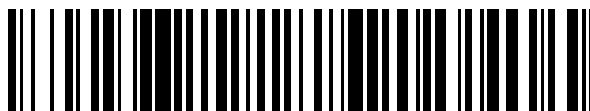


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 082**

51 Int. Cl.:

**C07C 225/16** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 231/22** (2006.01)

**C07D 307/46** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2013 PCT/EP2013/052829**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13120876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13704421 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2822925**

54 Título: **Enaminocetonas que contienen CF<sub>3</sub>O y su uso para la preparación de pirazoles que contienen CF<sub>3</sub>O**

30 Prioridad:

**16.02.2012 EP 12356003**

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

**20.02.2019**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)**

**Alfred-Nobel-Straße 50**

**40789 Monheim, DE y**

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;**

**LANGLOIS, BERNARD;**

**BILLARD, THIERRY;**

**BARBION, JULIEN;**

**MARREC, OLIVIER y**

**VORS, JEAN-PIERRE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 701 082 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

Enaminocetonas que contienen  $\text{CF}_3\text{O}$  y su uso para la preparación de pirazoles que contienen  $\text{CF}_3\text{O}$

La presente invención se refiere a nuevas enaminocetonas que contienen un grupo  $\text{CF}_3\text{O}$ , a nuevos derivados de pirazol que contienen un grupo  $\text{CF}_3\text{O}$  así como a un nuevo procedimiento para su preparación que comprende aminoformilación de  $\text{CF}_3\text{O}$ -cetonas y ciclación de las  $\text{CF}_3\text{O}$ -enaminocetonas obtenidas con hidrazinas para dar trifluorometoxi pirazoles.

El flúor como sustituyente en ingredientes activos desempeña una función significativa y cada vez más importante. El mayor grupo de plaguicidas fluorados son los compuestos que contienen un grupo trifluorometilo (fundamentalmente en anillos aromáticos), seguido por los compuestos aromáticos que contienen al menos un átomo de flúor aislado. Solo hay en el mercado cinco plaguicidas que contienen grupos  $\text{OCF}_3$ . Se estima que el número de compuestos fluorados actualmente en desarrollo representa aproximadamente un 35-50 % de todos los ingredientes activos en desarrollo como se describe en The pesticide manual, XIII edición; British crop protection council, 2003.

Para la preparación de arenos sustituidos con trifluorometoxi se puede usar la cloración de grupos metilo aromáticos y el intercambio con flúor, como se describe en Yagupol'skii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR.

Cuando se tratan formiatos de arilo con tetrafluoruro de azufre, se obtienen (trifluorometoxi)arenos con rendimientos que varían de 9 – 81 % como se describe en Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1-11.

La fluoración por fluorodesulfuración oxidativa permite la conversión de ditiocarbonatos (xantogenatos) con un gran exceso de fluoruro de hidrógeno-piridina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidrantoína para dar (trifluorometoxi)arenos con rendimientos de moderados a excelentes como se divulga en Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4173-4176; Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Japan 2000, 73, 471-484; Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 235-250 y Shimizu, M.; Hiyama, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 214 – 231.

Evidentemente, la principal síntesis de ésteres de trifluorometilo sería la introducción directa de todo el resto  $\text{OCF}_3$ . Esto se realizó inicialmente por condensación radicalica de olefinas e hipofluorito de trifluorometilo (Rozen, S. Chem. Rev. 1996, 96, 1717-1736) lo cual es altamente peligroso y tóxico. Luego numerosos intentos de llevar a cabo la trifluorometoxilación con sales trifluorometóxido fallaron puesto que, en general, el anión  $\text{CF}_3\text{O}^-$  colapsa en fluoruro y fluorofosgeno incluso a baja temperatura.

El documento DE 10 2007 036702 Al se refiere a combinaciones de herbicidas sinérgicas que comprenden un herbicida del grupo de derivados de pirazolifenilo que opcionalmente contienen un grupo  $\text{CF}_3\text{O}^-$  como sustituyente. El documento DE 102006 050516 Al se refiere a derivados de dihidropirazolona que opcionalmente contienen un grupo  $\text{CF}_3\text{O}^-$  y a procedimientos para su síntesis para su uso como medicamentos. Ninguno de estos documentos contiene información acerca de los procedimientos de preparación de derivados de  $\text{CF}_3\text{O}^-$  ni divulgan referencias que indiquen cómo puede introducirse dicho grupo  $\text{CF}_3\text{O}^-$  en el resto pirazol o sus precursores.

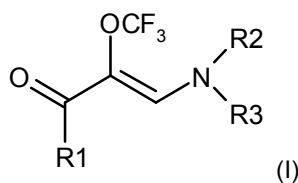
En la actualidad no hay procedimiento que pueda aplicarse de forma general que permita la preparación de trifluorometoxipirazoles. Debido a la importancia de estructuras heterocíclicas en ingredientes agroquímicos y el uso de átomos de flúor y grupos fluorados en general, la posibilidad de preparar  $\text{OCF}_3$ -heterociclos conducirá a nuevos ingredientes hasta ahora desconocidos.

Existe por tanto una fuerte necesidad de procedimientos generalmente aplicables para la preparación de pirazoles que contienen  $-\text{OCF}_3$ .

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento generalmente aplicable y económicamente viable que pueda implementarse a escala industrial para la preparación que contienen  $-\text{OCF}_3$ .

El problema se ha solucionado de acuerdo con la presente invención por un procedimiento para la preparación de trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1 o V-2 preparando en primer lugar enaminocetonas funcionalizadas de fórmula (I) y, a continuación, transformando estas enaminocetonas funcionalizadas en los trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1 o V-2.

En un aspecto, la presente invención se refiere así a un procedimiento de preparación de una enaminocetona de fórmula I



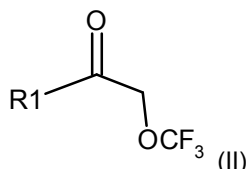
en la que

R<sup>1</sup> es arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> que presenta uno, dos o más heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de forma independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> que presenta uno, dos o más heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, o forman juntos un anillo de 5 a 7 miembros

que comprende

(A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



10 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente con un reactivo de aminofornilación,

15 en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos, que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y, opcionalmente, se pueden sustituir con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y

20 en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

De acuerdo con una realización preferente del procedimiento de la invención de preparación de una enaminoacetona de fórmula I,

25 R<sup>1</sup> en la fórmula I o II es 2-furilo, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos átomos de cloro y

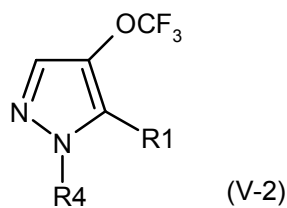
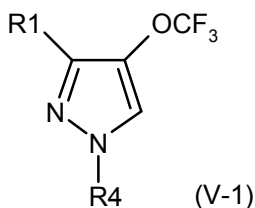
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula I son, de forma independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

De acuerdo con una realización incluso más preferente del procedimiento de la invención de preparación de una enaminoacetona de fórmula I,

R<sup>1</sup> en la fórmula I o II es 2-furilo, fenilo, clorofenilo o diclorofenilo y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula I son alquilo C<sub>1</sub>.

30 La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de trifluorometoxipirazoles de fórmulas V-1 o V-2



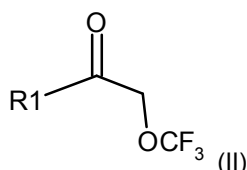
en las que

R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente

35 R<sup>4</sup> es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

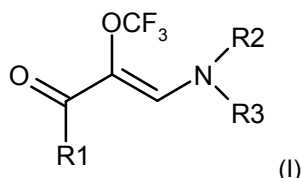
que comprende

(A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



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

con un reactivo de aminoformilación para dar una enaminoacetona de fórmula I



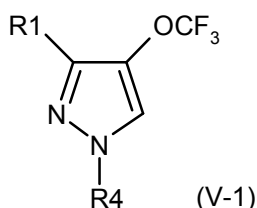
5 en la que  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente  
y

(B) hacer reaccionar la enaminoacetona de fórmula (I) con una hidrazina de fórmula IV



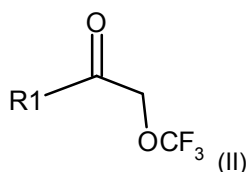
10 en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente,  
en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden  
presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y  
pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X),  
15 alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'2), sililo (-SiR'3), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-  
(C=O)R') y amida (-CONR'2), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más  
heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y  
en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más  
heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos  
20 adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'2),  
sililo (-SiR'3), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C=O)R') y amida (-CONR'2), siendo R' hidrógeno o un  
grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y  
azufre.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación regioselectiva de  
trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1

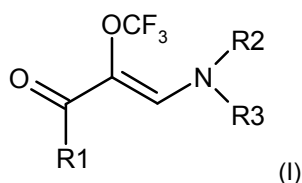


25 en la que  
R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente  
que comprende

(A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



30 en la que  
R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente  
con un reactivo de aminoformilación para dar una enaminoacetona de fórmula I



en la que  
 $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente  
 y

5 (B) hacer reaccionar la enamino cetona de fórmula (I) con una hidrazina de fórmula IV



en la que

$R^4$  es como se ha definido anteriormente, con la condición de que  $R^4$  no sea hidrógeno

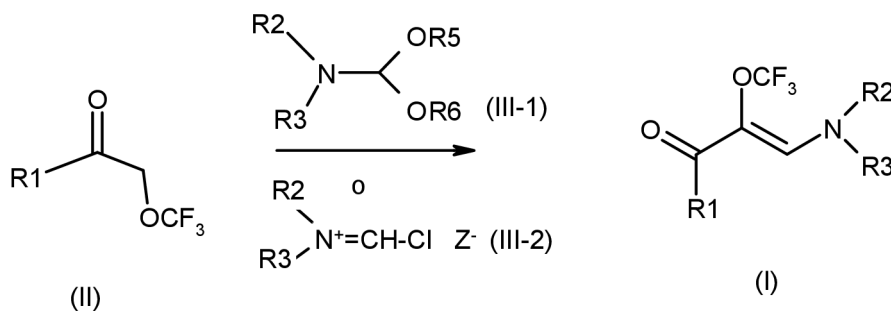
10 en el que (B) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y trifluoroetanol,

en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos  $-R'$ , halógeno  $(-X)$ , alcoxi  $(-OR')$ , tioéter o mercapto  $(-SR')$ , amino  $(-NR'2)$ , sililo  $(-SiR'3)$ , carboxilo  $(-COOR')$ , ciano  $(-CN)$ , acilo  $(-C(=O)R')$  y amida  $(-CONR'2)$ , siendo  $R'$  hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$  que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y

15 en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos  $-R'$ , halógeno  $(-X)$ , alcoxi  $(-OR')$ , tioéter o mercapto  $(-SR')$ , amino  $(-NR'2)$ , sililo  $(-SiR'3)$ , carboxilo  $(-COOR')$ , ciano  $(-CN)$ , acilo  $(-C(=O)R')$  y amida  $(-CONR'2)$ , siendo  $R'$  hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$  que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

De acuerdo con una realización preferente de los procedimientos de la invención de preparación de trifluorometoxipirazoles de fórmulas V-1 o V-2 o de preparación regioselectiva de trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1,  $R^4$  en las fórmulas IV, V-1, o V-2 es H, o alquilo  $C_1$ .

La Etapa (A) comprende hacer reaccionar trifluorometoxicetonas de acuerdo con la fórmula (II) con un reactivo de aminoformilación de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1:



Esquema 1

30 Las trifluorometoxicetonas de la fórmula (II) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en: Marrec, y col. *Advanced Synthesis & Catalysis* (2010), 352(16), 2831-2837, WO 2009141053 A1 20091126, DE 102008024221, Marrec, y col. *Journal of Fluorine Chemistry* (2010), 131(2), 200-207.

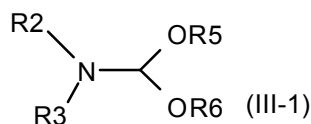
35 Las trifluorometoxicetonas de la fórmula (II) se pueden preparar en dos etapas partiendo de las metilcetonas correspondientes. En primer lugar, se  $\alpha$ -yodan directamente las metilcetonas por los siguientes procedimientos de la bibliografía (*Synthesis* 2007, 3113-3116; *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6883-6886). A continuación, las  $\alpha$ -yodo metilcetonas resultantes reaccionan con trifluorometiltriflato, en presencia de AgF, para llevar a cabo la sustitución del yodo por el grupo  $CF_3O$ .

Se ha encontrado de forma sorprendente que 2-(trifluorometoxi)cetonas reaccionan de forma suave, por ejemplo, con dimetilformamida dimetilacetal para dar las nuevas  $CF_3O$ -enaminonas.

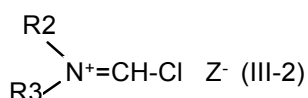
Para la aminoformilación, se pueden usar los siguientes reactivos: dimetilformamida dimetilacetal, dimetilformamida

dietilacetil, fenimetilformamida dimetilacetil o DMF/POCl<sub>3</sub> (que son los precursores del compuesto III-2 por medio de una reacción de Vilsmeier). Estos reactivos están disponibles de forma comercial. De acuerdo con una realización especialmente preferente de la presente invención, se usa como reactivo de aminoformilación dimetilformamida dietilacetil.

- 5 Así, de acuerdo con otra realización de la presente invención, el reactivo de aminoformilación usado para (A) se selecciona de un compuesto de la fórmula III-1



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un compuesto de la fórmula III-2



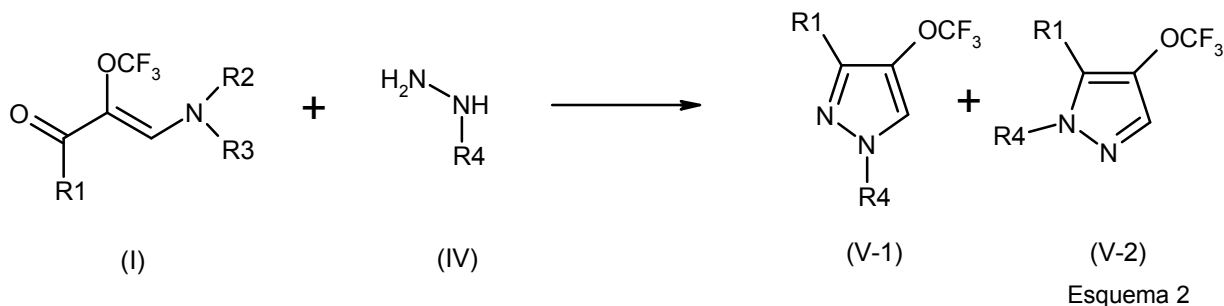
- 10 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.  
De acuerdo con otra realización de la presente invención, (A), como se ha descrito anteriormente, se lleva a cabo a una temperatura de desde 50 °C a 150 °C. Más preferentemente, (A) se lleva a cabo a una temperatura de desde 80 °C a 120 °C.

- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, (A) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de DMF, tolueno, xilenos, clorobenzenos y dimetilacetamida.

De acuerdo con otra realización adicional de la presente invención, el tiempo de reacción es de 3-10 h. Más preferentemente, el tiempo de reacción es 4-5 h.

#### Etapa (B) Ciclación

- 20 La Etapa (B) comprende convertir enaminoacetos de la fórmula (I) en trifluorometoxi pirazoles de la fórmula (V-1 o V-2) por ciclación con hidrazinas de fórmula (IV) de acuerdo con el siguiente esquema 2



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

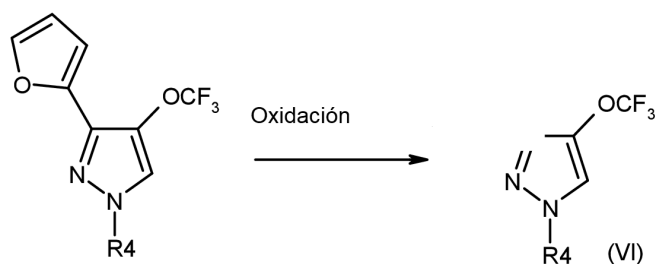
- 25 Con metilhidrazina, se obtuvieron los 2 pirazoles regioisoméricos en una proporción de 60:40 en ácido acético.

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el procedimiento de preparación regioselectiva de 1-metil-4-trifluorometoxi-pirazoles se lleva a cabo usando un disolvente menos ácido, seleccionado de metanol, etanol y trifluoroetanol.

- 30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, la ciclación (B) se lleva a cabo en diferentes disolventes seleccionados de alcoholes, preferentemente metanol, etanol o isopropanol, nitrilos, preferentemente acetonitrilo o butironitrilo, amidas, preferentemente dimetilformamida o dimetilacetamida, y ácidos orgánicos, preferentemente ácido fórmico o ácido acético. Los disolventes más preferentes para la ciclación (B) son metanol y etanol.

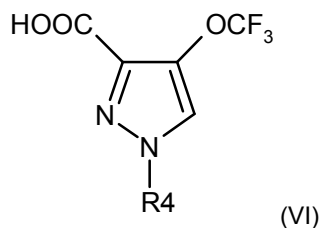
- 35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, la ciclación (B) se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0 °C a 50 °C, más preferentemente a una temperatura que varía de 15 °C a 30 °C, lo más preferentemente a temperatura ambiente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se pueden transformar adicionalmente pirazoles de la fórmula (I) en nuevos ácidos pirazólicos que tienen un grupo CF<sub>3</sub>O, si R<sup>1</sup> es 2-Furilo (Esquema 3).



Esquema 3

Así, la presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de ácidos trifluorometoxipirazólicos de fórmula VI



5 en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, que comprende oxidar un compuesto de fórmula V-1, en la que R<sup>1</sup> es 2-furilo y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente.

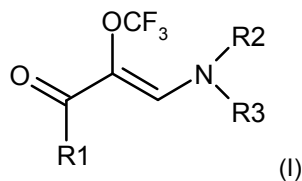
De acuerdo con otra realización de la presente invención, los ácidos trifluorometoxipirazólicos de fórmula VI se obtienen por oxidación del compuesto de fórmula V-1, en la que R<sup>1</sup> es 2-furilo y R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente, usando un oxidante seleccionado de RuCl<sub>3</sub>/NaO<sub>4</sub>, RuO<sub>4</sub>, O<sub>3</sub>, KMnO<sub>4</sub> y CrO<sub>3</sub>.

10 De acuerdo con una realización más de la presente invención, si se usa el sistema RuCl<sub>2</sub>/NaIO, se usan 0,05 equivalentes de RuCl<sub>2</sub> y 10 equivalentes de NaIO<sub>4</sub> por 1 equivalente de pirazol.

La elección del disolvente para la reacción del Esquema 3 es muy importante. Este será inerte hacia el oxidante. De acuerdo con una realización más de la presente invención, el procedimiento de preparación de ácidos trifluorometoxipirazólicos de fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de hexano/AcOEt/H<sub>2</sub>O, CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O/MeCN/AcOEt, y H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN. Lo más preferente es el uso de hexano/AcOEt/H<sub>2</sub>O. 15 Proporciones preferentes son 1/1/2 para una mezcla de hexano/AcOEt/H<sub>2</sub>O y 2/2/3 para una mezcla de CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O.

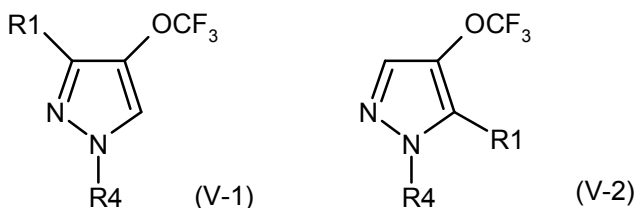
La oxidación se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0 °C a 50 °C, más preferentemente a una temperatura que varía de 10 °C a 30 °C, lo más preferentemente a temperatura ambiente.

20 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I



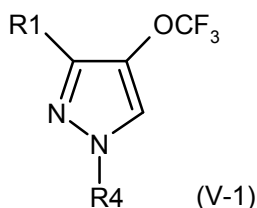
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere además a un compuesto de las fórmulas V-1 o V-2



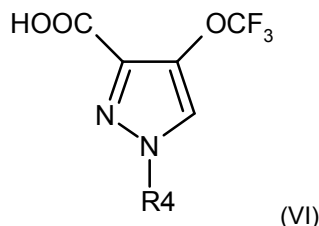
25

en las que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente. La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula V-1



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula VI



5 en la que

R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente.

#### Definiciones generales

En relación con la presente invención, el término halógeno (X) comprende, a no ser que se defina de otro modo, aquellos elementos que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y usándose de forma particularmente preferente flúor y cloro.

Grupos sustituidos de forma apropiada pueden estar mono- o polisustituidos, siendo posible que los sustituyentes en las polisustituciones sean iguales o distintos.

Se eligen grupos alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (-X), por ejemplo, de trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub> y CHF<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>.

15 Grupos alquilo en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Además, los grupos alquilo de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que pueden presentar opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

25 La definición alquilo C<sub>1-12</sub> comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

30 Grupos arilo en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede presentar uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

35 La definición de grupos arilo C<sub>5-18</sub> que presentan uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno y nitrógeno se eligen, por ejemplo, del grupo que consiste en 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

40 Los grupos alquilo pueden presentar además uno o más heteroátomos que, a no ser que se defina de otro modo, se eligen de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En este sentido, los heteroátomos reemplazan a los átomos de



carbono indicados.

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, si fuera apropiado, como mezclas de diferentes formas isoméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, aunque, si fuera apropiado, también tautómeros. Se divulgan y reivindican tanto los isómeros E y Z, como también los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y las posibles formas tautoméricas.

### **Parte experimental**

#### **$\alpha$ -Yodación directa de cetonas aromáticas (Síntesis de eductos para la síntesis de compuestos de fórmula II):**

- Se añadieron CuO (1,0 eq.) y I<sub>2</sub> (1,0 eq.) finamente pulverizados a una solución bien agitada de la cetona en MeOH anhidro (C=0,25M). La mezcla se agitó durante 5 min y luego se llevó a reflujo. Después de la desaparición del reactivo (controlado por TLC), la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en solución al 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml/mmol de cetona), la mezcla se extrajo con AcOEt (3x) y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente y purificación del residuo por cromatografía en columna proporcionó los productos deseados (Synthesis 2007, 3113-3116).

- Se calentó la cetona (1,0 eq.) junto con I<sub>2</sub> (4,0 eq.) en DME (C=0,2M) en un matraz de fondo redondo a una temperatura de baño de aceite de 90 °C durante 3 h. Seguidamente, se enfrió el contenido y se extrajo con AcOEt (2x). El extracto reunido se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para eliminar el yodo sin reaccionar. A continuación, se lavó el extracto con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se aisló el producto de  $\alpha$ -yodo correspondiente (Tetrahedron Lett. 2006, 47, 6883-6886).

#### 2-(Yodoacetil)furano

Aceite marrón (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,63 (dd, J = 1,8/0,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,6/0,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 3,6/1,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 181,9, 149,6, 146,9, 118,8, 112,8, 0,6.

- 25 1-(Yodoacetil)-3,5-diclorobenceno

Aceite marrón (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 1,8/1,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 190,2, 139,1, 135,7, 135,6, 133,2, 127,2, 0,9.

#### 1-(Yodoacetil)-2,3-diclorobenceno

- 30 Aceite marrón (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,49 (dd, J = 8,1/1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5/1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1/7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 194,3, 138,1, 133,7, 132,6, 128,8, 127,7, 127,5, 6,1.

#### **Trifluorometoxilación nucleófila con TFMT y AgF (Síntesis de compuestos de fórmula II):**

- En un matraz de fondo redondo de 10 ml, equipado con un septo de caucho y un agitador magnético, se introdujo AgF (1,1 eq.). Bajo atmósfera de argón, se añadió CH<sub>3</sub>CN (C=0,5M) anhidro y la mezcla heterogénea se enfrió hasta -30 °C. Se añadió a continuación TFMT (1,1 eq., 300  $\mu$ l/mmol de compuesto aromático de yodoacetilo, el recipiente se cerró fuertemente (es necesaria presión autógena de COF<sub>2</sub> para que transcurra la reacción) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -30 °C. Después de añadir el electrófilo (1,0 eq., puro cuando es líquido o disuelto en el mínimo de CH<sub>3</sub>CN cuando es aceite o sólido) por medio de una jeringa estanca a gas, se continuó agitando a -30 °C durante 30 min y luego a t.a. durante 24 h (en la oscuridad). Finalmente, se despresurizó el recipiente y la mezcla de reacción se filtró sobre Celite®. El filtrado se concentró a vacío, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó finalmente el correspondiente éter trifluorometílico (J. Fluorine Chem. 2010, 131, 200-207).

#### 1-fenil-2-(trifluorometoxi)etanona

- 45 Aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,91 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,52 (m, 2H) ; 5,18 (s, 2H). RMN de <sup>13</sup>C : 190,2; 134,4; 133,8; 129,1; 127,9; 121,8 (q, J=256,3) ; 68,4 (q, J=2,9). RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -61,44 (s, CF<sub>3</sub>)

#### 1-(2-Furil)-2-(trifluorometoxi)etanona

- 50 Aceite marrón (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,63 (dd, J = 1,5/0,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 3,6/0,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 3,6/1,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 179,4, 150,1, 147,2, 121,6 (q, 1JC-F = 255,0), 118,8, 112,8, 67,6 (q, 3JC-F = 3,0). RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -61,65 (s).

#### 1-(Trifluorometoxiacetil)-3,5-diclorobenceno

Aceite marrón (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 1,8/1,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,1, 136,1, 135,9, 133,9, 127,3, 126,3, 121,5 (q, 1JC-F = 255,6), 68,1 (q, 3JC-F = 3,0). RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,60 (s).

1-(Trifluorometoxiacetil)-2,3-diclorobenceno

5 Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,57 (dd, J = 8,1/1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,5/1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1/7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192,8, 137,1, 133,9, 133,2, 129,1, 127,7, 127,2, 121,1 (q, 1JC-F = 255,2), 69,7 (q, 3JC-F = 2,9). RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,28 (s).

1-(Trifluorometoxiacetil)-3-clorobenceno

10 Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (dd, J = 1,2/0,9 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,8/1,5/1,2 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,8/1,5/0,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8/7,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,9, 135,2, 135,0, 134,0, 130,2, 127,8, 125,8, 121,4 (q, 1JC-F = 255,1), 68,1 (q, 3JC-F = 2,9). RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,63 (s).

### Síntesis de enaminoacetona con DMF.DMA (Síntesis de compuestos de fórmula I):

15 Se llevó a reflujo durante 5 horas (controlado por TLC) una solución de trifluorometoximetil aril cetona o trifluorometoximetil heteroaril cetona (1,0 eq.) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (DMF.DMA) (10 eq.). La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando la enaminoacetona trifluorometoxilada pura deseada.

(2Z o 2E)-3-(dimetilamino)-1-fenil-2-(trifluorometoxi)prop-2-en-1-ona

20 Aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,60 (m, 2H); 7,47-7,33 (macizo, 3H); 7,01 (s ancho, 1H); 3,12 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188,5; 145,4; 139,4; 130,6; 128,4; 128,2; 122,9 (m.); 121,3 (q, 1JC-F=255,0); 42,4 (s ancho). RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -58,96 (s).

(2Z o 2E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-furil)-2-(trifluorometoxi)prop-2-en-1-ona

25 Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,50 (dd, J = 1,5/0,6 Hz, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,10 (dd, J = 3,6/0,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 3,6/1,5 Hz, 1H), 3,12 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,9, 151,6, 144,8, 143,5, 121,3, 121,1 (q, 1JC-F = 255,0), 116,9, 111,5, 43,3, 42,6. RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59,47 (s).

(2Z o 2E)-3-(Dimetilamino)-1-(3',5'-diclorofenil)-2-(trifluorometoxi)prop-2-en-1-ona

30 Sólido amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 1,8/1,8 Hz, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 3,10 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 184,7, 145,3, 141,8, 134,7, 130,1, 126,5, 121,7, 120,9 (q, 1JC-F = 255,5), 30,7, 29,1. RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59,02 (s).

(2Z o 2E)-3-(Dimetilamino)-1-(2',3'-diclorofenil)-2-(trifluorometoxi)prop-2-en-1-ona

35 Sólido marrón (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1/7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 3,13 (s ancho, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 183,2, 147,0, 140,2, 132,9, 130,4, 128,7, 126,4, 125,7, 122,3, 120,6 (q, 1JC-F = 255,4), 46,8, 37,8. RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -58,74 (s).

(2Z o 2E)-3-(Dimetilamino)-1-(3'-clorofenil)-2-(trifluorometoxi)prop-2-en-1-ona

40 Aceite marrón (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,52 (s ancho, 1H), 7,41 (ddd, J = 7,5/1,8/1,2 Hz, 1H.), 7,35 (ddd, J = 7,8/1,8/0,9 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,8/7,5/2,4 Hz, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 3,07 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186,4, 145,3 (s ancho), 140,8, 134,0, 130,3, 129,3, 128,1, 126,2, 122,1 (s ancho), 121,0 (q, 1JC-F = 255,1), 30,7. RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -59,25 (s).

### Preparación de pirazoles trifluorometoxilados (Síntesis de compuestos de fórmula V-1 y V-2):

45 A una solución de enaminoacetona trifluorometoxilada (1,0 eq.) en AcOH glacial (C=0,2M) se añadió hidrato de hidrazina ( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. A continuación, se añadió una solución acuosa de AcONa (5 %) y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas se reunieron, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuosa saturada, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó finalmente el pirazol trifluorometoxilado puro.

3-Fenil-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol

Sólido blanco (a 25 °C); P.f. = 84-85 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9,69 (s ancho, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,47-7,37 (macizo, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138,4 (s ancho), 131,1 (s ancho), 129,1,

128,8, 129,6 (s ancho), 126,7, 120,8 (q, 1JC-F = 256,6); RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -60,77 (s).

3-(2-Furil)-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol

Sólido naranja (a 25 °C). P.f. = 85 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,45 (s ancho, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,8/0,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 3,3/0,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 3,3/1,8 Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144,1, 142,2, 132,2 (s ancho), 129,3 (s ancho), 124,9 (s ancho), 120,8 (q, 1JC-F = 252,2), 111,8, 108,8. RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,00 (s).

3-(3',5'-diclorofenil)-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol

Sólido blanco (a 25 °C). P.f. = 89 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,56 (s ancho, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 1,8/1,8 Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137,8 (s ancho), 135,6, 132,0, 131,9 (s ancho), 128,7, 125,0, 124,9 (s ancho), 120,5 (q, 1JC-F = 257,6). RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -60,92 (s).

3-(2',3'-diclorofenil)-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol

Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11,13 (s ancho, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5/1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,8/1,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,8/7,5 Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137,1 (s ancho), 133,9, 132,0, 131,3, 129,8 (s ancho), 129,7, 127,2, 125,0 (s ancho), 120,4 (q, 1JC-F = 256,7). RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -60,97 (s).

3-(3'-Clorofenil)-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol

Sólido amarillo (a 25 °C). P.f. = 44 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,20 (s ancho, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8/1,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,8/1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,8/7,8 Hz, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137,8, 134,8, 130,9 (s ancho), 130,5, 130,1, 128,9, 126,5, 125,7 (s ancho), 124,7, 120,6 (q, 1JC-F = 257,0). RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,10 (s).

**Preparación regioselectiva de metilpirazoles trifluorometoxilados (Síntesis de compuestos de fórmula V-1):**

A una solución de enaminoacetona trifluorometoxilada (1,0 eq.) en EtOH absoluto (C=0,2M) se añadió metilo hidrazina ( $\text{MeNHNH}_2$ ) (5,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 5 horas (controlado por TLC). A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó finalmente el metilpirazol trifluorometoxilado puro.

3-(2-Furil)-1-metil-4-(trifluorometoxi)pirazol

Aceite incoloro (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,48 (dd, J = 1,8/0,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,3/0,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,3/1,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145,2, 142,2, 135,0, 129,1 (s ancho), 122,6, 120,6 (q, 1JC-F = 256,0), 111,1, 108,1, 40,0. RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,08 (s).

3-(3',5'-diclorofenil)-4-(trifluorometoxi)-1-metilpirazol

Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,8/1,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138,8, 135,1, 133,7, 130,7 (q, 3JC-F = 2,4), 127,8, 124,6, 123,0, 120,5 (q, 1JC-F = 257,0), 40,0. RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,20 (s).

3-(2',3'-diclorobencil)-4-(trifluorometoxi)-1-metilpirazol

Sólido blanco (a 25 °C). P.f. = 62 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,51 (dd, J = 7,8/1,5 Hz, 1H), 7,47 (s ancho, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8/1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,8/7,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 140,8 (s ancho), 133,5, 132,3, 132,0, 131,1 (s ancho), 130,7, 130,0, 127,0, 122,1, 120,4 (q, 1JC-F = 254,8), 40,0. RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,12 (s).

3-(3'-Clorofenil)-4-(trifluorometoxi)-1-metilpirazol

Aceite amarillo (a 25 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,83 (s ancho, 1H), 7,69 (ddd, J = 6,9/1,8/1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,5/6,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,5/1,8 Hz, 1H), 3,80. RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 140,0, 134,4, 132,6, 130,5 (q, 3JC-F = 2,4), 129,7, 127,9, 126,3, 124,4, 122,9 (s ancho), 120,5 (q, 1JC-F = 256,4), 39,7. RMN de  $^{13}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -61,25 (s).

**Oxidación de heterociclos que tienen un resto 2-furilo (Síntesis de compuestos de fórmula VI):**

A una solución de (2-furil)-pirazol (1,0 eq.) en una mezcla de n-Hexano/AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1:2, C=0,1M) se añadió  $\text{NaIO}_4$  (10 eq.) (se puede disolver previamente en  $\text{H}_2\text{O}$  antes de la adición), seguido de  $\text{RuCl}_3$  (solución acuosa 0,05M)

(0,05 eq.). La mezcla de reacción heterogénea se agitó intensamente a t.a. durante una noche. A continuación, la mezcla se vertió en NaCl sólido (4g/mmol de heterociclo) y un mínimo de agua. Después de 10 min de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (x3) (pH=3-4 para las fases acuosas reunidas). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío dando el ácido carboxílico bruto deseado. La reacción se puede llevar a cabo también con (2-furil)-piridina o (2-furil)-pirimidina.

5

## 4-(Trifluorometoxi)-3-carboxi-1H-pirazol

Sólido blanco (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 10,66 (s ancho, 1H), 7,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 160,4, 134,6 (s ancho), 131,2, 128,0, 121,4 (q, 1JC-F = 254,6). RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = -61,70 (s).

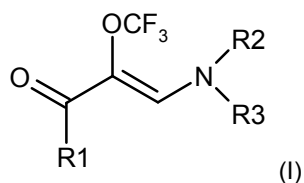
10

## 4-(Trifluorometoxi)-3-carboxi-1-metilpirazol

Sólido blanco (a 25 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 10,76 (s ancho, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 161,3, 134,7, 134,1 (q, 3JC-F = 2,7), 125,6, 121,3 (q, 1JC-F = 254,5), 40,7. RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = -61,86 (s).

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de una enamino cetona de fórmula I

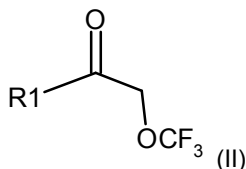


en la que

- 5 R<sup>1</sup> es arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, o arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> que presenta uno, dos o más heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de forma independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> que presenta uno, dos o más heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, o forman juntos un anillo de 5 o 7 miembros

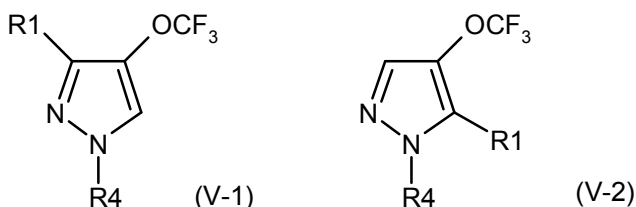
que comprende

- 10 (A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



- 15 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente con un reactivo de aminoformilación, en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sup>2</sup>), sililo (-SiR'<sup>3</sup>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sup>2</sup>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre,
- 20 en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sup>2</sup>), sililo (-SiR'<sup>3</sup>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sup>2</sup>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.
- 25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que  
 R<sup>1</sup> es 2-furilo, fenilo, o fenilo sustituido con uno o dos átomos de cloro y  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de forma independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

3. Procedimiento de preparación de trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1 o V-2

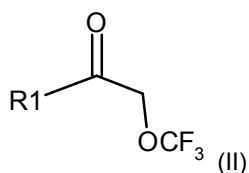


30 en las que

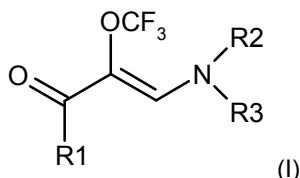
- R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2, y  
 R<sup>4</sup> es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

que comprende

- (A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 con un reactivo de aminoformilación para dar una enaminoacetona de fórmula I



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o 2 y  
(B) hacer reaccionar la enaminoacetona de fórmula (I) con una hidrazina de fórmula IV

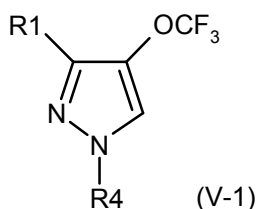


en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente,

10 en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sup>2</sup>), sililo (-SiR'<sup>3</sup>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sup>2</sup>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y

15 en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sup>2</sup>), sililo (-SiR'<sup>3</sup>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sup>2</sup>), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

4. Procedimiento de preparación regioselectiva de trifluorometoxipirazoles de fórmula V-1

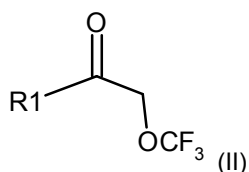


en la que

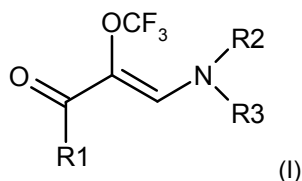
25 R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 y  
R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3, con la condición de que R<sup>4</sup> no sea hidrógeno,

que comprende

(A) hacer reaccionar una CF<sub>3</sub>O-cetona de la fórmula II



30 en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 con un reactivo de aminoformilación para dar una enaminoacetona de fórmula I

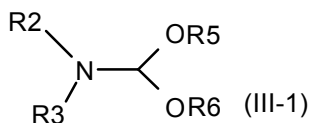


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o 2 y  
(B) hacer reaccionar la enaminocetona de fórmula (I) con una hidrazina de fórmula IV

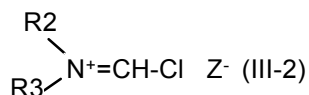


- 5 en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3,  
en el que (B) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y  
trifluoroetanol,  
en la que los grupos alquilo son grupos de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que pueden  
10 presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y  
pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X),  
alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'2), sililo (-SiR'3), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-  
(C=O)R') y amida (-CONR'2), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más  
heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y  
15 en la que los grupos arilo son grupos de hidrocarburos aromáticos que pueden presentar uno, dos o más  
heteroátomos elegidos entre oxígeno y nitrógeno y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos  
adicionales elegidos entre grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'2),  
sililo (-SiR'3), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'2), siendo R' hidrógeno o un  
grupo alquilo C<sub>1-12</sub> que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y  
azufre.

- 20 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el reactivo de aminofornilación  
usado para (A) se selecciona de un compuesto de la fórmula III-1

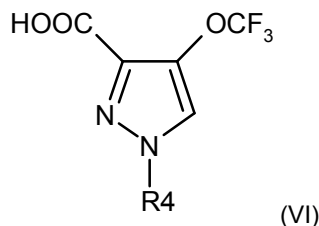


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o 2 y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> y un compuesto de  
la fórmula III-2



- 25 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o 2.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que (A) se lleva a cabo a una  
temperatura de desde 50 °C a 150 °C.
7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que (A) se lleva a cabo en un  
30 disolvente seleccionado de DMF, tolueno, xilenos, clorobenzenos y dimetilacetamida.
8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que (B) se lleva a cabo a una  
temperatura de desde 0 °C a 50 °C.
9. Procedimiento de preparación de ácidos trifluorometoxipirazólicos de fórmula VI



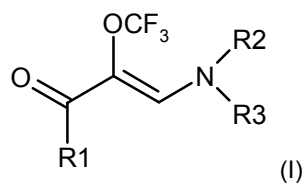
- 35 en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3,  
que comprende oxidar un compuesto de fórmula V-1, en la que R<sup>1</sup> es 2-Furilo y R<sup>4</sup> es como se ha definido en la

reivindicación 3.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el Compuesto de fórmula V-1 se oxida usando un oxidante seleccionado de RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, RuO<sub>4</sub>, O<sub>3</sub>, KMnO<sub>4</sub> y CrO<sub>3</sub>.

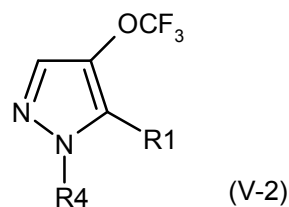
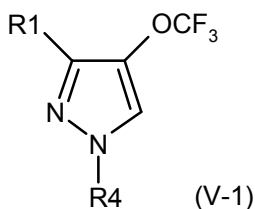
5 11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de hexano/AcOEt/H<sub>2</sub>O, CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O/MeCN/AcOEt y H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN.

12. Compuesto de fórmula I



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 o 2.

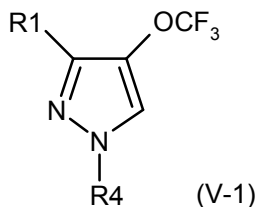
13. Compuesto de fórmulas V-1 o V-2



10

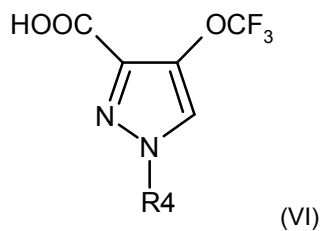
en las que R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 y R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3.

14. Compuesto de fórmula V-1



en la que R<sup>1</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 y R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3.

15 15. Compuesto de fórmula VI



en la que R<sup>4</sup> es como se ha definido en la reivindicación 3.