilideno)hidrazina (III-e).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (1 g, 5,10 mmol), 4-fluoroacetofenona (0,680 ml, 5,61 mmol) y cloroformo (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó a partir de pentano para proporcionar (III-e) agujas amarillas (1,14 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78-7,58 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 6H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,98 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,40 (s, 3H); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,9, 162,5, 159,1 (d, J<sub>C-F</sub> = 219 Hz), 138,3, 135,5, 134,5, 129,8, 129,5, 128,8, 128,6, 128,5, 128,2, 127,8, 115,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 15,5; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,6 (m, 1F); HRMS (IEN) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 339,127, encontrado 339,127.

**1-(difenilmetileno)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etilideno)hidrazina (III-f).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (2 g, 10,2 mmol), 4-(trifluorometil)acetofenona (2,1 g, 11,2 mmol) y cloroformo (3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó a partir de pentano para proporcionar (III-f) agujas de color amarillo (3,1 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78-7,69 (m, 4H), 7,56 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,45-7,35 (m,

6H), 7,28-7,22 (m, 2H), 2,42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,9, 157,3, 141,5, 138,0, 135,7, 131,1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33$  Hz), 130,0, 129,3, 128,9, 128,8, 128,3, 127,9, 126,9, 125,2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 4$  Hz), 121,4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz), 15,5;  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62,7 (s, 3F); HRMS (IEN) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  389,124, encontrado 389,124.

5 **1-(1-(3,5-difluorofenil)etilideno)-2-(difenilmetileno)hidrazina (III-g).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (2 g, 10,2 mmol), 3',5'-difluoroacetofenona (1,75 g, 11,2 mmol) y cloroformo (3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó a partir de pentano para proporcionar (III-g) un sólido de color amarillo pálido (2,72 g, 80 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75-7,68 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,9 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz,  $J_{\text{C-F}} = 13$  Hz), 160,3, 156,5, 141,6 (t,  $J_{\text{C-F}} = 7$  Hz), 137,9, 135,2, 130,1, 129,3, 129,0, 128,8, 128,2, 127,9, 109,5 (m), 104,7 (t,  $J_{\text{C-F}} = 25$  Hz), 15,4;  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109,8 (m, 2F); HRMS (IEN) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  357,118, encontrado 357,117.

15 **1-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etilideno)-2-(difenilmetileno)hidrazina (III-h).** Una mezcla de benzofenonahidrazona (VI) (2 g, 10,2 mmol), 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona (2,02 ml, 11,2 mmol) y cloroformo (3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó a partir de pentano para proporcionar (III-h) un sólido de color amarillo pálido (2,7 g, 61 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 6H), 7,29-7,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,1, 155,9, 140,2, 137,7, 135,2, 131,7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32$  Hz), 130,3, 129,2, 129,1, 128,9, 128,3, 127,9, 126,6, 123,3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 275$  Hz), 20 122,9, 15,3;  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62,9 (s, 3F); HRMS (IEN) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  457,111, encontrado 457,111.

## 2. Síntesis de pirazoles (Ia/b-a a Ia/b-h).

### 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (Ia/b-b).

25 Se colocaron 300 ml de acetonitrilo en un matraz de camisa doble y se enfriaron a 0 °C. Se agregaron 74,4 g de  $\text{AlCl}_3$  (0,553 mol) en forma de porciones a esta temperatura a agitación intensa para formar una solución de color amarillo. A esta mezcla se le agregaron una solución de 80 g de TFEDMA (0,553 mol) en 350 ml de acetonitrilo a 10 °C para formar una suspensión de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó una solución de 114 g (0,395 mol) de 1-(1,1-difluoropropan-2-ilideno)-2-(difenilmetileno)hidrazina (III-b) en 300 ml de acetonitrilo a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15-18 h. Se agregó lentamente 100 ml de agua a la solución de reacción para mantener la temperatura por debajo de 40 °C y la 30 mezcla de reacción se agitó durante 1 h formando una mezcla de dos fases. La capa orgánica superior se separa, se lava dos veces con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró en vacío para dar un producto aceitoso que consiste de (Ia/b-b) y benzofenona. La destilación en vacío a 92-95 °C /1 HPa (1 mbar) da 56,4 g (85 %) de 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (3b) como un sólido blanco con p.f. 70-71 °C.

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,5 (a, 1H), 6,77 (t, 2H,  $J = 54,8$  Hz), 6,74 (s, 1H);

40 **3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (Ia/b-a).** Se agregó  $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$  (0,210 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de (III-a) (0,740 g, 2,5 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 60:40) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-a) (0,261 g, 83 %) como un sólido de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,6 (a, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (t, 1H,  $J = 54,5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140,7, 128,8, 120,3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 266$  Hz), 108,5 (t,  $J_{\text{C-F}} = 237$  Hz), 103,8;  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61,7 (s, 3F), -112,9 (d, 2F,  $J = 54,7$  Hz); HRMS (IEN) calculado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_5\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  187,029, encontrado 187,029.

50 **3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (Ia/b-b).** Se agregó  $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$  (1,18 ml, 9,55 mmol) a una solución de TFEDMA (1,12 ml, 9,55 mmol) en diclorometano seco (11 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (11 ml). Una solución de (III-b) (2,6 g, 9,55 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de 12 h, se agregó ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 60:40) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-b) (0,950 g, 60 %) como un sólido de color amarillo

pálido con p.f. 69-70 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,5 (a, 1H), 6,77 (t, 2H, J = 54,8 Hz), 6,74 (s, 1H); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,9, 109,3 (t, J<sub>C-F</sub> = 236 Hz), 103,2; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -113,2 (d, 4F, J = 54,4 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 169,039, encontrado 169,038

5 **5-(clorodifluorometil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol (Ia/b-c)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de (III-c) (0,782 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 60:40) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-c) (0,160 g, 31 %) un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,7 (a, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (t, 1H, J = 54,7 Hz); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,5, 141,1, 121,3 (t, J<sub>C-F</sub> = 284 Hz), 108,5 (t, J<sub>C-F</sub> = 239 Hz), 103,2; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -47,6 (s, 2F), -113,7 (d, 2F, J = 54,0 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 202,999, encontrado 202,998

20 **3-(difluorometil)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazol (Ia/b-d)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de (III-d) (0,868 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 60:40) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-d) (0,310 g, 51 %) como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,3 (a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (t, 1H, J = 53,9 Hz); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,7, 128,3, 118,6 (qt, J<sub>C-F</sub> = 285 Hz, J<sub>C-F</sub> = 37 Hz), 109,9 (tq, J<sub>C-F</sub> = 251 Hz, J<sub>C-F</sub> = 40 Hz), 108,4 (t, J<sub>C-F</sub> = 239 Hz), 105,1; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -85,0 (s, 3F), -113,4 (s, 2F), -113,8 (d, 2F, J = 54,7 Hz); EM (IEN) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 237,10, encontrado 237,10

35 **3-(difluorometil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (Ia/b-e)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de (III-e) (0,807 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 50:50) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-e) (0,285 g, 53 %) como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,7 (a, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,56 (t, 1H, J = 54,2 Hz); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,2 (d, J<sub>C-F</sub> = 253 Hz), 144,9, 127,6 (d, J<sub>C-F</sub> = 8 Hz), 125,0, 116,2, 116,1, 110,5 (t, J<sub>C-F</sub> = 236 Hz), 100,5; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,7 (m, 1F), -112,5 (d, 2F, J = 54,4 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 213,064, encontrado 213,063

50 **3-(difluorometil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (Ia/b-f)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de (III-f) (0,935 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 50:50) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título (Ia/b-f) (0,280 g, 42 %) como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,4 (a, 1H), 7,75-7,55 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (t, 1H, J = 55,2 Hz); <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144,9, 132,2, 131,2, 130,8, 126,2, 125,8, 123,9 (q, J<sub>C-F</sub> = 272 Hz), 110,2 (t, J<sub>C-F</sub> = 235 Hz), 101,7; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62,9 (s, 3F), -112,6 (d, 2F, J = 55,0 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 263,060, encontrado 263,060.

60 **3-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol (Ia/b-g)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución

- de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de **(III-g)** (0,853 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 50:50) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título **(Ia/b-g)** (0,180 g, 31 %) como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,1 (a, 1H), 7,12-6,93 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (t, 1H, *J* = 54,9 Hz); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,6 (dd, *J*<sub>C-F</sub> = 249 Hz, *J*<sub>C-F</sub> = 13 Hz), 144,6, 128,7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 28 Hz), 109,9 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 236 Hz), 108,8, 108,5, 104,3 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 26 Hz), 101,7; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -108,1 (s, 2F), -113,1 (d, 2F, *J* = 53,5 Hz); HRMS (IEN) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 231,054, encontrado 231,055.
- 5 **5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol (Ia/b-h)**. Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (0,21 ml, 1,7 mmol) a una solución de TFEDMA (0,202 ml, 1,7 mmol) en diclorometano seco (2 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (2 ml). Una solución de **(III-h)** (1,1 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se agregó agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter de dietilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con pentano/éter de dietilo (100:0 a 50:50) como eluyente para proporcionar el producto puro del compuesto del título **(Ia/b-h)** (0,350 g, 42 %) como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 12,1 (a, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,34-7,17 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (t, 1H, *J* = 54,6 Hz); <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 143,2, 132,9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 39 Hz), 130,1, 129,5, 126,9, 122,8, 124,6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz), 111,7 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 233 Hz), 103,0; <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -63,6 (6F), -113,1 (2F); HRMS (IEN) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 331,048, encontrado 331,048.
- 10  
15  
20  
25

**Intermedios:**30 **4-[(difenilmetileno)hidrazona]-1,1,5,5-tetrafluoropent-2-en-2-ol**

- Se agregó BF<sub>3</sub>(OEt<sub>2</sub>) (1,18 ml, 9,55 mmol) a una solución de TFEDMA (1,12 ml, 9,55 mmol) en diclorometano seco (11 ml) en argón en un matraz de teflón. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, y se retiró a presión reducida el diclorometano. La mezcla se tomó en acetonitrilo seco (11 ml). Una solución de **2b** (2,6 g, 9,55 mmol) en acetonitrilo (22 ml) se agregó al medio de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 h. El compuesto formado se caracterizó sin aislamiento.
- 35

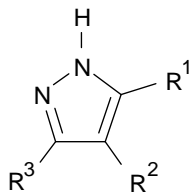
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,6 (s, 1H), 7,78-7,25 (m, 10H), 7,19 (t, 1H, *J* = 54,8 Hz), 5,91 (s, 1H), 5,70 (t, 1H, *J* = 54,8 Hz);

- <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187,5 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 25 Hz), 156,1, 154,0 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 25 Hz), 136,2, 131,3, 130,6, 130,5, 130,0, 128,5, 128,2, 128,1, 110,3 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 253 Hz), 108,2 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 243 Hz), 86,1; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -123,9 (d, 2F, *J* = 52,6 Hz), -125,2 (d, 2F, *J* = 54,6 Hz);
- 40

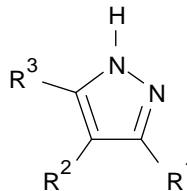
HRMS (IEN) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 373,093, encontrado 373,09.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de pirazoles de fórmula (Ia) y (Ib)



**(Ia)**



**(Ib)**

5 en las que

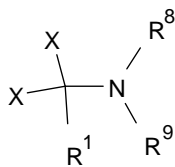
R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halógeno sustituido;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, COOH, (C=O)OR<sup>4</sup>, CN y (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-12, cicloalquilo C<sub>3</sub>-8, arilo C<sub>6</sub>-18, arilalquilo C<sub>7</sub>-19 y alquilarilo C<sub>7</sub>-19 o en el que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos con el átomo de nitrógeno a los que se unen pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros;

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



**(II)**

15 en la que

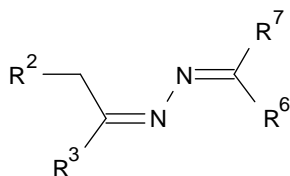
X se selecciona independientemente de F, Cl o Br;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-12, cicloalquilo C<sub>3</sub>-8, arilo C<sub>6</sub>-18, arilalquilo C<sub>7</sub>-19 y alquilarilo C<sub>7</sub>-19 o en el que

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos con el átomo de nitrógeno a los que se unen pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

20 R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente;

se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (III),



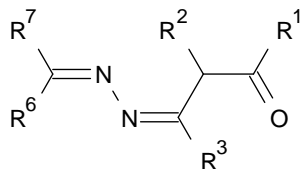
**(III)**

en la que

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cada uno se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-12, cicloalquilo C<sub>3</sub>-8, arilo C<sub>6</sub>-18, arilalquilo C<sub>7</sub>-19 y alquilarilo C<sub>7</sub>-19 o en el que

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un anillo de cinco o seis miembros;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente  
para formar el compuesto de la fórmula (V)



(V)

5 en la que los radicales son como se definieron anteriormente  
y que en la etapa (B) en la presencia de un ácido tiene lugar la ciclación de (V).

2. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

10 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, tetrafluoroetilo (CF<sub>3</sub>CFH), pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, trifluorometilfenilo, bis(trifluorometil)fenilo, fluorofenilo y difluorofenilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, Br, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CN, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, *n*- y *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniloetilo, alquilarilo C<sub>7-19</sub>, toliilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> también puede formar un anillo de 5 o 6 miembros y

X se selecciona independientemente de F o Cl.

3. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

20 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, Cl, CN, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de metilo, etilo, *n*- y *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, toliilo y

25 X se selecciona independientemente de F o Cl.

4. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son CF<sub>2</sub>H;

R<sup>2</sup> se selecciona de H o COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno se selecciona independientemente de metilo y fenilo;

30 X es F.

5. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son CF<sub>2</sub>H;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son fenilo;

35 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son metilo;

X es F.

6. Uso de los compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib) preparados de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de ingredientes fungicidas activos.