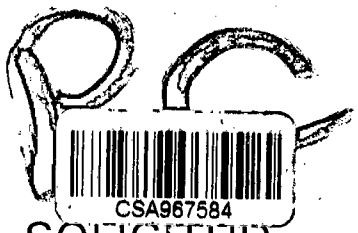
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT



SOLICITUD

Organizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE N° 03-238859

TÍTULO 2.5-BISARIL-Δ^1-PIRROLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS Y SU EMPLEO COMO AGENTES PESTICIDAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/36 ; C07D 207/20

SOLICITANTE BAYER CROPSCIENCE AG

DOMICILIO Monheim, República Federal de Alemania.

APODERADO EMILIO FERRERO

Código No. 1092

BOGOTÁ, D. C.

20 20 09

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 023859 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03023859 00000000 Folios: 429
Fecha (AMD): 2003-03-20 17:00:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **BAYER CROPSCIENCE AG** sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania.

Dirección: Alfred-Nobel-Strasse 50,
40789 Monheim,
República Federal de Alemania.

Domicilio: Monheim,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4 **INVENTOR (ES) (72)**

1- **Andrew PLANT.**
1, Meadow View, Winnersh,
Berkshire RG 41/5PD,
Gran Bretaña.

2- **Thomas GELLER**
Heymannstr. 32,
51373 Leverkusen
República Federal de Alemania.

3- **Bernd GALLENKAMP**
Paul-Ehrlich-Str. 13,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania.

4- **Rolf GROSSER**
Gellertstr. 9,
51373 Leverkusen,
República Federal de Alemania.

5- **Albrecht MARHOLD**
Carl-Duisberg-Str. 329,
51373 Leverkusen,
República Federal de Alemania.

6- **Christoph ERDELEN**
Unterbüscherhof 15,
42799 Leichlingen,
República Federal de Alemania.

7- **Andreas TURBERG**
Sinterstr. 86,
42781 Haan,
República Federal de Alemania.

8- **Olaf HANSEN**
Tannenweg 43,
40764 Langenfeld,
República Federal de Alemania.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/10424 Fecha: 10 de septiembre de 2001

Publicación Internacional No. WO 02/24643 A1 Fecha : 28 de marzo de 2002

6 **Título (54)** 2,5-BISARIL-Δ^1-PIRROLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS Y SU EMPLEO COMO AGENTES PESTICIDAS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 207/20, 207/26; A01N 43/36; C07C 271/20

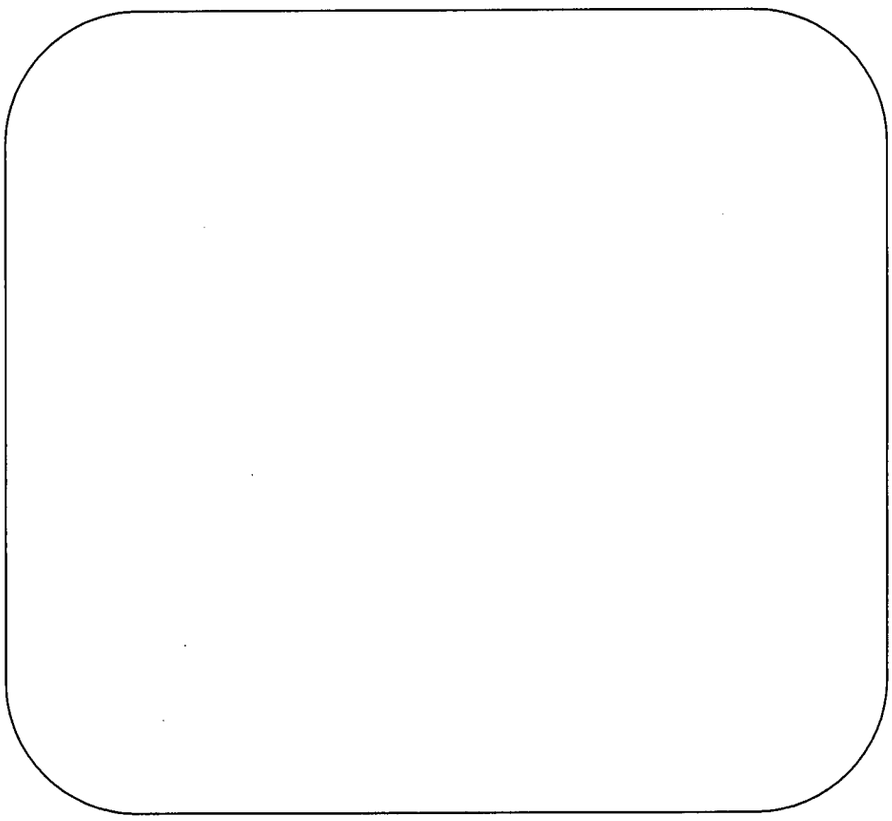
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	DE.	22 de septiembre de 2000	100 47 110.2

9 **Comprobante de pago No.:** 03 – 15,139 **Fecha:** 3 de marzo de 2003

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Copia Básica No100 47 110.2, con su respectiva traducción.

11 **FIGURA CARACTERISTICA**:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MRE/mrm-ld-3

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

4

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer CropScience AG

domiciliado (s) en/of Alfred-Nobel-Str. 50,
40789 Monheim, Germany, hereby ratify the patent application No. 03.005.574 filed by Emilio FERRERO on January 28, 2003 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and, against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ME TENDIDO A LA VISTA
19 MAR 2003
JUAN MANUEL [illegible] MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

contencioso administrativo y judicial, así como los e arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, sivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, señas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 12th of February, 2003

en/in Leverkusen

por/by Dr. Axel Bader, Dr. Ralf-Rüdiger Jesse

Firma Signature

Bayer CropScience AG

CORO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

,CACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

o Notario Certifica: Que la firma que antecede de
Axel Bader y Dr. Ralf-Rüdiger Jesse

uténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de Secretarias
de la compañía Bayer CropScience AG
,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Alemania
,
que la dirección de dicha compañía es Alfred Nobel-Str.
50, 40789 Monheim, Alemania
,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

dos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Leverkusen

El 12 de febrero, 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Dr. Axel Bader and Dr. Ralf-Rüdiger Jesse
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
secretaries
of the company Bayer CropScience AG
,
a company currently existing and organized under the laws of
Germany
,
that the address is Alfred-Nobel-Str. 50,
40789 Monheim, Germany
,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Leverkusen

On 12th of February, 2003

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

DIRK HEIDERHOFF
NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

7.

URNr. 242/2003

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften :

1. des Herrn Dr. Ralf-Rüdiger Jesse, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

2. des Herrn Dr. Axel Bader, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Langenfeld - HRB 3990 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer CropScience Aktiengesellschaft in Monheim am Rhein als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 12. Februar 2003

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL ROMERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
   Dirk Heiderhoff
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem ~~Stempel~~/Siegel des (~~der~~)
   Notars Dirk Heiderhoff
   in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 17. FEB. 2003
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 482/03
9. ~~Stempel/Siegel~~:
10. ~~Unterschrift~~:
    Caliebe

Der Präsident des Landgerichts Köln

Kostenberechnung
§§ 1, 154 KostO.

Wert [illegible]
[illegible] EUR 10,-
[illegible] EUR 10,-
Geb§ 100 EUR 13,-
Umsatzsteuer (MWSt) EUR 5,28
Zus. EUR 38,28

Heiderhoff, Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.09/02 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Bayer CropScience AG, domiciliado en Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim, Alemania, **por el presente ratifica la solicitud de patente No. 03.005.574, presentada por EMILIO FERRERO el 28 de enero de 2003 y** otorga derechos de representación y poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555 y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35.

Dado y firmado hoy 12 de febrero de 2003

en Leverkusen

por Dr. Axel Brader, Dr. Ralf-Rüdiger Jesse

Bayer CropScience AG

Firma Ilegible *Firma Ilegible*

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 MAR 2003
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

(ANEXO)

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en donde se certifican la firma anterior del Doctor Axel Bader y del Doctor Ralf-Rüdiger Jesse como

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 19991
MINISTERIO DE JUSTICIA

Secretarios de Bayer CropScience AG, una sociedad actualmente existente y organizada de acuerdo a las leyes de Alemania y con dirección en Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim, Alemania. Dado y firmado en Leverkusen el 12 de febrero del 2003.

Firma Ilegible
Notario Público *Sello*

Se anexa autenticación notarial en alemán de las firmas anteriores.

Respaldo:

Apostilla expedida por Alemania y certificado el 17 de febrero de 2003 bajo el número **482/03**.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-4268/WPCL002G/COLO 13549-841-002-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, DOY CONSTANCIA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAR 18 P 12:24

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) FUE(RON) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADO(S) CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 19 MAR 2003

Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

D.F. 208992

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 9450

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer CropScience AG, domiciliada en Alfred-Nobel-Str. 50, D 40789 Monheim, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 12 de febrero 2003 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Axel Bader y Dr. Ralf-Rüdiger Jesse.

Autenticación en español e inglés de las firmas antecedentes y certificació de existencia de la sociedad por el notario de Leverkusem, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible

Sello redondo en tinta:

Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Protocolo notarial 242/2003

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Ralf-Rüdiger Jesse, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,
2. Dr. Axel Bader, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

a quienes conozco en persona.

Certifico, por haber tenido la lista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Langenfeld -HRB 3990- que los mencionados señores están facultados, en su calidad de apoderados, para representar individualmente a la firma Bayer CropScience Aktiengesellschaft, domiciliada en Monheim am Rhein.

Leverkusen, 12 de febrero 2003
(Hilo y oblea notarial)
Fdo.: firma ilegible, Notario

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
19 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

Costas
Art. 141, 154 KostO
Valor EUROS 3.000,-
Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	Euros 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. El 17 de febrero 2003

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 482/03

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia Caliebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 14 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 MAR 2003

NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) FUE(RON) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 18 MAR 2003

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

208993

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

19 MAR 2003

JUAN MANUEL MOTERO MEDINA
NOTARIO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. März 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/24643 A1 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 207/20, 207/26, C07F 5/02, C07C 271/18, A01N 43/36, C07C 271/20, 309/65, C07F 7/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10424

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. September 2001 (10.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 47 110.2 22. September 2000 (22.09.2000) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **PLANT, Andrew** [GB/GB]; 1, Meadow View, Winnersh, Berkshire RG 41/5PD (GB). **GELLER, Thomas** [DE/DE]; Heymannstr. 32, 51373 Leverkusen (DE). **GALLENKAMP, Bernd** [DE/DE]; Paul-Ehrlich-Str. 13, 42113 Wuppertal (DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). **MARHOLD, Albrecht** [DE/DE]; Carl-Duisberg-Str. 329, 51373 Leverkusen (DE). **ERDELEN, Christoph** [DE/DE]; Unterbüscherhof 15, 42799 Leichlingen (DE). **TURBERG, Andreas** [DE/DE]; Sinterstr. 86, 42781 Haan (DE). **HANSEN, Olaf** [DE/DE]; Tannenweg 43, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

LeA 34684

WO 02/24643 A1

(54) **Title:** OPTICALLY ACTIVE 2,5-BISARYL-DELTA[1]-PYRROLINES AND THEIR USE AS PEST CONTROL AGENTS

(54) **Bezeichnung:** OPTISCH AKTIVE 2,5-BISARYL-DELTA[1]-PYRROLINE UND DEREN VERWENDUNG ALS SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL

(57) **Abstract:** The invention relates to novel optically active Δ^1-pyrrolines of formula (I), wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and m have the meanings given in the description, to several methods for producing these substances and to their use for controlling pests.

(57) **Zusammenfassung:** Neue optisch aktive Δ1-Pyrroline der Formel (I) in welcher R1, R2, R3, R4, und m die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, mehrere Verfahren zur Herstellung dieser Stoffe und deren Verwendung zur Bekämpfung von Schädlingen.

OPTISCH AKTIVE 2,5-BISARYL-DELTA1-PYRROLINE UND DEREN VERWENDUNG ALS SCHÄDLINGSBEKÄMPFUNGSMITTEL

Die Erfindung betrifft neue optisch aktive 2,5-Bisaryl-Δ^1-Pyrroline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel.

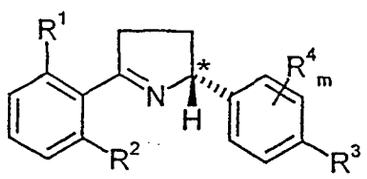
In WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438 sind bereits racemische Δ^1-Pyrroline als Schädlingsbekämpfungsmittel beschrieben.

Die Wirkungshöhe und/oder Wirkungsdauer dieser vorbekannten Racemate ist jedoch, insbesondere gegen bestimmte Organismen und/oder bei niedrigen Aufwandmengen, nicht in allen Anwendungsgebieten völlig zufriedenstellend.

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Schädlingsbekämpfungsmittel, beispielsweise was Wirkhöhe, Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination mit anderen Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln oder die Synthese angeht, und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung solcher Stoffe jedoch nie als abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Verbindungen, die zumindest in Teilaspekten Vorteile gegenüber den bekannten Verbindungen bringen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bereitzustellen. Dadurch kann die Aufwandmenge bei einer Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel reduziert werden.

Es wurden nun neue optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I)



(I)

gefunden, in welcher

* für ein chirales Kohlenstoffatom mit (R)-Konfiguration steht,

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

R^1 für Halogen oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bisalkoxyboran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkenyl, Halogenalkenyl, Alkenyloxy, Halogenalkenyloxy, Alkoxycarbonyl, Trialkylsilyl, Trialkylsilyloxy, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

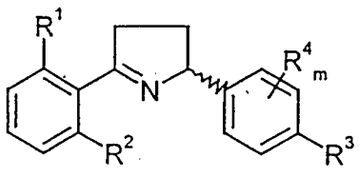
R^6 für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder gemeinsam für Alkylen oder Alkoxyalkylen stehen.

In allen voranstehend und nachfolgend beschriebenen Verbindungen bezeichnet ein Stern (*) in den Formeln jeweils ein chirales Kohlenstoffatom, an dem (R)-Konfiguration vorliegt.

Es wurde außerdem gefunden, dass man optisch aktive Verbindungen der Formel (I) erhält, indem man

A) racemische Verbindungen der Formel (I-rac)



(I-rac)

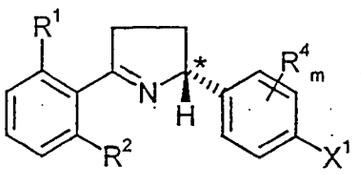
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

an einer stationären chiralen Kieselgelphase in Gegenwart eines Eluenten oder eines Eluenten-Gemisches als flüssiger Phase chromatographiert,

oder

B) (i) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

mit metallorganischen Verbindungen der Formel (II)

A–M (II)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

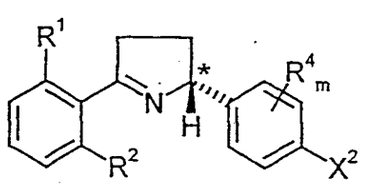
M für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

M außerdem für MgCl steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(ii) Verbindungen der Formel (I-b)



(I-b)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

X^2 für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

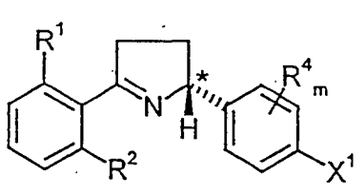
wobei W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

T für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(iii) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4, X^1 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Aromaten der Formel (III)

(III)

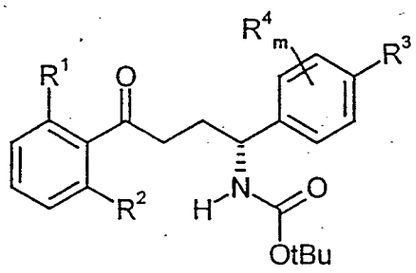
in welcher

A und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Katalysators, in Gegenwart von 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan oder von 5,5,5',5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 4,4,4',4',6,6'-Hexamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 2,2'-Bi-1,3,2-benzodioxaborol und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in einer Tandem-Reaktion umsetzt,

oder

C) optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)



(IV)

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

durch Behandlung mit einer Lewissäure bzw. Protonsäure entschützt und das *in situ* entstandene Amin in Gegenwart einer Säure cyclisieren lässt.

Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sehr gute insektizide Eigenschaften besitzen und sich sowohl im Pflanzenschutz als auch im Materialschutz zur Bekämpfung unerwünschter Schädlinge, wie Insekten, verwenden lassen.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eine wesentlich bessere insektizide Wirksamkeit als die entsprechenden Racemate, die auch als hoch wirksame Verbindungen mit insektiziden Eigenschaften bekannt sind, und als die (S)-konfigurierten Analoga.

Überraschenderweise liefert das in Verfahren (A) eingesetzte, aus einer Vielzahl getesteter, kommerziell erhältlicher fester Phasen ausgewählte Säulenmaterial zur Trennung der racemischen Verbindungen der Formel (I-rac) als einziges die entsprechenden Enantiomere in hoher Reinheit und mit hoher Ausbeute.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugte Substituenten bzw. Bereiche der in den oben und nachstehend erwähnten Formeln aufgeführten Reste werden im folgenden erläutert.

m steht bevorzugt für 0, 1, 2 oder 3.

R^1 steht bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom oder Methyl.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom.

R^3 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_2-C_6-Halogenalkenyl, C_1-C_6-Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bis(C_4-C_8-alkoxy)boran, $-B(OH)_2$

oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

R^4 steht bevorzugt für Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$.

W^1 steht bevorzugt für Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy, C_2-C_6-Halogenalkenyloxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyloxy, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$.

o steht bevorzugt für 0, 1 oder 2.

R^6 steht bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Halogenalkyl.

R^7 und R^8 stehen unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Halogenalkyl oder gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen oder C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-alkylen (z.B. Morpholin).

m steht besonders bevorzugt für 0, 1, oder 2.

R^1 steht besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Methyl.

R^2 steht besonders bevorzugt Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

R^3 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Alkoxy; für jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_2-C_6-Alkenyl; für $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-

Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

R^4 steht besonders bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy oder für $-S(O)_oR^6$.

W^1 steht besonders bevorzugt für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_6-Alkenyloxy, für C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, $-OSi(Me_2)t$-Bu, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$.

o steht besonders bevorzugt für 0, 1, oder 2.

R^6 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder für durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl.

R^7 und R^8 stehen unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl, oder gemeinsam für C_4-C_5-Alkylen.

m steht ganz besonders bevorzugt für 0, 1 oder 2.

R^1 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Methyl.

R^2 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

R^3 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, 2-Propenyl, Butenyl, Propargyl, Butinyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$,

$-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

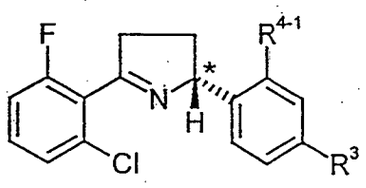
R^3 steht außerdem ganz besonders bevorzugt für Isopropoxy.

R^4 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder $-SO_2CF_3$.

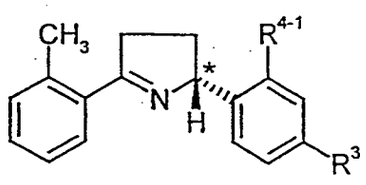
W^1 steht ganz besonders bevorzugt für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF{=}CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ oder $-CO_2Et$.

W^1 steht außerdem ganz besonders bevorzugt für Isopropoxy.

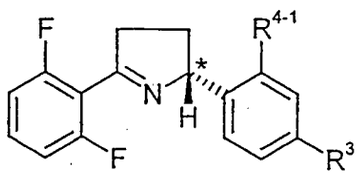
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) und (I-g)



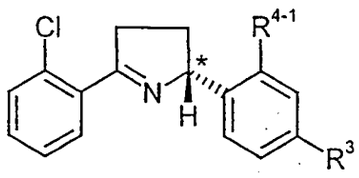
(I-c)



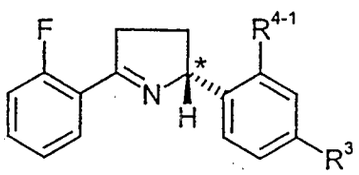
(I-d)



(I-e)



(I-f)



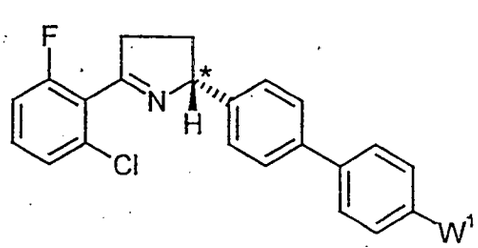
(I-g)

in welchen jeweils

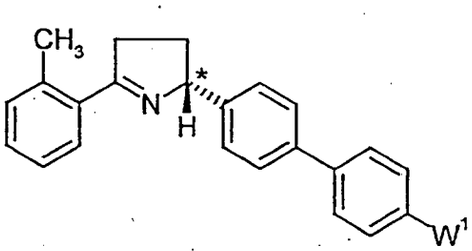
R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

R^{4-1} für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht.

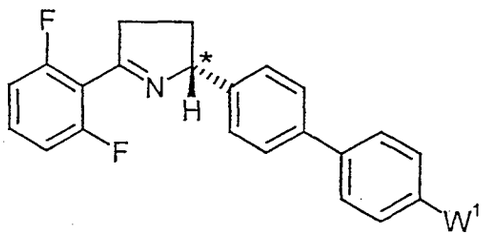
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) und (I-l)



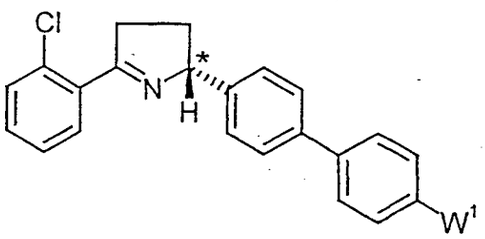
(I-h)



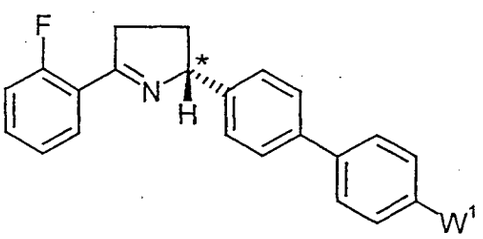
(I-i)



(I-j)



(I-k)



(I-l)

in welchen jeweils

W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat.

In den oben genannten Definitionen stehen Oxyalkylen bzw. Thioalkylen für -O-Alkyl- bzw. -S-Alkyl- und Alkylenoxy bzw. Alkylenthio für -Alkyl-O- bzw. -Alkyl-S-, Oxyalkylenoxy steht für -O-Alkyl-O.

Bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, welche die unter bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt genannten Substituenten tragen.

Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z.B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können. Mehrere Reste mit denselben Indizes wie beispielsweise m Reste R^4 für $m > 1$, können gleich oder verschieden sein.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restedefinitionen bzw. Erläuterungen können jedoch auch untereinander, also zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Erläuterung der Verfahren und Zwischenprodukte:

Verfahren A

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A als Ausgangsstoffe benötigten racemischen Verbindungen sind durch die Formel (I-rac) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1, R^2, R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

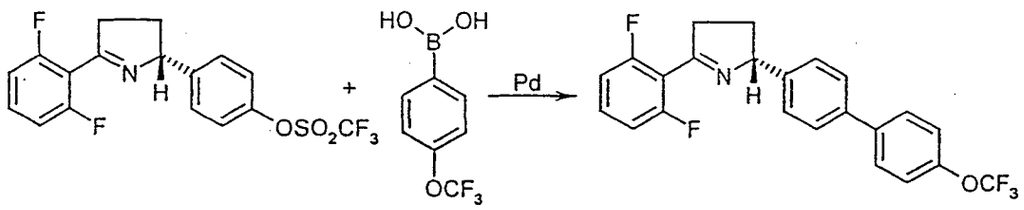
Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A eingesetzten racemischen Verbindungen der Formel (I-rac) sind bekannt und lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438).

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A arbeitet man nach Methoden der präparativen Chromatographie, vorzugsweise nach der Methode der High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Dabei wird eine chirale stationäre Kieselgelphase verwendet. Als besonders geeignet für die Trennung der Verbindungen der Formel (I-rac) in die beiden Enantiomere hat sich ein mit Tris(3,5-

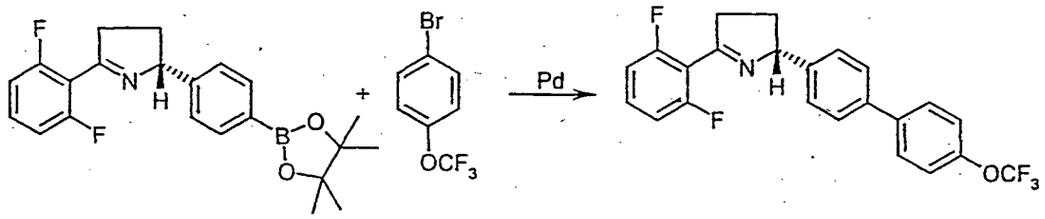
dimethylphenylcarbamat)-cellulose modifiziertes Kieselgel erwiesen. Dieses Trennmaterial ist kommerziell erhältlich. Es können aber auch andere stationäre Phasen als Chromatographiematerial verwendet werden.

Verfahren B

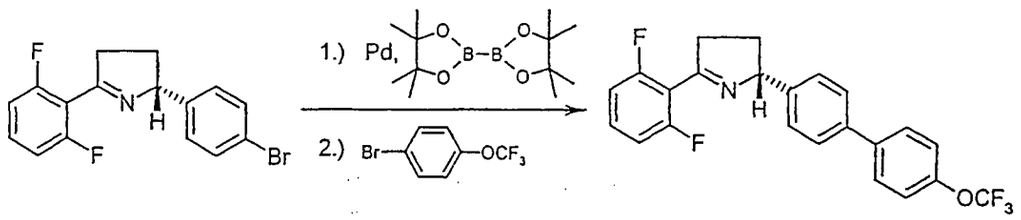
Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-(4-trifluormethylsulfonyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure und einen Palladiumkatalysator als Ausgangsstoffe so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (i) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxy-bromphenyl und einen Palladiumkatalysator so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (ii) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-(4-brom-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxy-bromphenyl, einen Palladiumkatalysator und 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan als Ausgangsstoffe so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (iii) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen sind durch die Formeln (I-a) und (I-b) allgemein definiert. In diesen Formeln stehen R^1, R^2, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

X^1 steht bevorzugt für Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ oder $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

X^1 steht besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

X^1 steht ganz besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

X^2 steht bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl.

X^2 steht besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl oder 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl.

X^2 steht ganz besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl oder (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl.

Dabei haben die Reste R^6, R^7 und R^8 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der

Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive cyclische Imine der Formeln (I-a) und (I-b) sind neu und werden analog zu den Verfahren A oder C hergestellt.

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) als Ausgangsstoffe benötigten metallorganischen Verbindungen sind durch die Formel (II) allgemein definiert.

A steht bevorzugt für unsubstituiertes oder einfach bis vierfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

A steht besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach bis zweifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

A steht ganz besonders bevorzugt für einfach bis zweifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

Dabei steht W^1 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

M steht bevorzugt für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl.

M steht außerdem bevorzugt für MgCl.

M steht besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$ oder $Sn(^nBu)_3$.

M steht ganz besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$.

Metallorganische Verbindungen der Formel (II) sind zum Teil bekannt. Zum Beispiel können Boronsäuren [z.B. wenn M = $-B(OH)_2$] aber auch ausgehend von (Brom)-Aromaten durch Lithiierung bzw. Br-Li (Mg)-austausch und anschließende Umsetzung mit tris-Alkoxyborverbindungen hergestellt werden (vgl. z.B. Tetrahedron Lett. 1993, *34*, 8237-8240).

Die bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren B (ii) und B (iii) als Ausgangsstoffe benötigten Aromaten sind durch die Formel (III) allgemein definiert. Dabei steht A bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Reste, die bereits bei der Beschreibung der Verbindungen der Formel (II) als bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt genannt wurden.

T steht bevorzugt für Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ oder $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

T steht besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

T steht ganz besonders bevorzugt für Br oder $-OSO_2CF_3$.

Aromaten der Formel (III) sind allgemein bekannt bzw. kommerziell erhältlich.

Das erfindungsgemäße Verfahren B (iii) kann in zwei Varianten durchgeführt werden. Es kann entweder eine Verbindung der Formel (I-a) oder eine Verbindung der Formel (III) vorgelegt werden. Verfahren B (iii) ist als Tandem-Reaktion der Verfahren B (i) und B (ii) anzusehen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) setzt man im allgemeinen einen Palladium-Katalysator ein, der wiederum mit oder ohne Zusatz von weiteren Liganden verwendet werden kann. Vorzugsweise verwendet man als Katalysator $PdCl_2$(dppf) [dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene], $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$ [dba = Dibenzylidenaceton] oder $Pd(OAc)_2$,

besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, oder $Pd(OAc)_2$, ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$ oder $Pd(PPh_3)_4$.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) werden insbesondere ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd(OAc)_2$ eingesetzt.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (ii) wird insbesondere ganz besonders bevorzugt $Pd_2(dba)_3$ eingesetzt.

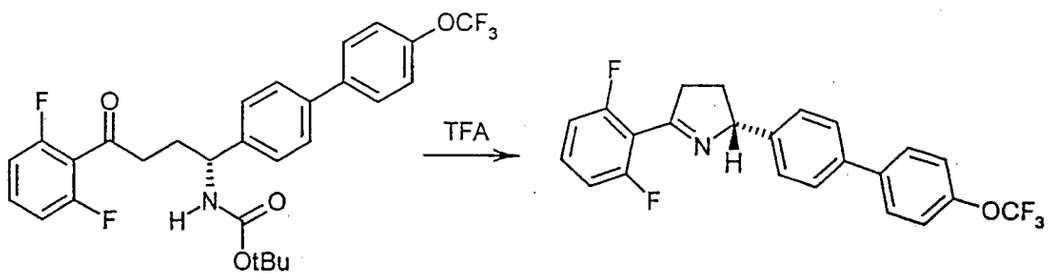
Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (iii) werden insbesondere ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$ im ersten Schritt, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd(OAc)_2$ im zweiten Schritt der Tandem-Reaktion eingesetzt.

Als Liganden kommen Triarylphosphine, Trialkylphosphine oder Arsine in Frage. Vorzugsweise verwendet man dppf, PPh_3, $P(t\text{-}Bu)_3$, Pcy_3 oder $AsPh_3$, besonders bevorzugt dppf.

Verbindungen der Formel (I) können ausgehend von Verbindungen der Formel (I-b) [X^2 = (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl] auch analog bekannten Methoden (J. Org. Chem. 1995, **60**, 7508; Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 3841) hergestellt werden.

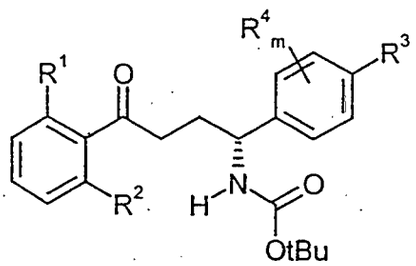
Verfahren C

Verwendet man tert-Butyl-(1R)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxo-1-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butylcarbamat und Trifluoressigsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Verlauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens C als Ausgangsstoffe benötigten Aminoketone sind durch die Formel (IV) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1, R^2, R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)



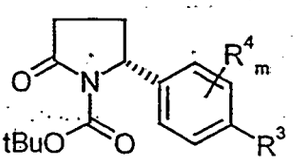
(IV)

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sind neu. Sie lassen sich herstellen, indem man

α) optisch aktive N-Boc-Lactame der Formel (V)

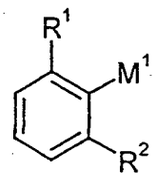


(V)

in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit metallierten Aromaten der Formel (VI)



(VI)

worin

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

M^1 für Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen –70°C und +70°C umsetzt.

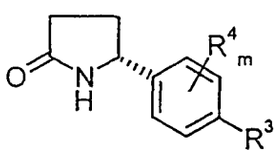
Die bei der Durchführung des Verfahrens α als Ausgangsstoffe benötigten metallierten Aromaten sind durch die Formel (VI) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1 und R^2 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden. M^1 steht bevorzugt für Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl, besonders bevorzugt für Li, MgCl, MgBr, MgI, ganz besonders bevorzugt für Li, MgCl, MgBr.

Metallierte Aromaten der Formel (VI) sind zum Teil bekannt oder können nach bekannten Methoden, wie z.B. Lithiierung oder Grignard-Reaktion, aus den entsprechenden Aromaten oder Halogenaromaten hergestellt werden.

Die bei der Durchführung des Verfahrens α als Ausgangsstoffe benötigten N-Boc-Lactame sind durch die Formel (V) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

N-Boc-Lactame der Formel (V) sind neu. Sie lassen sich beispielsweise herstellen, indem man

β) optisch aktive Lactame der Formel (VII)



(VII)

in welcher

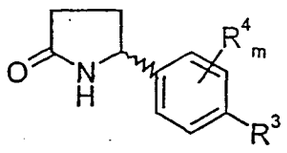
R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

nach üblichen Methoden z.B. mit Di-*tert.*-butyl-dicarbonat in Anwesenheit einer Base umsetzt (vgl. Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2705-2706).

Die bei der Durchführung des Verfahrens β als Ausgangsstoffe benötigten Lactame sind durch die Formel (VII) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive Lactame der Formel (VII) sind neu. Sie lassen sich herstellen, indem man

γ) racemische Lactame der Formel (VII-rac)



(VII-rac)

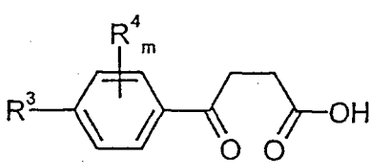
in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

an einer chiralen stationären Kieselgelphase chromatographiert und das Eluat unter vermindertem Druck einengt,

oder

δ) γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII)



(VIII)

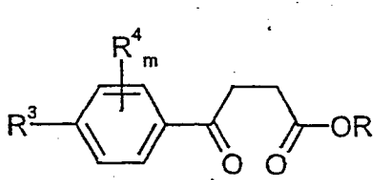
in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer mehrstufigen Synthese umsetzt,

oder

ε) γ-Ketocarbonsäureester der Formel (VIII-a)



(VIII-a)

in welcher

R für Alkyl steht und

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer mehrstufigen Synthese umsetzt.

Die bei der Durchführung des Verfahrens γ als Ausgangsstoffe benötigten racemischen Lactame sind durch die Formel (VII-rac) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

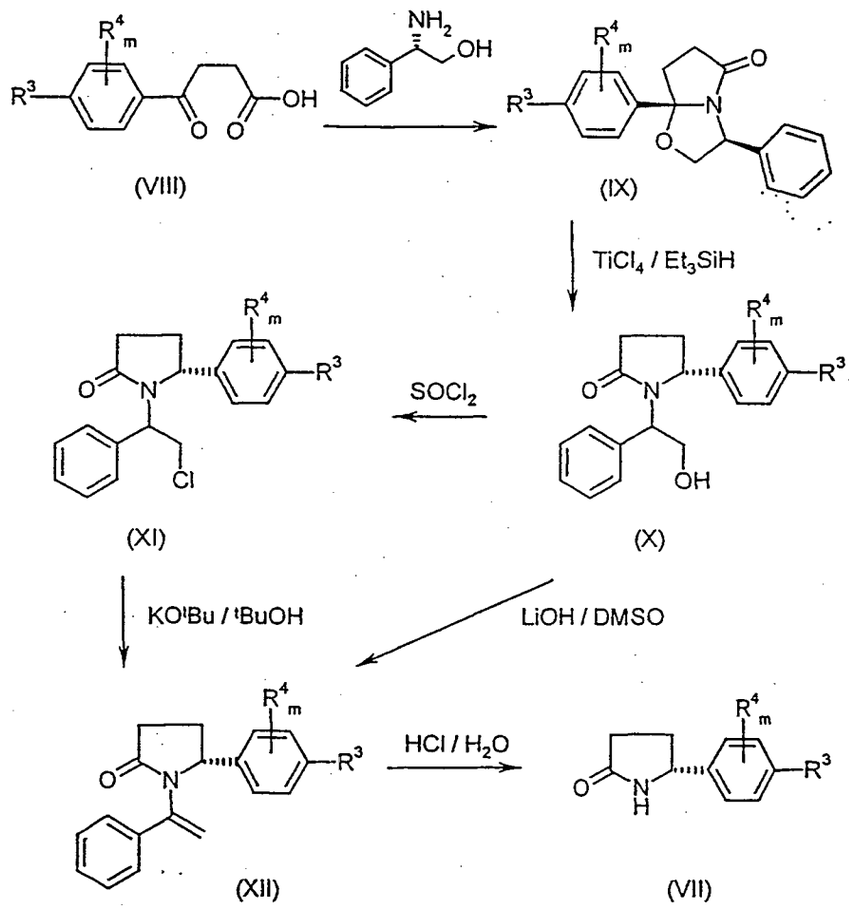
Racemische Lactame der Formel (VII-rac) sind bekannt und lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438).

Bei der Durchführung des Verfahrens γ arbeitet man nach Methoden der präparativen Chromatographie, vorzugsweise nach der Methode der High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Dabei wird eine chirale stationäre Kieselgelphase verwendet. Als besonders geeignet für die Trennung der Verbindungen der Formel (VII-rac) hat sich ein Kieselgel-Derivat (z.B. Mercaptopropyl-Kieselgel), das mit N-Methacryloyl-L-leucin-D-menthylamid modifiziert ist, erwiesen. Dieses Trennmaterial ist bekannt (vgl. EP-A 0 379 917).

Überraschenderweise lassen sich die racemischen Lactame der Formel (VII-rac) an relativ kleinen Säulen [450 mm × 75 mm, (I.D.)] in kurzer Zeit (Gradienten kürzer als 20 min) durch wiederholte Chromatographie im kg-Maßstab trennen, wodurch dieses Verfahren auch großtechnisch eingesetzt werden kann. Gegenüber kommerziell erhältlichen stationären Chiralphasen zeigt das eingesetzte Material deutlich

höhere Enantioselektivitätswerte α ($\alpha = 16$ gegenüber $\alpha = 3$ bis 4; je größer der α-Wert, desto besser werden die Enantiomeren voneinander getrennt).

Das erfindungsgemäße mehrstufige Verfahren δ lässt sich durch folgendes Formelschema darstellen.



γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) werden mit 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol zu bicyclischen Lactamen der Formel (IX), die man überwiegend als ein Diastereomer erhält, kondensiert.

Reduktive Spaltung von bicyclischen Lactamen der Formel (IX) unter Verwendung einer Lewissäure (z.B. $TiCl_4$) und eines Reduktionsmittels (z.B. Et_3SiH) liefert N-geschützte γ–Lactame der Formel (X) (vgl. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 1656).

Die Hydroxygruppe in γ–Lactamen der Formel (X) lässt sich durch Behandlung mit einem Chlorierungsmittel (z.B. Thionylchlorid) in eine Abgangsgruppe umwandeln (i.B. ein Chloratom, vgl. Tetrahedron Asymmetry **1996**, *7*, 1835), wodurch man Chloride der Formel (XI) erhält.

Dehydrohalogenierung von (XI) durch Behandlung mit eine Base (z.B. KOtBu) liefert N-Vinyllactame der Formel (XII).

γ-Lactame der Formel (X) können z.B. durch Behandlung mit eine Base (z.B. LiOH) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DMSO) bei Temperaturen zwischen 60°C und 140°C auch direkt in die N-Vinyllactame der Formel (XII) überführt werden (vgl. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

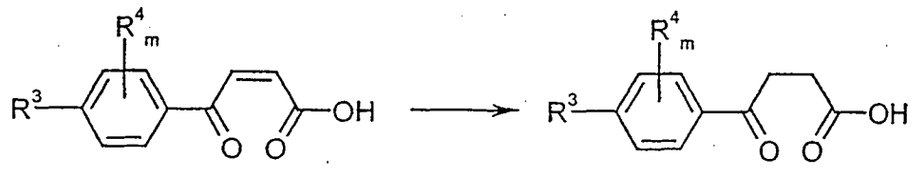
Säurevermittelte Hydrolyse von (XII) (z.B. Verwendung von 1 M HCl) liefert γ–Lactame der Formel (VII) (vgl. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens δ als Ausgangsstoffe benötigten γ-Ketocarbonsäuren sind durch die Formel (VIII), die Zwischenprodukte sind durch die Formeln (IX), (X), (XI) und (XII) allgemein definiert. In diesen Formeln stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Die γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) sind zum Teil bekannt. Sie lassen sich nach teilweise bekannten Methoden herstellen. Man erhält γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) z.B. durch Umsetzung von entsprechenden Aromaten mit Bernsteinsäureanhydrid bzw. Bernsteinsäuremonoestersäurechlorid in Gegenwart einer Lewis-Säure (z.B. Aluminiumchlorid) und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. 1,2-Dichlorethan) (vgl. z.B. Org. Prep. Proced. Int. **1995**, *27*, 550-552).

Für Aromaten, die eine Friedel-Crafts-Acylierung nicht zulassen, kann man als Alternative ein entsprechendes organometallisches Derivat wie beispielsweise ein Grignard-Reagenz einsetzten (vgl. Syn. Commun. **1996**, *26*, 3897).

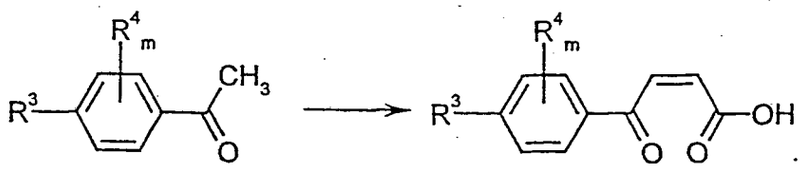
γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) lassen sich auch herstellen, indem man α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen der Formel (XIII) z.B. durch Verwendung von Zn-Staub in Eisessig gemäß dem folgenden Reaktionsschema reduziert (vgl. Chem. Pharm. Bull. **1988**, *36*, 2050).



(XIII) (VIII)

Die Carbonyl-Verbindungen sind durch die Formel (XIII) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

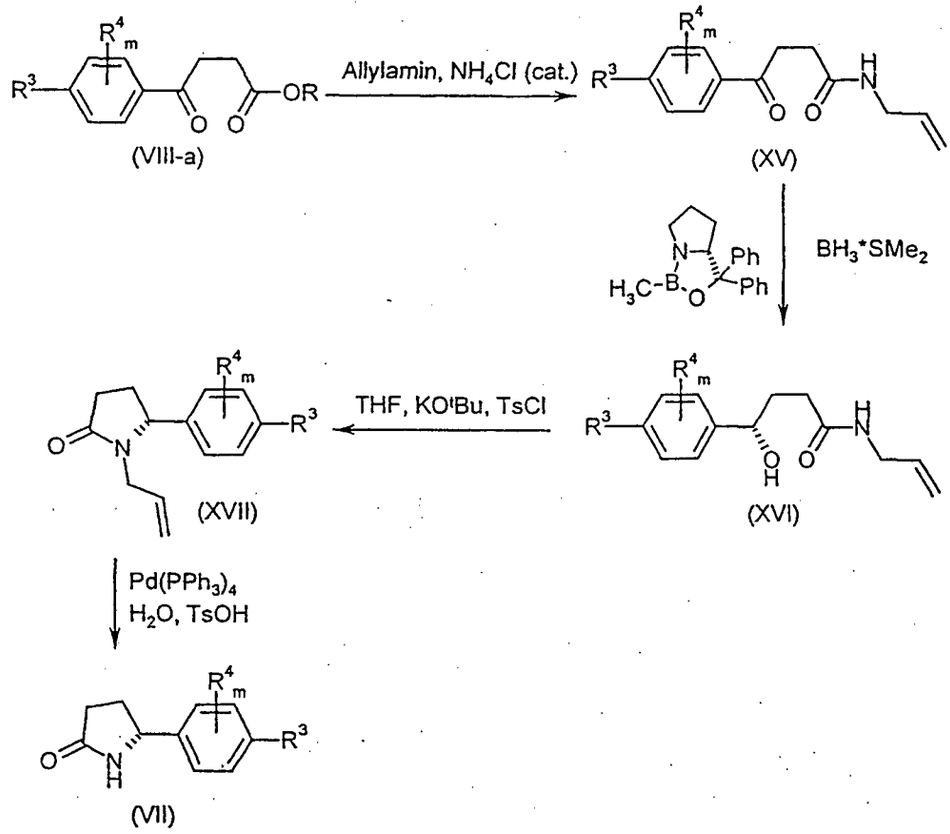
α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen der Formel (XIII) sind teilweise bekannt und/oder lassen sich z.B. durch Kondensation von Acetophenonen der Formel (XIV) mit Glyoxalsäure in Gegenwart einer Base (z.B. NaOH) und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. Wasser, EtOH) gemäß dem folgenden Reaktionsschema herstellen (vgl. z.B. J. Med. Chem. **1996**, *39*, 4396).



(XIV) (XIII)

Die Acetophenone sind durch die Formel (XIV) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden. Acetophenone der Formel (XIV) sind bekannt.

Das mehrstufige Verfahren ε lässt sich durch folgendes Formelschema darstellen.



Die Umsetzung eines γ-Ketocarbonsäureesters der Formel (VIII-a) mit Allylamin in Gegenwart von Ammoniumchlorid führt zu Allylamiden der Formel (XV) (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Band VIII, Kapitel 6, S. 653 ff).

Die Ketofunktionalität in Verbindungen der Formel (XV) kann nach dem *Corey, Bakshi & Shibata*-Protokoll (*CBS*-Reduktion) in Anwesenheit eines Katalysators

{z.B. (3aR)-1-Methyl-3,3,6-triphenyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, käuflich} enantioselektiv reduziert werden (vgl. Angew. Chem. **1998**, *110*, 2093 und hierin zitierte Referenzen).

Die anschließende Cyclisierung von Verbindungen der Formel (XVI) zu N-Allyl-Lactamen der Formel (XVII) gelingt durch eine doppelte Deprotonierung mit KOtBu und Umsetzung mit Tosylchlorid (vgl. Synth. Commun. **1988**, *18*, 1159) ohne erkennbaren Verlust an stereochemischer Information. Überraschenderweise kann im Gegensatz zur Literaturangabe auf die Verwendung von kanzerogenem Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) als Kosolvenz verzichtet werden.

Die Abspaltung der Allylschutzgruppe erfolgt in einer wässrigen THF-Lösung in Gegenwart von Toluolsulfonsäure unter Zusatz von 10 mol % $Pd(Ph_3P)_4$ (vgl. Heterocycles **1997**, *44*, 213 und hierin zitierte Referenzen), worauf man die Lactame der Formel (VII) erhält. Eine Anreicherung des gewünschten Enantiomers kann durch Umkristallisation aus Petrolether (40/60) / Toluol erfolgen.

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ε als Ausgangsstoffe benötigten γ-Ketocarbonsäureester sind durch die Formel (VIII-a), die Zwischenprodukte sind durch die Formeln (XV), (XVI) und (XVII) allgemein definiert. In diesen Formeln stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

γ-Ketocarbonsäureester der Formel (VIII-a) können aus den entsprechenden Säuren der Formel (VIII) nach bekannten Veresterungsverfahren hergestellt werden.

Als Säurebindemittel kommen bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrens (B) jeweils alle für derartige Reaktionen üblichen anorganischen und organischen Basen in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Erdalkali- oder Alkali-

metallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumhydroxid, oder auch Ammoniumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Alkali- oder Erdalkalimetallacetate wie Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Alkalimetallfluoride, sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU). Es ist jedoch auch möglich, ohne zusätzliches Säurebindemittel zu arbeiten, oder die Aminkomponente in einem Überschuss einzusetzen, so dass sie gleichzeitig als Säurebindemittel fungiert. Besonders bevorzugt verwendet man Bariumhydroxid, Trikaliumphosphat, Caesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumacetat, Triethylamin, KOtBu, Caesiumfluorid oder Kaliumfluorid.

Als Verdünnungsmittel kommen bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren (B) und (C) jeweils alle üblichen inerten, organischen Solventien in Frage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls halogenierte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethan; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-t-butylether, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, n- oder i-Butyronitril oder Benzonitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester, Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid oder Sulfone, wie Sulfolan.

Als Eluenten kommen bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahren (A) jeweils alle üblichen inerten, organischen Solventien sowie Gemische von diesen in Frage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls halogenierte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether, Hexan, Heptan,

Cyclohexan; Dichlormethan, Chloroform; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol; Nitrile, wie Acetonitril; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester. Besonders bevorzugt verwendet man aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan oder Heptan, und Alkohole, wie Methanol oder Propanol, ganz besonders bevorzugt n-Heptan und Isopropanol bzw. Gemische von diesen.

Als Verdünnungsmittel verwendet man bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) besonders bevorzugt Aceton, Dimethoxyethan, Dioxan, THF, DMF, Dimethylacetamid, DMSO, Ethanol, Toluol oder gegebenenfalls Gemische dieser genannten Verdünnungsmittel mit Wasser.

Als Verdünnungsmittel verwendet man bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) besonders bevorzugt Methylenchlorid, Chloroform, Toluol, Methanol oder Ethanol.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) kommen jeweils alle üblichen Lewissäuren bzw. Protonsäuren in Frage. Methoden zur Boc-Abspaltung sind allgemein bekannt (vgl. z.B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. 3, New York, Wiley & Sons, 1999, S. 520-525). Bevorzugt setzt man Trifluoressigsäure, HCl oder HBr zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe ein.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 10°C und 60°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 40°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 140°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 120°C, besonders bevorzugt zwischen 20°C und 120°C.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen –20°C und +120°C, vorzugsweise zwischen –10°C und 60°C.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A wird im allgemeinen eine ca. 1%ige Lösung der racemischen Verbindung (I-rac) für die chromatographische Trennung eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, andere Konzentrationen zu verwenden. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Eluat weitgehend einengt, feste Bestandteile abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan trocknet. Der Rückstand wird gegebenenfalls chromatographisch von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit. Dabei werden als Eluenten Gemische aus n-Hexan bzw. Cyclohexan und Essigsäureethylester verwendet, deren Zusammensetzung der jeweils zu reinigenden Verbindung angepasst werden müssen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-a) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss an metallorganischer Verbindung der Formel (II) ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester aufnimmt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (ii) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-b) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss an Aromat der Formel (III) ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung

erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester aufnimmt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (iii) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-a) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss einer Diborverbindung und 1 Mol oder einen leichten Überschuss an (Hetero)aromat der Formel (III) ein, sowie 3 % eines Palladiumkatalysators. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Es kann wahlweise die Verbindung der Formel (I-a) oder die Verbindung der Formel (III) zuerst vorgelegt werden. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (IV) im allgemeinen 100 Mol einer Protonsäure ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch einengt, in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt, mit Natriumhydroxid auf pH 12 einstellt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich bei guter Pflanzenverträglichkeit und günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen, insbesondere Insekten, Spinnentieren und Nematoden, die in der Landwirtschaft, in Forsten, im Vorrats- und Materialschutz sowie auf dem Hygienesektor vorkommen. Sie können vorzugsweise als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden. Sie sind gegen normal sensible und resistente Arten sowie gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien wirksam. Zu den oben erwähnten Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Isopoda z.B. Oniscus asellus, Armadillidium vulgare, Porcellio scaber.

Aus der Ordnung der Diplopoda z.B. Blaniulus guttulatus.

Aus der Ordnung der Chilopoda z.B. Geophilus carpophagus, Scutigera spp.

Aus der Ordnung der Symphyla z.B. Scutigerella immaculata.

Aus der Ordnung der Thysanura z.B. Lepisma saccharina.

Aus der Ordnung der Collembola z.B. Onychiurus armatus.

Aus der Ordnung der Orthoptera z.B. Acheta domesticus, Gryllotalpa spp., Locusta migratoria migratorioides, Melanoplus spp., Schistocerca gregaria.

Aus der Ordnung der Blattaria z.B. Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae, Blattella germanica.

Aus der Ordnung der Dermaptera z.B. Forficula auricularia.

Aus der Ordnung der Isoptera z.B. Reticulitermes spp..

Aus der Ordnung der Phthiraptera z.B. Pediculus humanus corporis, Haematopinus spp., Linognathus spp., Trichodectes spp., Damalinia spp..

Aus der Ordnung der Thysanoptera z.B. Hercinothrips femoralis, Thrips tabaci, Thrips palmi, Frankliniella accidentalis.

Aus der Ordnung der Heteroptera z.B. Eurygaster spp., Dysdercus intermedius, Piesma quadrata, Cimex lectularius, Rhodnius prolixus, Triatoma spp.

Aus der Ordnung der Homoptera z.B. Aleurodes brassicae, Bemisia tabaci, Trialeurodes vaporariorum, Aphis gossypii, Brevicoryne brassicae, Cryptomyzus ribis, Aphis fabae, Aphis pomi, Eriosoma lanigerum, Hyalopterus arundinis, Phylloxera vastatrix, Pemphigus spp., Macrosiphum avenae, Myzus spp., Phorodon humuli,

Rhopalosiphum padi, Empoasca spp., Euscelis bilobatus, Nephotettix cincticeps, Lecanium corni, Saissetia oleae, Laodelphax striatellus, Nilaparvata lugens, Aonidiella aurantii, Aspidiotus hederae, Pseudococcus spp., Psylla spp.

Aus der Ordnung der Lepidoptera z.B. Pectinophora gossypiella, Bupalus piniarius, Cheimatobia brumata, Lithocolletis blancardella, Hyponomeuta padella, Plutella xylostella, Malacosoma neustria, Euproctis chrysorrhoea, Lymantria spp., Bucculatrix thurberiella, Phyllocnistis citrella, Agrotis spp., Euxoa spp., Feltia spp., Earias insulana, Heliothis spp., Mamestra brassicae, Panolis flammea, Spodoptera spp., Trichoplusia ni, Carpocapsa pomonella, Pieris spp., Chilo spp., Pyrausta nubilalis, Ephestia kuehniella, Galleria mellonella, Tineola bisselliella, Tinea pellionella, Hofmannophila pseudospretella, Cacoecia podana, Capua reticulana, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Homona magnanima, Tortrix viridana, Cnaphalocerus spp., Oulema oryzae.

Aus der Ordnung der Coleoptera z.B. Anobium punctatum, Rhizopertha dominica, Bruchidius obtectus, Acanthoscelides obtectus, Hylotrupes bajulus, Agelastica alni, Leptinotarsa decemlineata, Phaedon cochleariae, Diabrotica spp., Psylliodes chrysocephala, Epilachna varivestis, Atomaria spp., Oryzaephilus surinamensis, Anthonomus spp., Sitophilus spp., Otiorrhynchus sulcatus, Cosmopolites sordidus, Ceuthorrhynchus assimilis, Hypera postica, Dermestes spp., Trogoderma spp., Anthrenus spp., Attagenus spp., Lyctus spp., Meligethes aeneus, Ptinus spp., Niptus hololeucus, Gibbium psylloides, Tribolium spp., Tenebrio molitor, Agriotes spp., Conoderus spp., Melolontha melolontha, Amphimallon solstitialis, Costelytra zealandica, Lissorhoptrus oryzophilus.

Aus der Ordnung der Hymenoptera z.B. Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp.

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Drosophila melanogaster, Musca spp., Fannia spp., Calliphora erythrocephala, Lucilia spp., Chrysomyia spp., Cuterebra spp., Gastrophilus spp., Hyppobosca spp., Stomoxys spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Tabanus spp., Tannia spp., Bibio hortulanus, Oscinella frit, Phorbia spp., Pegomyia hyoscyami, Ceratitis capitata, Dacus oleae, Tipula paludosa, Hylemyia spp., Liriomyza spp..

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus spp..
Aus der Klasse der Arachnida z.B. Scorpio maurus, Latrodectus mactans, Acarus siro, Argas spp., Ornithodoros spp., Dermanyssus gallinae, Eriophyes ribis, Phyllocoptruta oleivora, Boophilus spp., Rhipicephalus spp., Amblyomma spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp., Bryobia praetiosa, Panonychus spp., Tetranychus spp., Hemitarsonemus spp., Brevipalpus spp..

Zu den pflanzenparasitären Nematoden gehören z.B. Pratylenchus spp., Radopholus similis, Ditylenchus dipsaci, Tylenchulus semipenetrans, Heterodera spp., Globodera spp., Meloidogyne spp., Aphelenchoides spp., Longidorus spp., Xiphinema spp., Trichodorus spp., Bursaphelenchus spp..

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich insbesondere durch eine hervorragende Wirkung gegen Raupen, Käferlarven, Spinnmilben, Blattläuse und Minierfliegen aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls in bestimmten Konzentrationen bzw. Aufwandmengen auch als Herbizide und Mikrobizide, beispielsweise als Fungizide, Antimykotika und Bakterizide verwendet werden. Sie lassen sich gegebenenfalls auch als Zwischen- oder Vorprodukte für die Synthese weiterer Wirkstoffe einsetzen.

Erfindungsgemäß können alle Pflanzen und Pflanzenteile behandelt werden. Unter Pflanzen werden hierbei alle Pflanzen und Pflanzenpopulationen verstanden, wie erwünschte und unerwünschte Wildpflanzen oder Kulturpflanzen (einschließlich natürlich vorkommender Kulturpflanzen). Kulturpflanzen können Pflanzen sein, die durch konventionelle Züchtungs- und Optimierungsmethoden oder durch biotechnologische und gentechnologische Methoden oder Kombinationen dieser Methoden erhalten werden können, einschließlich der transgenen Pflanzen und einschließlich der durch Sortenschutzrechte schützbaren oder nicht schützbaren Pflanzensorten. Unter Pflan-

zenteilen sollen alle oberirdischen und unterirdischen Teile und Organe der Pflanzen, wie Spross, Blatt, Blüte und Wurzel verstanden werden, wobei beispielhaft Blätter, Nadeln, Stängel, Stämme, Blüten, Fruchtkörper, Früchte und Samen sowie Wurzeln, Knollen und Rhizome aufgeführt werden. Zu den Pflanzenteilen gehört auch Erntegut sowie vegetatives und generatives Vermehrungsmaterial, beispielsweise Stecklinge, Knollen, Rhizome, Ableger und Samen.

Die erfindungsgemäße Behandlung der Pflanzen und Pflanzenteile mit den Wirkstoffen erfolgt direkt oder durch Einwirkung auf deren Umgebung, Lebensraum oder Lagerraum nach den üblichen Behandlungsmethoden, z.B. durch Tauchen, Sprühen, Verdampfen, Vernebeln, Streuen, Aufstreichen und bei Vermehrungsmaterial, insbesondere bei Samen, weiterhin durch ein- oder mehrschichtiges Umhüllen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Spritzpulver, Suspensionen, Pulver, Stäubemittel, Pasten, lösliche Pulver, Granulate, Suspensions-Emulsions-Konzentrate, Wirkstoff-imprägnierte Natur- und synthetische Stoffe sowie Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen.

Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaumerzeugenden Mitteln.

Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z.B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol, Toluol, oder Alkylnaphthaline, chlorierte Aromaten und chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole, Chlorethylene oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z.B. Erdölfraktionen, mineralische und pflanzliche

Öle, Alkohole, wie Butanol oder Glykol sowie deren Ether und Ester, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, sowie Wasser.

Als feste Trägerstoffe kommen in Frage:
z.B. Ammoniumsalze und natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate, als feste Trägerstoffe für Granulate kommen in Frage: z.B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnussschalen, Maiskolben und Tabakstängeln;

als Emulgier- und/oder schaumerzeugende Mittel kommen in Frage: z.B. nichtionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, z.B. Alkylaryl-polyglykolether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Einweißhydrolysate;

als Dispergiermittel kommen in Frage: z.B. Lignin-Sulfitablaugen und Methylcellulose.

Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische pulvrige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, sowie natürliche Phospholipide, wie Kephaline und Lecithine und synthetische Phospholipide. Weitere Additive können mineralische und vegetabile Öle sein.

Es können Farbstoffe wie anorganische Pigmente, z.B. Eisenoxid, Titanoxid, Ferrocyanblau und organische Farbstoffe, wie Alizarin-, Azo- und Metallphthalocyaninfarbstoffe und Spurennährstoffe wie Salze von Eisen, Mangan, Bor, Kupfer, Kobalt, Molybdän und Zink verwendet werden.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 %.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als solche oder in ihren Formulierungen auch in Mischung mit anderen, auch bekannten Wirkstoffen, wie Insektiziden, Lockstoffen, Sterilantien, Bakteriziden, Akariziden, Nematiziden, Fungiziden, wachstumsregulierenden Stoffen oder Herbiziden verwendet werden, um so z.B. das Wirkungsspektrum zu verbreitern oder Resistenzentwicklungen vorzubeugen. In vielen Fällen erhält man dabei synergistische Effekte, d.h. die Wirksamkeit der Mischung ist größer als die Wirksamkeit der Einzelkomponenten. Zu den Insektiziden zählen beispielsweise Phosphorsäureester, Carbamate, Carbonsäureester, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Phenylharnstoffe, durch Mikroorganismen hergestellte Stoffe u.a.

Als Mischpartner kommen zum Beispiel folgende Verbindungen in Frage:

Fungizide:

Aldimorph, Ampropylfos, Ampropylfos-Kalium, Andoprim, Anilazin, Azaconazol, Azoxystrobin,

Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Benzamacril, Benzamacryl-isobutyl, Bialaphos, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazol, Bupirimat, Buthiobat, Calciumpolysulfid, Capsimycin, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Carvon, Chinomethionat (Quinomethionat), Chlobenthiazon, Chlorfenazol, Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Clozylacon, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazol, Cyprodinil, Cyprofuram,

Debacarb, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithione, Ditalimfos, Dithianon, Dodemorph, Dodine, Drazoxolon,

Ediphenphos, Epoxiconazol, Etaconazol, Ethirimol, Etridiazol,

Famoxadon, Fenapanil, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam,

Ferimzon, Fluazinam, Flumetover, Fluoromid, Fluquinconazol, Flurprimidol, Flusilazol, Flusulfamid, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Alminium, Fosetyl-Natrium, Fthalid, Fuberidazol, Furalaxyl, Furametpyr, Furcarbonil, Furconazol, Furconazol-cis, Furmecyclox,

Guazatin,

Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol,

Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iminoctadinealbesilat, Iminoctadinetriacetat, Iodocarb, Ipconazol, Iprobenfos (IBP), Iprodione, Irumamycin, Isoprothiolan, Isovaledione,

Kasugamycin, Kresoxim-methyl, Kupfer-Zubereitungen, wie: Kupferhydroxid, Kupfernaphthenat, Kupferoxychlorid, Kupfersulfat, Kupferoxid, Oxin-Kupfer und Bordeaux-Mischung,

Mancopper, Mancozeb, Maneb, Meferimzone, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metomeclam, Metsulfovax, Mildiomycin, Myclobutanil, Myclozolin,

Nickel-dimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol,

Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxolinicacid, Oxycarboxim, Oxyfenthiin,

Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Picoxystrobin, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Polyoxorim, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propanosine-Natrium, Propiconazol, Propineb, Pyraclostrobin, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Pyroxyfur,

Quinconazol, Quintozen (PCNB),

Schwefel und Schwefel-Zubereitungen,

Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetcyclacis, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thifluzamide, Thiophanate-methyl, Thiram, Tioxymid, Tolclofos-methyl, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazbutil, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Trifloxystrobin, Triflumizol, Triforin, Triticonazol,

Uniconazol,

Validamycin A, Vinclozolin, Viniconazol,

Zarilamid, Zineb, Ziram sowie

Dagger G, OK-8705, OK-8801,

α-(1,1-Dimethylethyl)-β-(2-phenoxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,
α-(2,4-Dichlorphenyl)-β-fluor-β-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,
α-(2,4-Dichlorphenyl)-β-methoxy-α-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,
α-(5-Methyl-1,3-dioxan-5-yl)-ß-[[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methylen]-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,
(5RS,6RS)-6-Hydroxy-2,2,7,7-tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-octanon,
(E)-α-(Methoxyimino)-N-methyl-2-phenoxy-phenylacetamid,
{2-Methyl-1-[[[1-(4-methylphenyl)-ethyl]-amino]-carbonyl]-propyl}-carbaminsäure-1-isopropylester
1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanon-O-(phenylmethyl)-oxim,
1-(2-Methyl-1-naphthalenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,
1-(3,5-Dichlorphenyl)-3-(2-propenyl)-2,5-pyrrolidindion,
1-[(Diiodmethyl)-sulfonyl]-4-methyl-benzol,
1-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-methyl]-1H-imidazol,
1-[[2-(4-Chlorphenyl)-3-phenyloxiranyl]-methyl]-1H-1,2,4-triazol,
1-[1-[2-[(2,4-Dichlorphenyl)-methoxy]-phenyl]-ethenyl]-1H-imidazol,
1-Methyl-5-nonyl-2-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinol,
2',6'-Dibrom-2-methyl-4'-trifluormethoxy-4'-trifluor-methyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid,
2,2-Dichlor-N-[1-(4-chlorphenyl)-ethyl]-1-ethyl-3-methyl-cyclopropancarboxamid,
2,6-Dichlor-5-(methylthio)-4-pyrimidinyl-thiocyanat,
2,6-Dichlor-N-(4-trifluormethylbenzyl)-benzamid,
2,6-Dichlor-N-[[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methyl]-benzamid,
2-(2,3,3-Triiod-2-propenyl)-2H-tetrazol,
2-[(1-Methylethyl)-sulfonyl]-5-(trichlormethyl)-1,3,4-thiadiazol,
2-[[6-Deoxy-4-O-(4-O-methyl-β-D-glycopyranosyl)-α-D-glucopyranosyl]-amino]-4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,
2-Aminobutan,
2-Brom-2-(brommethyl)-pentandinitril,
2-Chlor-N-(2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-inden-4-yl)-3-pyridincarboxamid,
2-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(isothiocyanatomethyl)-acetamid,

2-Phenylphenol(OPP),

3,4-Dichlor-1-[4-(difluormethoxy)-phenyl]-1H-pyrrol-2,5-dion,

3,5-Dichlor-N-[cyan[(1-methyl-2-propynyl)-oxy]-methyl]-benzamid,

3-(1,1-Dimethylpropyl-1-oxo-1H-inden-2-carbonitril,

3-[2-(4-Chlorphenyl)-5-ethoxy-3-isoxazolidinyl]-pyridin,

4-Chlor-2-cyan-N,N-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1H-imidazol-1-sulfonamid,

4-Methyl-tetrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-on,

8-(1,1-Dimethylethyl)-N-ethyl-N-propyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-methanamin,

8-Hydroxychinolinsulfat,

9H-Xanthen-9-carbonsäure-2-[(phenylamino)-carbonyl]-hydrazid,

bis-(1-Methylethyl)-3-methyl-4-[(3-methylbenzoyl)-oxy]-2,5-thiophendicarboxylat,

cis-1-(4-Chlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-cycloheptanol,

cis-4-[3-[4-(1,1-Dimethylpropyl)-phenyl-2-methylpropyl]-2,6-dimethyl-morpholin-hydrochlorid,

Ethyl-[(4-chlorphenyl)-azo]-cyanoacetat,

Kaliumhydrogencarbonat,

Methantetrathiol-Natriumsalz,

Methyl-1-(2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1H-inden-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxylat,

Methyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(5-isoxazolylcarbonyl)-DL-alaninat,

Methyl-N-(chloracetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)-DL-alaninat,

N-(2,3-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-1-methyl-cyclohexancarboxamid.

N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methoxy-N-(tetrahydro-2-oxo-3-furanyl)-acetamid,

N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methoxy-N-(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)-acetamid,

N-(2-Chlor-4-nitrophenyl)-4-methyl-3-nitro-benzolsulfonamid,

N-(4-Cyclohexylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinamin,

N-(4-Hexylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinamin,

N-(5-Chlor-2-methylphenyl)-2-methoxy-N-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-acetamid,

N-(6-Methoxy)-3-pyridinyl)-cyclopropancarboxamid,

N-[2,2,2-Trichlor-1-[(chloracetyl)-amino]-ethyl]-benzamid,

N-[3-Chlor-4,5-bis-(2-propinyloxy)-phenyl]-N'-methoxy-methanimidamid,

N-Formyl-N-hydroxy-DL-alanin -Natriumsalz,

O,O-Diethyl-[2-(dipropylamino)-2-oxoethyl]-ethylphosphoramidothioat,
O-Methyl-S-phenyl-phenylpropylphosphoramidothioate,
S-Methyl-1,2,3-benzothiadiazol-7-carbothioat,
spiro[2H]-1-Benzopyran-2,1'(3'H)-isobenzofuran]-3'-on,
4-[3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-acryloyl]-morpholin

Bakterizide:

Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Nickel-dimethyldithiocarbamat, Kasugamycin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Teclofta-lam, Kupfersulfat und andere Kupfer-Zubereitungen.

Insektizide / Akarizide / Nematizide:

Abamectin, Acephate, Acetamiprid, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Aldoxycarb, Alpha-cypermethrin, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azamethiphos, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin,

Bacillus popilliae, Bacillus sphaericus, Bacillus subtilis, Bacillus thuringiensis, Baculoviren, Beauveria bassiana, Beauveria tenella, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Benzoximate, Betacyfluthrin, Bifenazate, Bifenthrin, Bioethanomethrin, Biopermethrin, Bistrifluron, BPMC, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butathiofos, Butocarboxim, Butylpyridaben,

Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chlorethoxyfos, Chlorfenapyr, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron, Chlormephos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Chlovaporthrin, Chromafenozide, Cis-Resmethrin, Cispermethrin, Clocythrin, Cloethocarb, Clofentezine, Clothianidine, Cyanophos, Cycloprene, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazine,

Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlorvos, Dicofol, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Diofenolan, Disulfoton, Docusat-sodium, Dofenapyn,

Eflusilanate, Emamectin, Empenthrin, Endosulfan, Entomopfthora spp., Esfenvalerate, Ethiofencarb, Ethion, Ethoprophos, Etofenprox, Etoxazole, Etrimfos,

Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatin oxide, Fenitrothion, Fenothiocarb, Fenoxacrim, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrithrin, Fenpyroximate, Fenvalerate, Fipronil, Fluazinam, Fluazuron, Flubrocythrinate, Flucycloxuron, Flucythrinate, Flufenoxuron, Flumethrin, Flutenzine, Fluvalinate, Fonophos, Fosmethilan, Fosthiazate, Fubfenprox, Furathiocarb,

Granuloseviren

Halofenozide, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydroprene, Imidacloprid, Indoxacarb, Isazofos, Isofenphos, Isoxathion, Ivermectin,

Kernpolyederviren

Lambda-cyhalothrin, Lufenuron

Malathion, Mecarbam, Metaldehyd, Methamidophos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, Methidathion, Methiocarb, Methoprene, Methomyl, Methoxyfenozide, Metolcarb, Metoxadiazone, Mevinphos, Milbemectin, Milbemycin, Monocrotophos,

Naled, Nitenpyram, Nithiazine, Novaluron

Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M

Paecilomyces fumosoroseus, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalone, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos A, Pirimiphos M, Profenofos, Promecarb, Propargite, Propoxur, Prothiofos, Prothoat, Pymetrozine, Pyraclofos, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyridathion, Pyrimidifen, Pyriproxyfen,

Quinalphos,

Ribavirin

Salithion, Sebufos, Silafluofen, Spinosad, Spirodiclofen, Sulfotep, Sulprofos,

Tau-fluvalinate, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Temivinphos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Tetradifon, Thetacypermethrin, Thiacloprid, Thiamethoxam, Thiapronil, Thiatriphos, Thiocyclam hydrogen oxalate, Thiodicarb, Thiofanox, Thuringiensin, Tralocythrin, Tralomethrin, Triarathene, Triazamate, Triazophos, Triazuron, Trichlophenidine, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,

Vamidothion, Vaniliprole, Verticillium lecanii

YI 5302

Zeta-cypermethrin, Zolaprofos

(1R-cis)-[5-(Phenylmethyl)-3-furanyl]-methyl-3-[(dihydro-2-oxo-3(2H)-furanyliden)-methyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

(3-Phenoxyphenyl)-methyl-2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxylat

1-[(2-Chlor-5-thiazolyl)methyl]tetrahydro-3,5-dimethyl-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imin

2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazol

2-(Acetlyoxy)-3-dodecyl-1,4-naphthalindion

2-Chlor-N-[[[4-(1-phenylethoxy)-phenyl]-amino]-carbonyl]-benzamid

2-Chlor-N-[[[4-(2,2-dichlor-1,1-difluorethoxy)-phenyl]-amino]-carbonyl]-benzamid

3-Methylphenyl-propylcarbamat

4-[4-(4-Ethoxyphenyl)-4-methylpentyl]-1-fluor-2-phenoxy-benzol

4-Chlor-2-(1,1-dimethylethyl)-5-[[2-(2,6-dimethyl-4-phenoxyphenoxy)ethyl]thio]-3(2H)-pyridazinon

4-Chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-[(6-iod-3-pyridinyl)methoxy]-3(2H)-pyridazinon

4-Chlor-5-[(6-chlor-3-pyridinyl)methoxy]-2-(3,4-dichlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon

Bacillus thuringiensis strain EG-2348

Benzoesäure [2-benzoyl-1-(1,1-dimethylethyl)-hydrazid

Butansäure 2,2-dimethyl-3-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ester

[3-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-2-thiazolidinyliden]-cyanamid

Dihydro-2-(nitromethylen)-2H-1,3-thiazine-3(4H)-carboxaldehyd

Ethyl-[2-[[1,6-dihydro-6-oxo-1-(phenylmethyl)-4-pyridazinyl]oxy]ethyl]-carbamat

N-(3,4,4-Trifluor-1-oxo-3-butenyl)-glycin

N-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(difluormethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-4-phenyl-1H-pyrazol-1-carboxamid

N-[(2-Chlor-5-thiazolyl)methyl]-N'-methyl-N''-nitro-guanidin

N-Methyl-N'-(1-methyl-2-propenyl)-1,2-hydrazindicarbothioamid

N-Methyl-N'-2-propenyl-1,2-hydrazindicarbothioamid

O,O-Diethyl-[2-(dipropylamino)-2-oxoethyl]-ethylphosphoramidothioat

N-Cyanomethyl-4-trifluormethyl-nicotinamid

3,5-Dichlor-1-(3,3-dichlor-2-propenyloxy)-4-[3-(5-trifluormethylpyridin-2-yloxy)-propoxy]-benzol

Auch eine Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen, wie Herbiziden oder mit Düngemitteln und Wachstumsregulatoren ist möglich.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können ferner beim Einsatz als Insektizide in ihren handelsüblichen Formulierungen sowie in den aus diesen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen in Mischung mit Synergisten vorliegen. Synergisten sind Verbindungen, durch die die Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe gesteigert wird, ohne dass der zugesetzte Synergist selbst aktiv wirksam sein muss.

Der Wirkstoffgehalt der aus den handelsüblichen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen kann in weiten Bereichen variieren. Die Wirkstoffkonzentration der Anwendungsformen kann von 0,0000001 bis zu 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,0001 und 1 Gew.-% liegen.

Die Anwendung geschieht in einer den Anwendungsformen angepassten üblichen Weise.

Bei der Anwendung gegen Hygiene- und Vorratsschädlinge zeichnet sich der Wirkstoff durch eine hervorragende Residualwirkung auf Holz und Ton sowie durch eine gute Alkalistabilität auf gekälkten Unterlagen aus.

Wie bereits oben erwähnt, können erfindungsgemäß alle Pflanzen und deren Teile behandelt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden wild vorkommende oder durch konventionelle biologische Zuchtmethoden, wie Kreuzung oder Protoplastenfusion erhaltenen Pflanzenarten und Pflanzensorten sowie deren Teile behandelt. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden transgene

Pflanzen und Pflanzensorten, die durch gentechnologische Methoden gegebenenfalls in Kombination mit konventionellen Methoden erhalten wurden (Genetically Modified Organisms) und deren Teile behandelt. Der Begriff „Teile" bzw. „Teile von Pflanzen" oder „Pflanzenteile" wurde oben erläutert.

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Pflanzen der jeweils handelsüblichen oder in Gebrauch befindlichen Pflanzensorten behandelt. Unter Pflanzensorten versteht man Pflanzen mit bestimmten Eigenschaften („Traits"), die sowohl durch konventionelle Züchtung, durch Mutagenese oder durch rekombinante DNA-Techniken erhalten worden sind. Dies können Sorten, Bio- und Genotypen sein.

Je nach Pflanzenarten bzw. Pflanzensorten, deren Standort und Wachstumsbedingungen (Böden, Klima, Vegetationsperiode, Ernährung) können durch die erfindungsgemäße Behandlung auch über additive („synergistische") Effekte auftreten. So sind beispielsweise erniedrigte Aufwandmengen und/oder Erweiterungen des Wirkungsspektrums und/oder eine Verstärkung der Wirkung der erfindungsgemäß verwendbaren Stoffe und Mittel, besseres Pflanzenwachstum, erhöhte Toleranz gegenüber hohen oder niedrigen Temperaturen, erhöhte Toleranz gegen Trockenheit oder gegen Wasser- bzw. Bodensalzgehalt, erhöhte Blühleistung, erleichterte Ernte, Beschleunigung der Reife, höhere Ernteerträge, höhere Qualität und/oder höherer Ernährungswert der Ernteprodukte, höhere Lagerfähigkeit und/oder Bearbeitbarkeit der Ernteprodukte möglich, die über die eigentlich zu erwartenden Effekte hinausgehen.

Zu den bevorzugten erfindungsgemäß zu behandelnden transgenen (gentechnologisch erhaltenen) Pflanzen bzw. Pflanzensorten gehören alle Pflanzen, die durch die gentechnologische Modifikation genetisches Material erhielten, welches diesen Pflanzen besondere vorteilhafte wertvolle Eigenschaften („Traits") verleiht. Beispiele für solche Eigenschaften sind besseres Pflanzenwachstum, erhöhte Toleranz gegenüber hohen oder niedrigen Temperaturen, erhöhte Toleranz gegen Trockenheit oder gegen Wasser- bzw. Bodensalzgehalt, erhöhte Blühleistung, erleichterte Ernte, Beschleunigung der Reife, höhere Ernteerträge, höhere Qualität und/oder höherer Er-

nährungswert der Ernteprodukte, höhere Lagerfähigkeit und/oder Bearbeitbarkeit der Ernteprodukte. Weitere und besonders hervorgehobene Beispiele für solche Eigenschaften sind eine erhöhte Abwehr der Pflanzen gegen tierische und mikrobielle Schädlinge, wie gegenüber Insekten, Milben, pflanzenpathogenen Pilzen, Bakterien und/oder Viren sowie eine erhöhte Toleranz der Pflanzen gegen bestimmte herbizide Wirkstoffe. Als Beispiele transgener Pflanzen werden die wichtigen Kulturpflanzen, wie Getreide (Weizen, Reis), Mais, Soja, Kartoffel, Baumwolle, Raps sowie Obstpflanzen (mit den Früchten Äpfel, Birnen, Zitrusfrüchten und Weintrauben) erwähnt, wobei Mais, Soja, Kartoffel, Baumwolle und Raps besonders hervorgehoben werden. Als Eigenschaften („Traits") werden besonders hervorgehoben die erhöhte Abwehr der Pflanzen gegen Insekten durch in den Pflanzen entstehende Toxine, insbesondere solche, die durch das genetische Material aus Bacillus thuringiensis (z.B. durch die Gene CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c Cry2Ab, Cry3Bb und CryIF sowie deren Kombinationen) in den Pflanzen erzeugt werden (im folgenden „Bt Pflanzen"). Als Eigenschaften („Traits") werden auch besonders hervorgehoben die erhöhte Abwehr von Pflanzen gegen Pilze, Bakterien und Viren durch Systemische Akquirierte Resistenz (SAR), Systemin, Phytoalexine, Elicitoren sowie Resistenzgene und entsprechend exprimierte Proteine und Toxine. Als Eigenschaften („Traits") werden weiterhin besonders hervorgehoben die erhöhte Toleranz der Pflanzen gegenüber bestimmten herbiziden Wirkstoffen, beispielsweise Imidazolinonen, Sulfonylharnstoffen, Glyphosate oder Phosphinotricin (z.B. „PAT"-Gen). Die jeweils die gewünschten Eigenschaften („Traits") verleihenden Gene können auch in Kombinationen miteinander in den transgenen Pflanzen vorkommen. Als Beispiele für „Bt Pflanzen" seien Maissorten, Baumwollsorten, Sojasorten und Kartoffelsorten genannt, die unter den Handelsbezeichnungen YIELD GARD® (z.B. Mais, Baumwolle, Soja), KnockOut® (z.B. Mais), StarLink® (z.B. Mais), Bollgard® (Baumwolle), Nucotn® (Baumwolle) und NewLeaf® (Kartoffel) vertrieben werden. Als Beispiele für Herbizid tolerante Pflanzen seien Maissorten, Baumwollsorten und Sojasorten genannt, die unter den Handelsbezeichnungen Roundup Ready® (Toleranz gegen Glyphosate z.B. Mais, Baumwolle, Soja), Liberty Link® (Toleranz gegen Phosphinotricin, z.B. Raps), IMI® (Toleranz gegen Imidazolinone) und STS® (Tole-

ranz gegen Sulfonylharnstoffe z.B. Mais) vertrieben werden. Als Herbizid resistente (konventionell auf Herbizid-Toleranz gezüchtete) Pflanzen seien auch die unter der Bezeichnung Clearfield® vertriebenen Sorten (z.B. Mais) erwähnt. Selbstverständlich gelten diese Aussagen auch für in der Zukunft entwickelte bzw. zukünftig auf den Markt kommende Pflanzensorten mit diesen oder zukünftig entwickelten genetischen Eigenschaften („Traits").

Die aufgeführten Pflanzen können besonders vorteilhaft erfindungsgemäß mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. den erfindungsgemäßen Wirkstoffmischungen behandelt werden. Die bei den Wirkstoffen bzw. Mischungen oben angegebenen Vorzugsbereiche gelten auch für die Behandlung dieser Pflanzen. Besonders hervorgehoben sei die Pflanzenbehandlung mit den im vorliegenden Text speziell aufgeführten Verbindungen bzw. Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe wirken nicht nur gegen Pflanzen-, Hygiene- und Vorratsschädlinge, sondern auch auf dem veterinärmedizinischen Sektor gegen tierische Parasiten (Ektoparasiten) wie Schildzecken, Lederzecken, Räudemilben, Laufmilben, Fliegen (stechend und leckend), parasitierende Fliegenlarven, Läuse, Haarlinge, Federlinge und Flöhe. Zu diesen Parasiten gehören:

Aus der Ordnung der Anoplurida z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp., Solenopotes spp..

Aus der Ordnung der Mallophagida und den Unterordnungen Amblycerina sowie Ischnocerina z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Damalina spp., Trichodectes spp., Felicola spp..

Aus der Ordnung Diptera und den Unterordnungen Nematocerina sowie Brachycerina z.B. Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Simulium spp., Eusimulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Culicoides spp., Chrysops spp., Hybomitra spp., Atylotus spp., Tabanus spp., Haematopota spp., Philipomyia spp., Braula spp.,

Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomyia spp., Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp., Melophagus spp..

Aus der Ordnung der Siphonapterida z.B. Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..

Aus der Ordnung der Heteropterida z.B. Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp..

Aus der Ordnung der Blattarida z.B. Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blattela germanica, Supella spp..

Aus der Unterklasse der Acaria (Acarida) und den Ordnungen der Meta- sowie Mesostigmata z.B. Argas spp., Ornithodorus spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp..

Aus der Ordnung der Actinedida (Prostigmata) und Acaridida (Astigmata) z.B. Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

Beispielsweise zeigen sie eine hervorragende Wirksamkeit gegen die Entwicklungsstadien von Zecken wie zum Beispiel Amblyomma hebraeum, gegen parasitierende Fliegen wie zum Beispiel gegen Lucilia cuprina.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel (I) eignen sich auch zur Bekämpfung von Arthropoden, die landwirtschaftliche Nutztiere, wie z.B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Esel, Kamele, Büffel, Kaninchen, Hühner, Puten, Enten, Gänse, Bienen, sonstige Haustiere wie z.B. Hunde, Katzen, Stubenvögel, Aquarienfische sowie sogenannte Versuchstiere, wie z.B. Hamster, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse befallen. Durch die Bekämpfung dieser Arthropoden sollen Todesfälle und Leistungsminderungen (bei Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe geschieht im Veterinärsektor in bekannter Weise durch enterale Verabreichung in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Tränken, Drenchen, Granulaten, Pasten, Boli, des feed-through-Verfahrens, von Zäpfchen, durch parenterale Verabreichung, wie zum Beispiel durch Injektionen (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitonal u.a.), Implantate, durch nasale Applikation, durch dermale Anwendung in Form beispielsweise des Tauchens oder Badens (Dippen), Sprühens (Spray), Aufgießens (Pour-on und Spot-on), des Waschens, des Einpuderns sowie mit Hilfe von wirkstoffhaltigen Formkörpern, wie Halsbändern, Ohrmarken, Schwanzmarken, Gliedmaßenbändern, Halftern, Markierungsvorrichtungen usw.

Bei der Anwendung für Vieh, Geflügel, Haustiere etc. kann man die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel (I) als Formulierungen (beispielsweise Pulver, Emulsionen, fließfähige Mittel), die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in einer Menge von 1 bis 80 Gew.-% enthalten, direkt oder nach 100 bis 10 000-facher Verdünnung anwenden oder sie als chemisches Bad verwenden.

Außerdem wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe insektizide Wirkung gegen Insekten zeigen, die technische Materialien zerstören.

Beispielhaft und vorzugsweise - ohne jedoch zu limitieren - seien die folgenden Insekten genannt:

Käfer wie

Hylotrupes bajulus, Chlorophorus pilosis, Anobium punctatum, Xestobium rufovillosum, Ptilinus pecticornis, Dendrobium pertinex, Ernobius mollis, Priobium carpini, Lyctus brunneus, Lyctus africanus, Lyctus planicollis, Lyctus linearis, Lyctus pubescens, Trogoxylon aequale, Minthes rugicollis, Xyleborus spec. Tryptodendron spec. Apate monachus, Bostrychus capucins, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec. Dinoderus minutus.

Hautflügler wie

Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus gigas taignus, Urocerus augur.

Termiten wie

Kalotermes flavicollis, Cryptotermes brevis, Heterotermes indicola, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes santonensis, Reticulitermes lucifugus, Mastotermes darwiniensis, Zootermopsis nevadensis, Coptotermes formosanus.

Borstenschwänze wie Lepisma saccharina.

Unter technischen Materialien sind im vorliegenden Zusammenhang nicht-lebende Materialien zu verstehen, wie vorzugsweise Kunststoffe, Klebstoffe, Leime, Papiere und Kartone, Leder, Holz, Holzverarbeitungsprodukte und Anstrichmittel.

Ganz besonders bevorzugt handelt es sich bei dem vor Insektenbefall zu schützenden Material um Holz und Holzverarbeitungsprodukte.

Unter Holz und Holzverarbeitungsprodukten, welche durch das erfindungsgemäße Mittel bzw. dieses enthaltende Mischungen geschützt werden kann, ist beispielhaft zu verstehen:

Bauholz, Holzbalken, Eisenbahnschwellen, Brückenteile, Bootsstege, Holzfahrzeuge, Kisten, Paletten, Container, Telefonmasten, Holzverkleidungen, Holzfenster und -türen, Sperrholz, Spanplatten, Tischlerarbeiten oder Holzprodukte, die ganz allgemein beim Hausbau oder in der Bautischlerei Verwendung finden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als solche, in Form von Konzentraten oder allgemein üblichen Formulierungen wie Pulver, Granulate, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder Pasten angewendet werden.

Die genannten Formulierungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. durch Vermischen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, Emulgator, Dispergier- und/oder Binde- oder Fixiermittels, Wasser-Repellent, gegebenenfalls Sikkative und UV-Stabilisatoren und gegebenenfalls Farbstoffen und Pigmenten sowie weiteren Verarbeitungshilfsmitteln.

Die zum Schutz von Holz und Holzwerkstoffen verwendeten insektiziden Mittel oder Konzentrate enthalten den erfindungsgemäßen Wirkstoff in einer Konzentration von 0,0001 bis 95 Gew.-%, insbesondere 0,001 bis 60 Gew.-%.

Die Menge der eingesetzten Mittel bzw. Konzentrate ist von der Art und dem Vorkommen der Insekten und von dem Medium abhängig. Die optimale Einsatzmenge kann bei der Anwendung jeweils durch Testreihen ermittelt werden. Im allgemeinen ist es jedoch ausreichend 0,0001 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 10 Gew.-%, des Wirkstoffs, bezogen auf das zu schützende Material, einzusetzen.

Als Lösungs- und/oder Verdünnungsmittel dient ein organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder ein öliges oder ölartiges schwer flüchtiges organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder ein polares organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder Wasser und gegebenenfalls einen Emulgator und/oder Netzmittel.

Als organisch-chemische Lösungsmittel werden vorzugsweise ölige oder ölartige Lösungsmittel mit einer Verdunstungszahl über 35 und einem Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, eingesetzt. Als derartige schwerflüchtige, wasserunlösliche, ölige und ölartige Lösungsmittel werden entsprechende Mineralöle oder deren Aromatenfraktionen oder mineralölhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise Testbenzin, Petroleum und/oder Alkylbenzol verwendet.

Vorteilhaft gelangen Mineralöle mit einem Siedebereich von 170 bis 220°C, Testbenzin mit einem Siedebereich von 170 bis 220°C, Spindelöl mit einem Siedebereich von 250 bis 350°C, Petroleum bzw. Aromaten vom Siedebereich von 160 bis 280°C, Terpentinöl und dgl. zum Einsatz.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden flüssige aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einem Siedebereich von 180 bis 210°C oder hochsiedende Gemische von aromatischen und aliphatischen Kohlenwasserstoffen mit einem Siedebereich von 180 bis 220°C und/oder Spindelöl und/oder Monochlornaphthalin, vorzugsweise α-Monochlornaphthalin, verwendet.

Die organischen schwerflüchtigen öligen oder ölartigen Lösungsmittel mit einer Verdunstungszahl über 35 und einem Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, können teilweise durch leicht oder mittelflüchtige organisch-chemische Lösungsmittel ersetzt werden, mit der Maßgabe, dass das Lösungsmittelgemisch ebenfalls eine Verdunstungszahl über 35 und einen Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, aufweist und dass das Insektizid-Fungizid-Gemisch in diesem Lösungsmittelgemisch löslich oder emulgierbar ist.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Teil des organisch-chemischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisches oder ein aliphatisches polares organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ersetzt. Vorzugsweise gelangen Hydroxyl- und/oder Ester- und/oder Ethergruppen enthaltende aliphatische

organisch-chemische Lösungsmittel wie beispielsweise Glycolether, Ester oder dgl. zur Anwendung.

Als organisch-chemische Bindemittel werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung die an sich bekannten wasserverdünnbaren und/oder in den eingesetzten organisch-chemischen Lösungsmitteln löslichen oder dispergier- bzw. emulgierbaren Kunstharze und/oder bindende trocknende Öle, insbesondere Bindemittel bestehend aus oder enthaltend ein Acrylatharz, ein Vinylharz, z.B. Polyvinylacetat, Polyesterharz, Polykondensations- oder Polyadditionsharz, Polyurethanharz, Alkydharz bzw. modifiziertes Alkydharz, Phenolharz, Kohlenwasserstoffharz wie Inden-Cumaronharz, Siliconharz, trocknende pflanzliche und/oder trocknende Öle und/oder physikalisch trocknende Bindemittel auf der Basis eines Natur- und/oder Kunstharzes verwendet.

Das als Bindemittel verwendete Kunstharz kann in Form einer Emulsion, Dispersion oder Lösung, eingesetzt werden. Als Bindemittel können auch Bitumen oder bituminöse Substanzen bis zu 10 Gew.-%, verwendet werden. Zusätzlich können an sich bekannte Farbstoffe, Pigmente, wasserabweisende Mittel, Geruchskorrigentien und Inhibitoren bzw. Korrosionsschutzmittel und dgl. eingesetzt werden.

Bevorzugt ist gemäß der Erfindung als organisch-chemische Bindemittel mindestens ein Alkydharz bzw. modifiziertes Alkydharz und/oder ein trocknendes pflanzliches Öl im Mittel oder im Konzentrat enthalten. Bevorzugt werden gemäß der Erfindung Alkydharze mit einem Ölgehalt von mehr als 45 Gew.-%, vorzugsweise 50 bis 68 Gew.-%, verwendet.

Das erwähnte Bindemittel kann ganz oder teilweise durch ein Fixierungsmittel(gemisch) oder ein Weichmacher(gemisch) ersetzt werden. Diese Zusätze sollen einer Verflüchtigung der Wirkstoffe sowie einer Kristallisation bzw. Ausfällen vorbeugen. Vorzugsweise ersetzen sie 0,01 bis 30 % des Bindemittels (bezogen auf 100 % des eingesetzten Bindemittels).

Die Weichmacher stammen aus den chemischen Klassen der Phthalsäureester wie Dibutyl-, Dioctyl- oder Benzylbutylphthalat, Phosphorsäureester wie Tributylphosphat, Adipinsäureester wie Di-(2-ethylhexyl)-adipat, Stearate wie Butylstearat oder Amylstearat, Oleate wie Butyloleat, Glycerinether oder höhermolekulare Glykolether, Glycerinester sowie p-Toluolsulfonsäureester.

Fixierungsmittel basieren chemisch auf Polyvinylalkylethern wie z.B. Polyvinylmethylether oder Ketonen wie Benzophenon, Ethylenbenzophenon.

Als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel kommt insbesondere auch Wasser in Frage, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren der oben genannten organisch-chemischen Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, Emulgatoren und Dispergatoren.

Ein besonders effektiver Holzschutz wird durch großtechnische Imprägnierverfahren, z.B. Vakuum, Doppelvakuum oder Druckverfahren, erzielt.

Die anwendungsfertigen Mittel können gegebenenfalls noch weitere Insektizide und gegebenenfalls noch ein oder mehrere Fungizide enthalten.

Als zusätzliche Zumischpartner kommen vorzugsweise die in der WO 94/29 268 genannten Insektizide und Fungizide in Frage. Die in diesem Dokument genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Bestandteil der vorliegenden Anmeldung.
Als ganz besonders bevorzugte Zumischpartner können Insektizide, wie Chlorpyriphos, Phoxim, Silafluofin, Alphamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin, Imidacloprid, NI-25, Flufenoxuron, Hexaflumuron, Transfluthrin, Thiacloprid, Methoxyphenoxid und Triflumuron, sowie Fungizide wie Epoxyconazole, Hexaconazole, Azaconazole, Propiconazole, Tebuconazole, Cyproconazole, Metconazole, Imazalil, Dichlorfluanid, Tolylfluanid, 3-Iod-2-propinyl-butylcarbamat, N-Octyl-isothiazolin-3-on und 4,5-Dichlor-N-octylisothiazolin-3-on, sein.

Zugleich können die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Schutz vor Bewuchs von Gegenständen, insbesondere von Schiffskörpern, Sieben, Netzen, Bauwerken, Kaianlagen und Signalanlagen, welche mit See- oder Brackwasser in Verbindung kommen, eingesetzt werden.

Bewuchs durch sessile Oligochaeten, wie Kalkröhrenwürmer sowie durch Muscheln und Arten der Gruppe Ledamorpha (Entenmuscheln), wie verschiedene Lepas- und Scalpellum-Arten, oder durch Arten der Gruppe Balanomorpha (Seepocken), wie Balanus- oder Pollicipes-Species, erhöht den Reibungswiderstand von Schiffen und führt in der Folge durch erhöhten Energieverbrauch und darüber hinaus durch häufige Trockendockaufenthalte zu einer deutlichen Steigerung der Betriebskosten.

Neben dem Bewuchs durch Algen, beispielsweise Ectocarpus sp. und Ceramium sp., kommt insbesondere dem Bewuchs durch sessile Entomostraken-Gruppen, welche unter dem Namen Cirripedia (Rankenflusskrebse) zusammengefasst werden, besondere Bedeutung zu.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, eine hervorragende Antifouling (Antibewuchs)-Wirkung aufweisen.

Durch Einsatz von erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, kann auf den Einsatz von Schwermetallen wie z.B. in Bis(trialkylzinn)-sulfiden, Tri-*n*-butylzinnlaurat, Tri-*n*-butylzinnchlorid, Kupfer(I)-oxid, Triethylzinnchlorid, Tri-*n*-butyl(2-phenyl-4-chlorphenoxy)-zinn, Tributylzinnoxid, Molybdändisulfid, Antimonoxid, polymerem Butyltitanat, Phenyl-(bispyridin)-wismutchlorid, Tri-*n*-butylzinnfluorid, Manganethylenbisthiocarbamat, Zinkdimethyldithiocarbamat, Zinkethylenbisthiocarbamat, Zink- und Kupfersalze von 2-Pyridinthiol-1-oxid, Bisdimethyldithiocarbamoylzinkethylenbisthiocarbamat, Zinkoxid, Kupfer(I)-ethylen-bisdithiocarbamat, Kupferthiocyanat, Kupfernaphthenat und

Tributylzinnhalogeniden verzichtet werden oder die Konzentration dieser Verbindungen entscheidend reduziert werden.

Die anwendungsfertigen Antifoulingfarben können gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe, vorzugsweise Algizide, Fungizide, Herbizide, Molluskizide bzw. andere Antifouling-Wirkstoffe enthalten.

Als Kombinationspartner für die erfindungsgemäßen Antifouling-Mittel eignen sich vorzugsweise:

Algizide wie
2-*tert.*-Butylamino-4-cyclopropylamino-6-methylthio-1,3,5-triazin, Dichlorophen, Diuron, Endothal, Fentinacetat, Isoproturon, Methabenzthiazuron, Oxyfluorfen, Quinoclamine und Terbutryn;

Fungizide wie
Benzo[*b*]thiophencarbonsäurecyclohexylamid-S,S-dioxid, Dichlofluanid, Fluorfolpet, 3-Iod-2-propinyl-butylcarbamat, Tolylfluanid und Azole wie
Azaconazole, Cyproconazole, Epoxyconazole, Hexaconazole, Metconazole, Propiconazole und Tebuconazole;

Molluskizide wie
Fentinacetat, Metaldehyd, Methiocarb, Niclosamid, Thiodicarb und Trimethacarb;
oder herkömmliche Antifouling-Wirkstoffe wie
4,5-Dichlor-2-octyl-4-isothiazolin-3-on, Diiodmethylparatrylsulfon, 2-(N,N-Dimethylthiocarbamoylthio)-5-nitrothiazyl, Kalium-, Kupfer-, Natrium- und Zinksalze von 2-Pyridinthiol-1-oxid, Pyridin-triphenylboran, Tetrabutyldistannoxan, 2,3,5,6-Tetrachlor-4-(methylsulfonyl)-pyridin, 2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitril, Tetramethylthiuramdisulfid und 2,4,6-Trichlorphenylmaleinimid.

Die verwendeten Antifouling-Mittel enthalten die erfindungsgemäßen Wirkstoff der erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration von 0,001 bis 50 Gew.-%, insbesondere von 0,01 bis 20 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Antifouling-Mittel enthalten des weiteren die üblichen Bestandteile wie z.B. in Ungerer, *Chem. Ind.* **1985**, *37*, 730-732 und Williams, Antifouling Marine Coatings, Noyes, Park Ridge, **1973** beschrieben.

Antifouling-Anstrichmittel enthalten neben den algiziden, fungiziden, molluskiziden und erfindungsgemäßen insektiziden Wirkstoffen insbesondere Bindemittel.

Beispiele für anerkannte Bindemittel sind Polyvinylchlorid in einem Lösungsmittelsystem, chlorierter Kautschuk in einem Lösungsmittelsystem, Acrylharze in einem Lösungsmittelsystem insbesondere in einem wässrigen System, Vinylchlorid/Vinylacetat-Copolymersysteme in Form wässriger Dispersionen oder in Form von organischen Lösungsmittelsystemen, Butadien/Styrol/Acrylnitril-Kautschuke, trocknende Öle, wie Leinsamenöl, Harzester oder modifizierte Hartharze in Kombination mit Teer oder Bitumina, Asphalt sowie Epoxyverbindungen, geringe Mengen Chlorkautschuk, chloriertes Polypropylen und Vinylharze.

Gegebenenfalls enthalten Anstrichmittel auch anorganische Pigmente, organische Pigmente oder Farbstoffe, welche vorzugsweise in Seewasser unlöslich sind. Ferner können Anstrichmittel Materialien, wie Kolophonium enthalten, um eine gesteuerte Freisetzung der Wirkstoffe zu ermöglichen. Die Anstriche können ferner Weichmacher, die rheologischen Eigenschaften beeinflussende Modifizierungsmittel sowie andere herkömmliche Bestandteile enthalten. Auch in Self-Polishing-Antifouling-Systemen können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder die oben genannten Mischungen eingearbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich auch zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen, insbesondere von Insekten, Spinnentieren und Milben, die in geschlos-

senen Räumen, wie beispielsweise Wohnungen, Fabrikhallen, Büros, Fahrzeugkabinen u.ä. vorkommen. Sie können zur Bekämpfung dieser Schädlinge allein oder in Kombination mit anderen Wirk- und Hilfsstoffen in Haushaltsinsektizid-Produkten verwendet werden. Sie sind gegen sensible und resistente Arten sowie gegen alle Entwicklungsstadien wirksam. Zu diesen Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Scorpionidea z.B. Buthus occitanus.

Aus der Ordnung der Acarina z.B. Argas persicus, Argas reflexus, Bryobia ssp., Dermanyssus gallinae, Glyciphagus domesticus, Ornithodorus moubat, Rhipicephalus sanguineus, Trombicula alfreddugesi, Neutrombicula autumnalis, Dermatophagoides pteronissimus, Dermatophagoides forinae.

Aus der Ordnung der Araneae z.B. Avicullariidae, Araneidae.

Aus der Ordnung der Opiliones z.B. Pseudoscorpiones chelifer, Pseudoscorpiones cheiridium, Opiliones phalangium.

Aus der Ordnung der Isopoda z.B. Oniscus asellus, Porcellio scaber.

Aus der Ordnung der Diplopoda z.B. Blaniulus guttulatus, Polydesmus spp..

Aus der Ordnung der Chilopoda z.B. Geophilus spp..

Aus der Ordnung der Zygentoma z.B. Ctenolepisma spp., Lepisma saccharina, Lepismodes inquilinus.

Aus der Ordnung der Blattaria z.B. Blatta orientalies, Blattella germanica, Blattella asahinai, Leucophaea maderae, Panchlora spp., Parcoblatta spp., Periplaneta australasiae, Periplaneta americana, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Supella longipalpa.

Aus der Ordnung der Saltatoria z.B. Acheta domesticus.

Aus der Ordnung der Dermaptera z.B. Forficula auricularia.

Aus der Ordnung der Isoptera z.B. Kalotermes spp., Reticulitermes spp.

Aus der Ordnung der Psocoptera z.B. Lepinatus spp., Liposcelis spp.

Aus der Ordnung der Coleptera z.B. Anthrenus spp., Attagenus spp., Dermestes spp., Latheticus oryzae, Necrobia spp., Ptinus spp., Rhizopertha dominica, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum.

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes taeniorhynchus, Anopheles spp., Calliphora erythrocephala, Chrysozona pluvialis, Culex quinquefasciatus, Culex pipiens, Culex tarsalis, Drosophila spp., Fannia canicularis, Musca domestica, Phlebotomus spp., Sarcophaga carnaria, Simulium spp., Stomoxys calcitrans, Tipula paludosa.

Aus der Ordnung der Lepidoptera z.B. Achroia grisella, Galleria mellonella, Plodia interpunctella, Tinea cloacella, Tinea pellionella, Tineola bisselliella.

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis, Pulex irritans, Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis.

Aus der Ordnung der Hymenoptera z.B. Camponotus herculeanus, Lasius fuliginosus, Lasius niger, Lasius umbratus, Monomorium pharaonis, Paravespula spp., Tetramorium caespitum.

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Phthirus pubis.

Aus der Ordnung der Heteroptera z.B. Cimex hemipterus, Cimex lectularius, Rhodinus prolixus, Triatoma infestans.

Die Anwendung im Bereich der Haushaltsinsektizide erfolgt allein oder in Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen wie Phosphorsäureestern, Carbamaten, Pyrethroiden, Wachstumsregulatoren oder Wirkstoffen aus anderen bekannten Insektizidklassen.

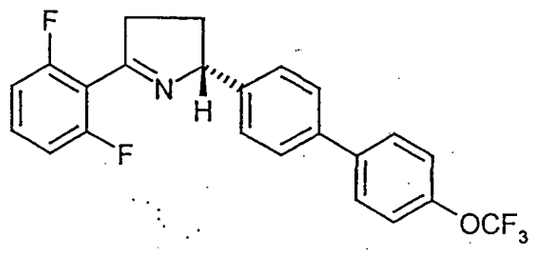
Die Anwendung erfolgt in Aerosolen, drucklosen Sprühmitteln, z.B. Pump- und Zerstäubersprays, Nebelautomaten, Foggern, Schäumen, Gelen, Verdampferprodukten mit Verdampferplättchen aus Cellulose oder Kunststoff, Flüssigverdampfern, Gel- und Membranverdampfern, propellergetriebenen Verdampfern, energielosen bzw. passiven Verdampfungssystemen, Mottenpapieren, Mottensäckchen und Mottengelen, als Granulate oder Stäube, in Streuködern oder Köderstationen.

Die Herstellung und die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe geht aus den folgenden Beispielen hervor.

Herstellungsbeispiele

Verfahren A

Racemat-Trennung: Δ^1-Pyrroline der Formel (I)

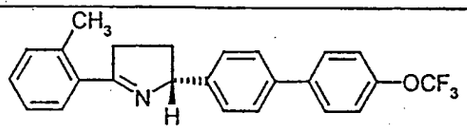
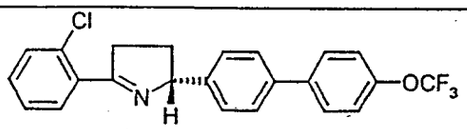
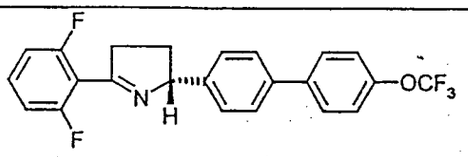
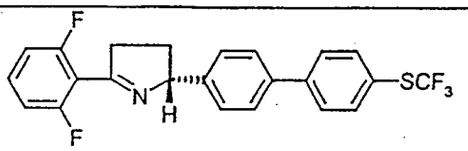
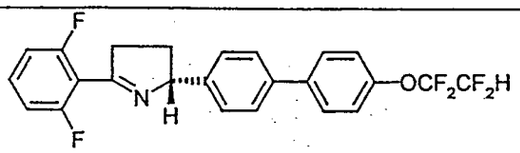
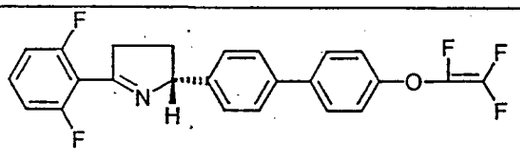
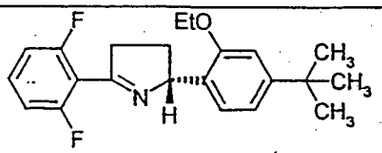


(I-3)

(+/–)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3) (8 g) wird in 1 l n-Heptan/Isopropanol 9:1 (v/v = Volumen/Volumen) gelöst. Anschließend chromatographiert man die Lösung fraktionierend an der Kieselgelphase Chiralcel OD® [Hersteller: Daicel (Japan), Säulendimension: 500 mm × 40 mm (I.D.), Partikelgröße: 20 µm, Flussrate: 40 ml/min] mit n-Heptan/Isopropanol 9:1 (v/v) als Eluent nach dem Prinzip der High Performance Liquid Chromatography. Zur Trennung der gesamten Menge werden alle 30 min je 5 ml (entsprechend je 40 mg des Racemats) auf die Säule aufgegeben. Der Nachweis der Verbindungen erfolgt mit einem UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 254 nm. Die Eluatfraktionen werden nach analytischer Prüfung auf Enantiomerenreinheit entsprechend zusammengefasst, im Vakuum weitestgehend eingedampft, die Rückstände abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 1:9 → 1:4, jeweils v/v) aufgereinigt.

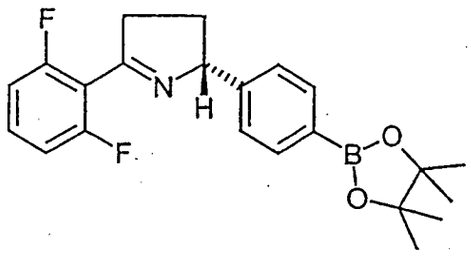
Man erhält 7 g (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

Folgende optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) werden über Verfahren A erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	ee-Wert
I-1		+44,07 (c = 0.91, CH_3CN); 23°C	99.4 %
I-2		+2,80 (c = 1.0, MeOH); 20°C	99.7 %
I-3		+7,70 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.5 %
I-4		+31,29 (c = 0.62, MeOH); 20°C	99.5 %
I-5		+36,7 (c = 1.0, MeOH); 20°C	99.0 %
I-6		+32,2 (c = 1.1, MeOH); 20°C	99.6 %
I-7		+45,9 (c = 0.30, $CHCl_3$); 20°C	99.4 %

5

Verfahren B: Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen



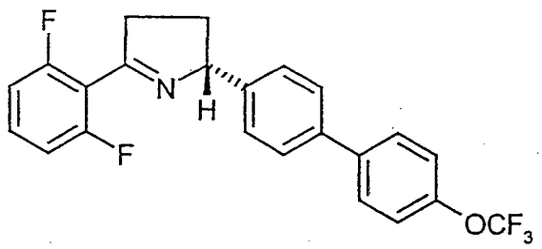
(I-b-1)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (0.76 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und Dimethoxyethan (15 ml) werden 3.5 h bei 80°C unter Argonatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, 5 g Florisil werden zugegeben und die Lösung eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 4:1 v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.55 g (57 % d. Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-b-1).

HPLC: Log P (pH 7) = 4.47 (96.6 % Reinheit).

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +24,8 (c = 0.9, MeOH); 20°C.



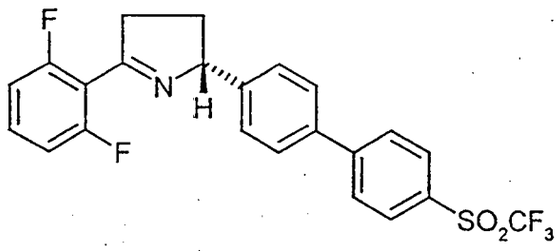
(I-3)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (0.76 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und Dimethoxyethan (15 ml) werden 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend gibt man 4-Trifluormethoxyphenylbrombenzol (III-1) (0.72 g, 3 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und 2 M wässrige Na_2CO_3-Lösung (7.5 ml) zu und rührt 16 h bei 80°C nach. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Man gibt Florisil (4 g) zu und engt die Lösung unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 1:9 → 1:4, jeweils v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.61 g (59 % d.Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.08 (94.4 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0.9, MeOH); 20°C



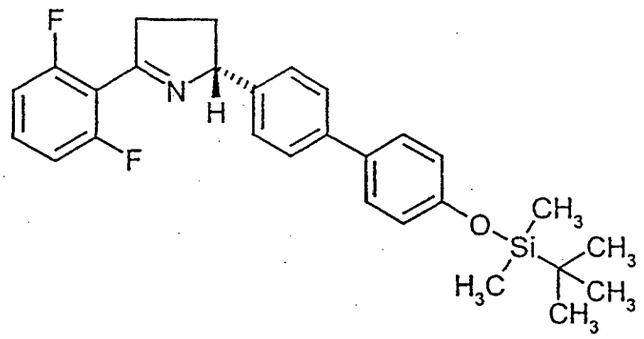
(I-11)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(neopentylglycolato)diboron (0.68 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und N,N-Dimethylacetamid (15 ml) werden 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend gibt man 4-Bromphenyltrifluormethylsulfon (III-11) (0.72 g, 3 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und 2 M wässrige Na_2CO_3-Lösung (7.5 ml) zu und rührt 16 h bei 80°C nach. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Man gibt Florisil (4 g) zu und engt die Lösung unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 4:1, v/v) aufgereinigt.

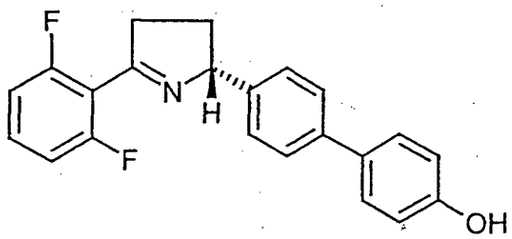
Man erhält 0.60 g (52 % d. Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-{4'-[(trifluormethyl)sulfonyl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-11).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.92 (100 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +36.0 (c = 0.35, Methanol); 20°C



(I-8)



(I-9)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (9.00 g, 22.2 mmol), 4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenylboronsäure (II-1) (8.40 g, 33.3 mmol), K_2CO_3 (6.14 g, 44.4 mmol), $Pd[PPh_3]_4$ (1.28 g, 1.1 mmol), Dimethoxyethan (150 ml), und dest. Wasser (50 ml) werden bei 80°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in Essigsäureethylester (300 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Die Rohprodukte werden mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Toluol/ Essigsäureethylester, 4:1 v/v) aufgereinigt.

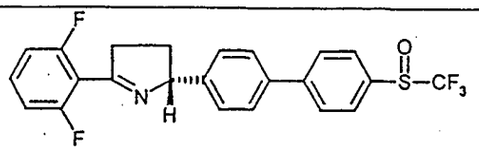
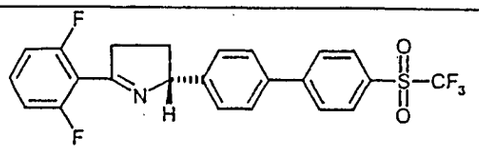
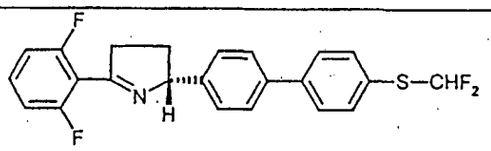
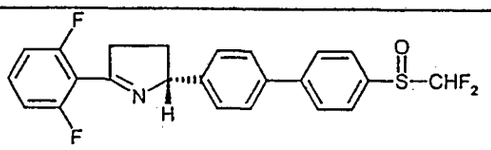
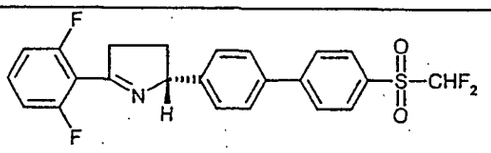
Man erhält 7.67 g (75 % d. Th.) (2R)-2-(4'-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1,1'-biphenyl-4-yl)-5-(2,6-difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-8) vom Schmelzpunkt 33°C.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 6.20 (93.68 % Reinheit)

Man erhält 1.80 g (23 % d. Th) 4'-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]-1,1'-biphenyl-4'-ol (I-9) vom Schmelzpunkt 217°C.

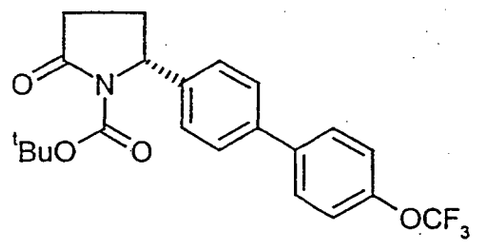
HPLC: Log P (pH 2.3) = 1.93 (98.48 % Reinheit)

Folgende weitere optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) werden über Verfahren B erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	Log P/Fp.
I-10			Fp. 146-148°C
I-11		+36.0 (c = 0.35, MeOH); 20°C	Log P 3.92
I-12			
I-13			
I-14			Fp. 148-150°C

Verfahren C

Umsetzung von Lactamen der Formel (VII) zu N-Boc-Lactamen der Formel (V)

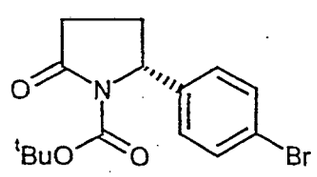


(V-1)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1) (0.51 g, 77.9%ig, ca. 1.23 mmol) wird in Dichlormethan (10 ml) vorgelegt. t-Butoxycarbonylanhydrid (1.9 mmol, 0.56 g) und Dimethylaminopyridin (0.02 g, 0.32 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Es wird mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.42 g (75 % d. Th.) tert-Butyl-(5R)-2-oxo-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-pyrrolidin-carboxylat (V-1), das als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.32 (93.1 % Reinheit)



(V-2)

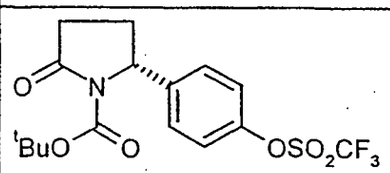
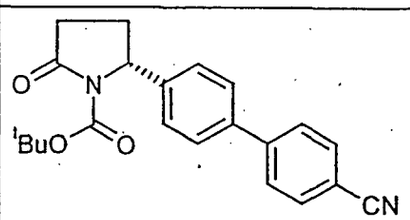
(5R)-5-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon (VII-2) (1.38 g, 5.7 mmol) wird in Dichlormethan (40 ml) vorgelegt. tert-Butoxycarbonylanhydrid (6.9 mmol, 1.50 g) und

Dimethylaminopyridin (0.14 g, 1.14 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur zwei Tage nachgerührt. Die organische Phase wird nacheinander mit 1 M HCl, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Isopropanol verrührt und abgesaugt.

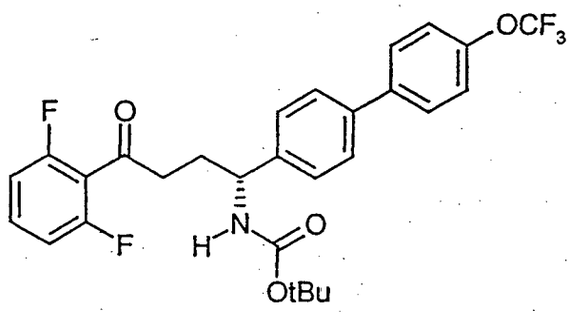
Man erhält 0.71 g (35 % d. Th.) tert-Butyl-(2R)-2-(4-bromphenyl)-5-oxo-1-pyrrolidincarboxylat (V-2).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.04 (96.5 % Reinheit)

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Log P (pH 2.3)
V-3		3.31
V-4		3.02

Umsetzung von N-Boc-Lactamen der Formel (V) zu N-Boc-Aminoketonen der Formel (IV)

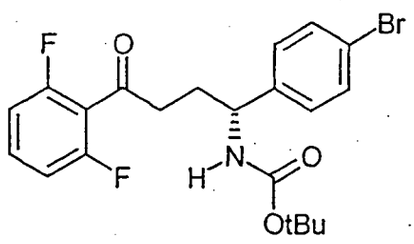


(IV-1)

1,3-Difluorbenzol (0.29 g, 2.55 mmol) wird in THF (30 ml) bei –78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Lösung werden nacheinander n-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.55 mmol, 1.59 ml) und Tetramethylethylendiamin (2.55 mmol, 0.38 ml) zugetropft. Es wird 20 min bei –78°C nachgerührt und anschließend bei dieser Temperatur Verbindung (V-1) (1.70 mmol, 0.72 g) in THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man über Nacht auf Raumtemperatur kommen und gießt es dann auf Wasser (10 ml). Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.52 g (30 % d. Th.) tert-Butyl-(1R)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxo-1-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butylcarbamat (IV-1), welches als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 5.18 (52.9 % Reinheit)



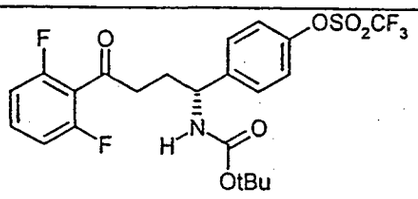
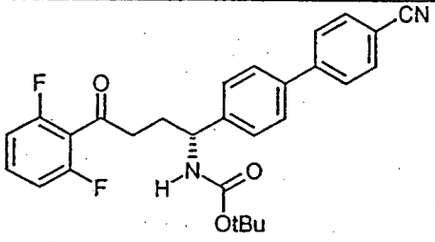
(IV-2)

1,3-Difluorbenzol (0.31 g, 2.7 mmol) wird in THF (20 ml) bei –78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Lösung wird n-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.7 mmol, 1.69 ml) zugetropft. Es wird 15 min bei –78°C nachgerührt und anschließend bei dieser Temperatur Verbindung V-2 (1.80 mmol, 0.60 g) in THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man über Nacht auf Raumtemperatur kommen und gießt es dann auf Wasser (10 ml). Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

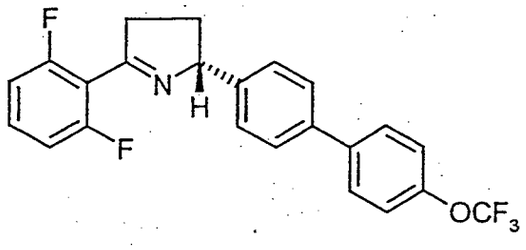
Man erhält 0.65 g (60 % d. Th.) tert-Butyl-(1R)-1-(4-bromphenyl)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxobutylcarbamat (IV-2), welches als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.22 (75.3 % Reinheit)

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Log P (pH 2.3)
IV-3		4.37
IV-4		4.10

Umsetzung von N-Boc-Aminoketonen der Formel (IV) zu Pyrrolinen der Formel (I)



(I-3)

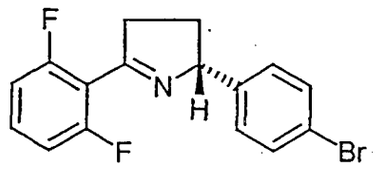
Verbindung (IV-1) (0.10 g, 0.19 mmol) wird in Dichlormethan (5 ml) bei 0°C vorgelegt. Trifluoressigsäure (0.14 ml, 18.7 mmol) wird zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 M NaOH auf pH 12 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.09 g (~100 % d. Th.) an (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.13 (90.4 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0.9, MeOH); 20°C

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.0 %



(I-15)

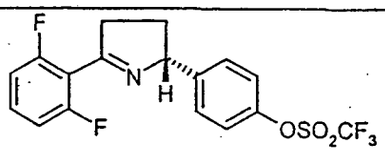
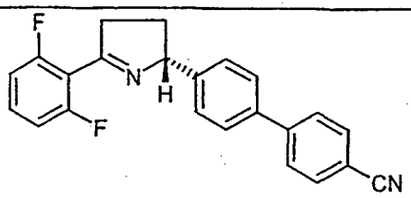
Verbindung (IV-2) (0.65 g, 75.3%ig) wird in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C vorgelegt. Trifluoressigsäure (1.08 ml, 14.0 mmol) wird zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 1 M NaOH auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 8:1 v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.19 g (53 % d. Th.) an (2R)-2-(4-Bromphenyl)-5-(2,6-difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-15).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.74 (96.69 % Reinheit)

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.9 %

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	Log P (pH 2.3)
I-16		+34,1 (c = 0.92, $CHCl_3$); 20°C	3.55
I-17		+48,9 (c = 0.94, MeOH); 20°C	2.85

Verfahren γ

Herstellung der optisch aktiven Lactame der Formel (VII) durch Racemat-Trennung

Die Trennung des Racemats erfolgt bei Raumtemperatur flüssigchromatographisch an der chiralen stationären Polyamid-Kieselgelphase unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel und photometrischer Detektion. Die verwendete chirale Phase basiert auf dem Monomer N-Methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid, das nach radikalischer Polymerisation kovalent gebunden an einem modifizierten Kieselgel vorliegt. Phasen solcher Art sind z.B. in EP-A 0 379 917 beschrieben. Unter den oben angegebenen Bedingungen eluiert das rechtsdrehende Enantiomer zuerst.

Trennphase:	1000g Kieselgel-CSP; 10 µm, wie oben beschrieben
Säule:	450 mm × 75 mm
Eluent:	Ethylacetat
Flussrate:	100 ml/min
UV-Detektion:	254 nm
Probenaufgabe:	6 g Racemat (= 150 ml einer Lösung von 40 g Racemat in 1 L Ethylacetat)

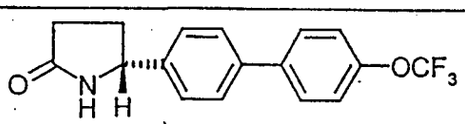
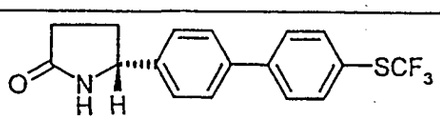
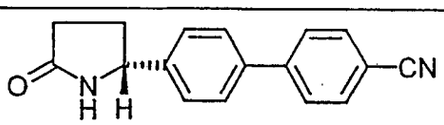
Die chromatographischen Trennbedingungen werden so eingestellt, dass die Elution des zweiten Enantiomers durch einen kurzen Gradienten mit 100 % Methanol beschleunigt wird und die Gesamtelutionszeit dadurch erheblich verkürzt werden kann.

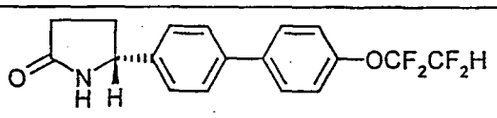
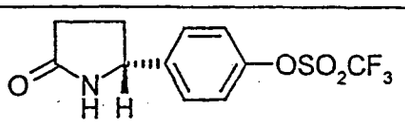
Die Eluatfraktionen werden nach analytischer Prüfung auf Enantiomerenreinheit entsprechend zusammengefasst, im Vakuum weitestgehend eingedampft, die Rückstände abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan getrocknet.

Die Enantiomerenreinheiten der Lactame der Formel (VII) werden mittels HPLC wie folgt bestimmt:

Säule:	CSP analog der präparativen Trennung (10 µm; 250 × 4,6 mm)
Elutionsmittel:	Essigsäureethylester / Methanol 25:1 (v/v)
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	280 nm

Folgende Lactame der Formel (VII) werden über Verfahren γ erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert	ee-Wert
VII-1		+18.5 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.9 %
VII-3		+23.2 (c = 0.5, MeOH); 20°C	99.4 %
VII-4		+23.7 (c = 0.7, MeOH); 20°C	98.0 %

Nr.	Struktur	Drehwert	ee-Wert
VII-5		+22.8 (c = 0.9, MeOH); 20°C	99.4 %
VII-6		+26.0 (c = 0.5, MeOH); 20°C	99.0 %

Verfahren δ: Asymmetrische Synthese von Lactamen der Formel (VII)

(3S,7aS)-3-Phenyl-7a-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-tetrahydropyrrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-on (IX-1)

4-Oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]buttersäure (VIII-1) (11.00 g, 32.5 mmol), 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol (4.46 g, 32.5 mmol), 4-Toluolsulfonsäure (1.10 g, 5.8 mmol) und Toluol (400 ml) wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders, 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 5.56 g, 39 % d. Th

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.55 (92.8 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +75,8 (c = 0.9, MeOH); 20°C

Schmelzpunkt: 104°C

(3S,7aS)-7a-(4-Bromphenyl)-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-on (IX-2)

3-(4-Brombenzoyl)-propionsäure (VIII-2) (18.75 g, 72.9 mmol), 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol (10.0 g, 72.9 mmol), 4-Toluolsulfonsäure (2.47 g, 13.0 mmol) und Toluol (400 ml) wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders, 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 6:1 v/v) aufgereinigt.

Ausbeute: 15.47 g, 55 % d. Th.
HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.36 (92.3 % Reinheit)
Drehwert: $[\alpha]_D$ = +82,0 (c = 1.0, MeOH); 20°C
Schmelzpunkt: 111-113°C

(5R)-1-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (X-1)

Verbindung (IX-1) (3.81 g, 8.7 mmol) wird in Dichlormethan (75 ml) vorgelegt und bei –78°C wird nacheinander Triethylsilan (3.37 g, 29 mmol) und $TiCl_4$ (1 M Lösung in CH_2Cl_2, 19.1 ml, 19 mmol) zugetropft. Es wird 2 h bei –78°C, und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) wird zugetropft. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.63 g (95 % d. Th.)
HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.80 (96.9 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromophenyl)-1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-2-pyrrolidinon (X-2)

Verbindung (IX-2) (3.12 g, 8.7 mmol) wird in Dichlormethan (75 ml) vorgelegt und bei –78°C wird nacheinander Triethylsilan (3.37 g, 29 mmol) und $TiCl_4$ (1M Lösung in CH_2Cl_2, 19.1 ml, 19 mmol) zugetropft. Es wird 2 h bei –78°C, und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) wird zugetropft. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.12 g (~100 % d. Th.)
HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.58 (100 % Reinheit)
Drehwert: $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 1.0, MeOH); 20°C

(5R)-1-[(1S)-2-Chlor-1-phenylethyl]-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XI-1)

Verbindung (X-1) (0.44 g, 1.0 mmol) wird in THF (10 ml) vorgelegt und Thionylchlorid (0.29 g, 2.42 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h nachgerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.38 g (83 % d. Th.)
HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.78 (93.1 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-1-[(1S)-2-chlor-1-phenylethyl]-2-pyrrolidinon (XI-2)

Verbindung (X-2) (2.00 g, 5.0 mmol) wird in THF (10 ml) vorgelegt und Thionylchlorid (1.19 g, 10.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsgemisch wird 1.5 h

nachgerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.69 g (82 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.61 (91.8 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +42,0 (c = 0.85, MeOH); 20°C

(5R)-1-(1-Phenylvinyl)-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XII-1)

Verbindung (XI-1) (0.50 g, 1.1 mmol) wird in tBuOH (5 ml) vorgelegt und KOtBu (0.26 g, 2.4 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C nachgerührt, abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit 1 M HCl und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.34 g (74 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.35 (98.4 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-1-(1-phenylvinyl)-2-pyrrolidinon (XII-2)

Verbindung (XI-2) (1.00 g, 2.6 mmol) wird in tBuOH (10 ml) vorgelegt und KOtBu (0.64 g, 5.7 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C nachgerührt, abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, und nacheinander mit 1 M HCl und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.67 g (34 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.18 (45.75 % Reinheit)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1)

Verbindung (XII-1) (0.98 g, 2.3 mmol) wird in THF (5 ml) vorgelegt. 1 M HCl (5 ml) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 60°C nachgerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und Essigsäureethylester (100 ml) zugegeben. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.51 g (74 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.95 (77.9 % Reinheit)

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 97.1 % (nach der Methode 1 für Lactame)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon (VII-2)

Verbindung (XII-2) (0.57 g, 1.7 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. 1 M HCl (3 ml) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 60°C nachgerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen und bei 0°C mit 1 N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.36 g (84 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.54 (95.3 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D = +33{,}6$ (c = 1.0, MeOH); 20°C

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.8 % (nach der Methode 1 für Lactame)

Verfahren ε: Asymmetrische Synthese von Lactamen der Formel (VII)

Methyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanoat (VIII-a-1)

Eine Rohware der 4-Oxo-4-[4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]buttersäure (25 g, Gehalt: 65 %, GC, silyliert, 100 %-Methode) wird in einem Gemisch aus Methanol (50 ml) und 2,2-Dimethoxypropan (11.5 g, 110 mmol) gelöst, mit Trimethylsilylchlorid (0.75 g, 7 mmol) versetzt und für 16 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 18.2 g
HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.01

N-Allyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XV-1)

Methyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanoat (VIII-a-1) (18.2 g, 52 mmol) wird mit Allylamin (41.6 g, 730 mmol) und Ammoniumchlorid (1.8 g, 33 mmol) versetzt und für 6 h auf Rückfluss erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf eiskalte wässrige HCl (2 M) gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt (17.7 g, Gehalt: 84.5 %, HPLC, 100 %-Methode) wird aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.6 g
HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.34, 3.42

(4S)-N-Allyl-4-hydroxy-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XVI-1)

In einem ausgeheizten Schlenkgefäß werden unter Argon das wasserfreie N-Allyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XV-1) (2.26 g, 6 mmol) in wasserfreiem THF (40 ml) gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von (3aR)-1-Methyl-3,3,6-triphenyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (600 µl, 1 M in Toluol) versetzt. Zu dieser Lösung wird bei 0°C eine Lösung des BH_3*SMe_2-Komplexes (7.1 ml, 0.59 M) über 30 min zugetropft. Der Ansatz wird für 1 h bei 0°C gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wird der Ansatz für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der vorsichtigen Zugabe von MeOH (10 ml) wird der Ansatz eingeengt. Zur Aufreinigung wird der Rückstand über Kieselgel 60 filtriert (Laufmittel: CH_3OH / CH_2Cl_2, 10:1).

Ausbeute: 1.24 g
HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.99
Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 87 % (GC-Methode)

(5R)-1-Allyl-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XVII-1)

In einem ausgeheizten Schlenkgefäß werden unter Argon KO^{t}Bu (0.64 g, 5.7 mmol) in THF (5 ml, wasserfrei) suspendiert. Bei 0°C wird hierzu eine Lösung des (4S)-N-Allyl-4-hydroxy-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamids (XVI-1) (0.99 g, 2.6 mmol) in THF (8 ml, wasserfrei) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend innerhalb von 20 min mit einer Lösung von Tosylchlorid (0.52 g, 2.7 mmol) in THF (5 ml, wasserfrei) versetzt. Der Ansatz wird für 2 h bei 0°C und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Wasser versetzt, mit HCl auf pH 5 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Der Rückstand (0.85 g, Gehalt: 81 %, HPLC,

100 %-Methode) wird durch Flash-Chromatographie weiter aufgereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester / Petrolether (40/60), 1:1).

Ausbeute: 0.55 g

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.88

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 85 % (GC-Methode)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1)

Unter Argon werden in einem Schlenkgefäß das (5R)-1-Allyl-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XVII-1) (0.41 g, 1.14 mmol) mit $Pd[PPh_3]_4$ (131.7 mg, 0.114 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (0.52 g, 2.74 mmol) vorgelegt und mit THF (2 ml, entgast) sowie 1 ml H_2O versetzt. Die gelbe Suspension wird für 3 h auf Rückfluss erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz mit $NaHCO_3$-Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester versetzt und über Kieselgur filtriert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 0.5 g (89 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.00

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 85 % (nach der Methode 2 für Lactame)

Eine chromatographisch aufgereinigte Probe des Lactams wurde aus Petrolether (40/60) / Toluol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 164°C

HPLC: 99 % Reinheit

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99 % (nach der Methode 2 für Lactame)

Die Bestimmung der in den voranstehenden Tabellen und Herstellungsbeispielen angegebenen logP-Werte erfolgt gemäß EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 durch HPLC (High Performance Liquid Chromatography) an einer Phasenumkehrsäule (C 18). Temperatur: 43°C.

Die Bestimmung erfolgt im sauren Bereich bei pH 2.3 mit 0,1 % wässriger Phosphorsäure und Acetonitril als Eluenten; linearer Gradient von 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril.

Die Eichung erfolgt mit unverzweigten Alkan-2-onen (mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen), deren logP-Werte bekannt sind (Bestimmung der logP-Werte anhand der Retentionszeiten durch lineare Interpolation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Alkanonen).

Die lambda-max-Werte wurden an Hand der UV-Spektren von 200 nm bis 400 nm in den Maxima der chromatographischen Signale ermittelt.

Die Enantiomerenreinheit der Pyrroline der Formel (I) wurde mittels analytischer HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt:

Trennphase:	Chiralcel OD® (Daicel, Japan); 5 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)
Elutionsmittel:	n-Heptan/2-Propanol 10:1
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	254 nm

Die Enantiomerenreinheit der Lactame der Formel (VII) wurde mittels analytischer HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt (Methode 1):

Trennphase:	Kieselgel-CSP; 10 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)
Eluent:	Ethylacetat / Methanol 25:1 (v/v)
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	280 nm

Die Enantiomerenreinheit der Lactame der Formel (VII) wurde mittels analytischer HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt (Methode 2):

Trennphase:	Chiralcel OD-H® (Daicel, Japan); 5 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)
Eluent:	n-Heptan / 2-Propanol 19:1 (v/v)
Flussrate:	0.5 ml/min
UV-Detektion:	220 nm

Die Enantiomerenreinheit der Butanamide der Formel (XVI) und der Pyrrolidinone der Formel (XVII) wurde mittels analytischer GC unter folgenden Bedingungen bestimmt:

Trennphase:	Hydrodex-ß-6TBDM
Säule:	25 m × 0.25 mm (I.D.)
Trägergas:	Helium
Druck:	120 kPa
Injektortemperatur:	220°C
Detektor:	FID
Temperaturprog.:	13 min 120°C, 1°C/min bis auf 220°C

Anwendungsbeispiele

Beispiel A

Heliothis armigera-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Sojatriebe (Glycine max) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Baumwollkapselwurms (Heliothis armigera) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

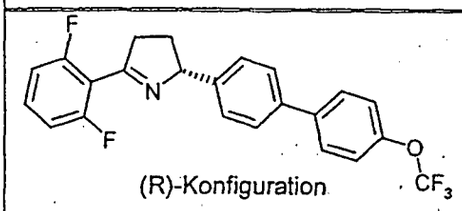
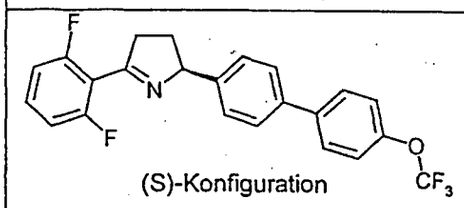
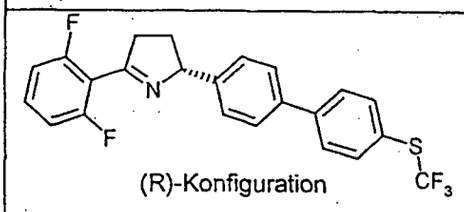
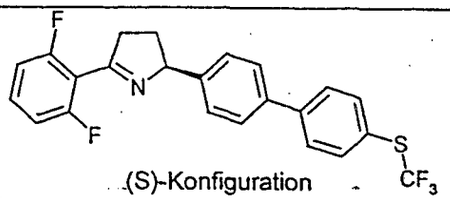
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle A

pflanzenschädigende Insekten

Heliothis armigera-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0

Beispiel B

Heliothis virescens-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Sojatriebe (Glycine max) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Heliothis virescens-Raupen besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

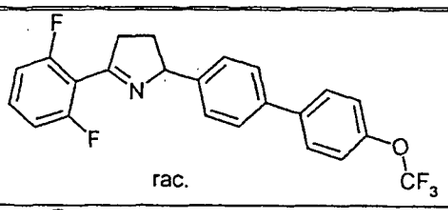
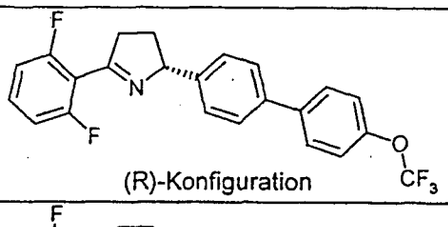
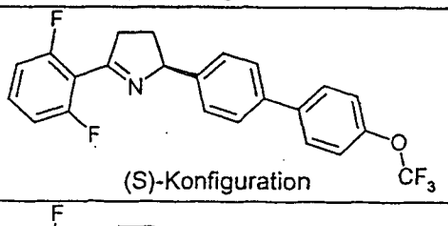
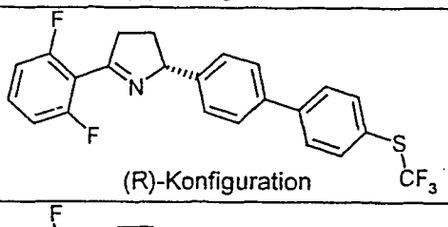
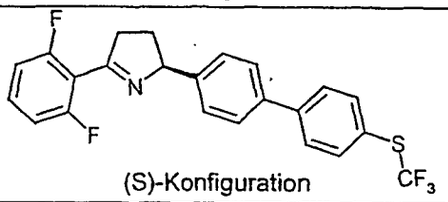
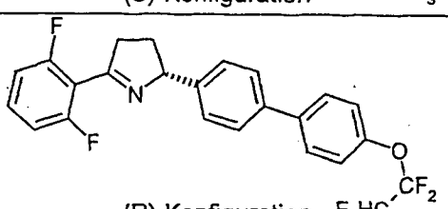
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

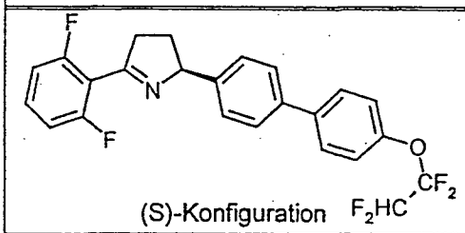
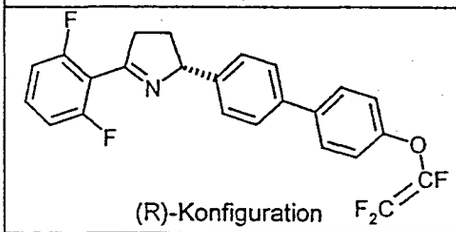
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle B

pflanzenschädigende Insekten

Heliothis virescens -Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.32	20
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	90
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	15
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	40	100

Beispiel C

Plutella-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen der Kohlschabe (Plutella xylostella) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

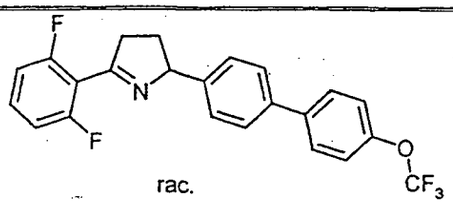
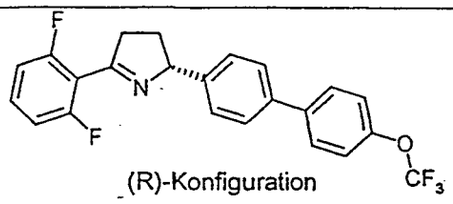
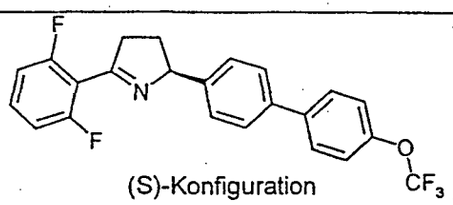
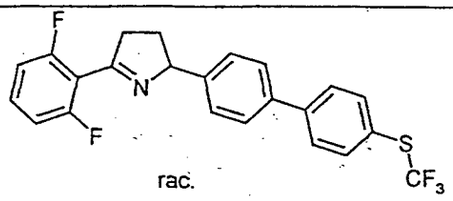
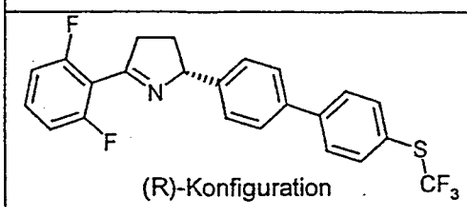
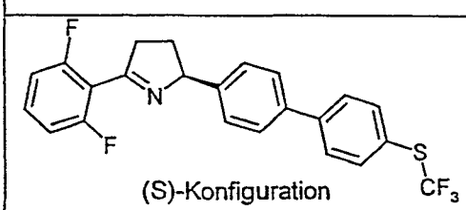
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

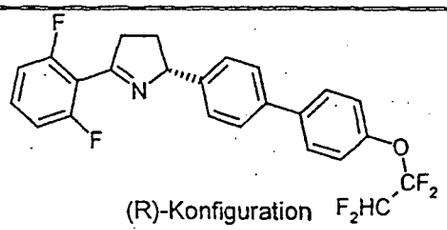
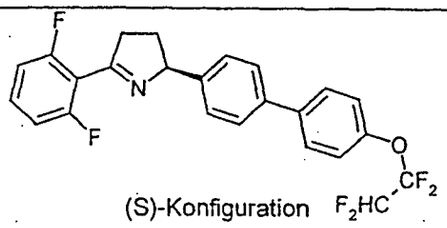
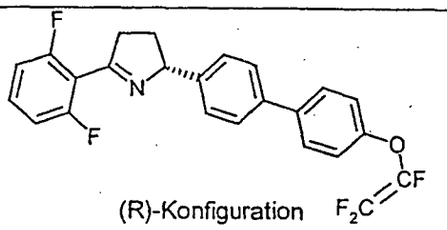
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle C

pflanzenschädigende Insekten

Plutella-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.01	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.01	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 rac.	bekannt	0.0128	10
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	45
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	5

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	0.32	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.064	100

Beispiel D

Spodoptera exigua-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Heerwurms (Spodoptera exigua) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

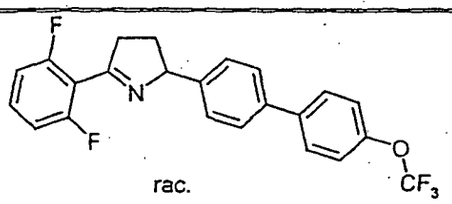
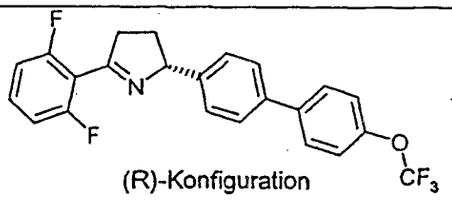
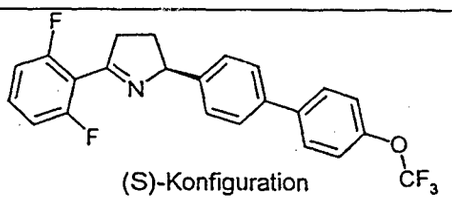
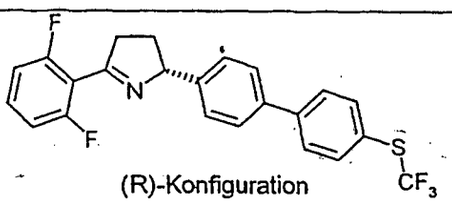
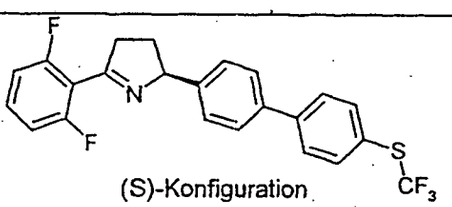
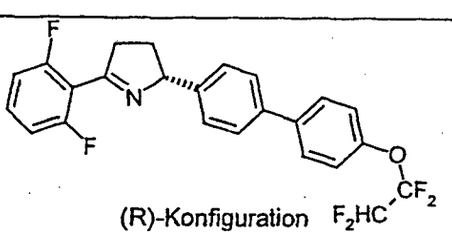
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

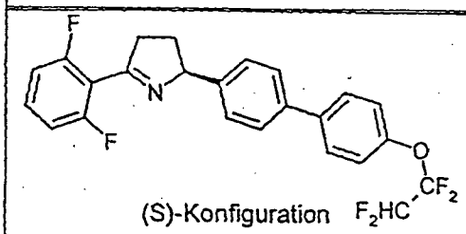
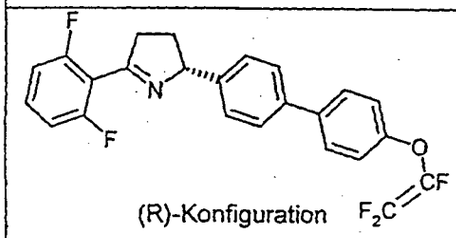
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle D

pflanzenschädigende Insekten

Spodoptera exigua-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.04	55
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.04	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungs in % nach
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100

Beispiel E

Spodoptera frugiperda-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Heerwurms (Spodoptera frugiperda) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

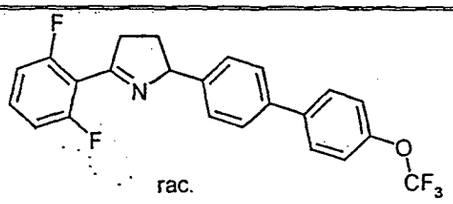
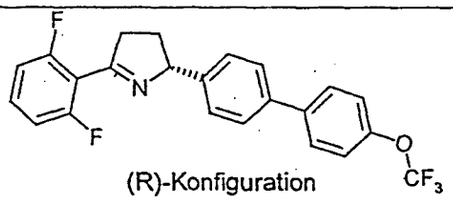
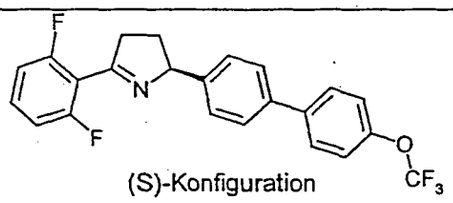
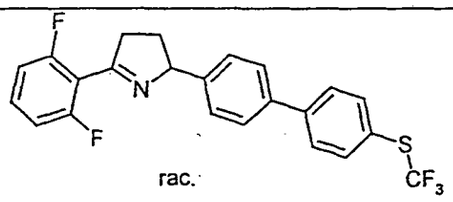
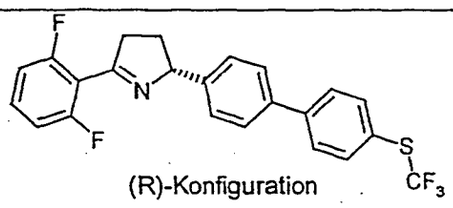
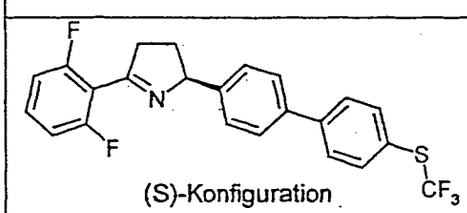
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

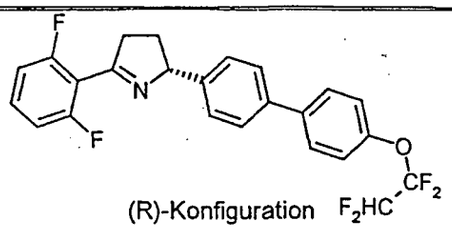
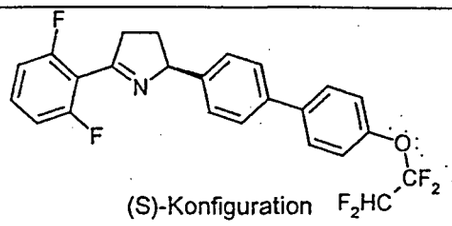
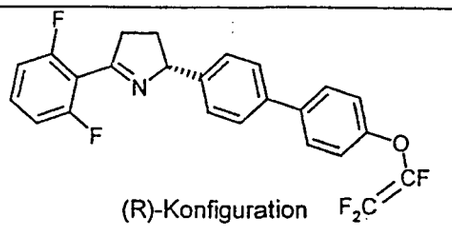
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle E

pflanzenschädigende Insekten

Spodoptera frugiperda-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.02	25
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.02	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 rac.	bekannt	0.0128	20
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	65
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	10

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100

Beispiel F

Tetranychus-Test (OP-resistent/Tauchbehandlung)

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Bohnenpflanzen (Phaseolus vulgaris), die stark von allen Stadien der gemeinen Spinnmilbe (Tetranychus urticae) befallen sind, werden in eine Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration getaucht.

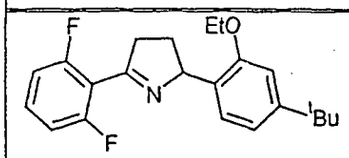
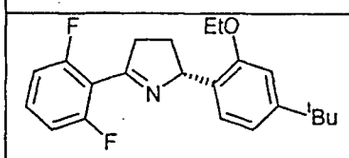
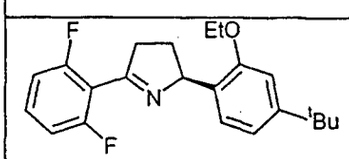
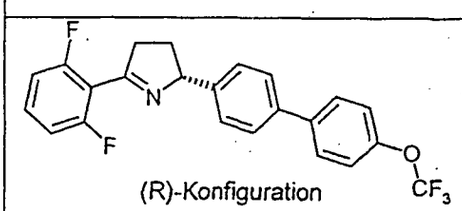
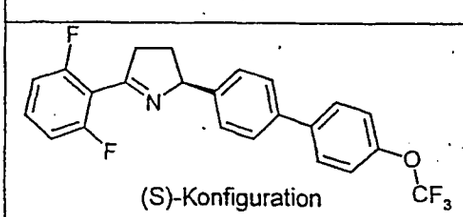
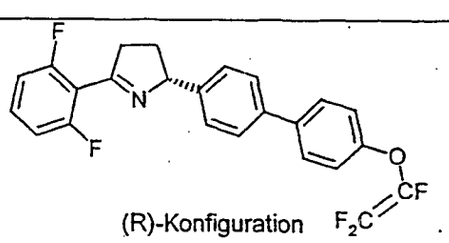
Nach der gewünschten Zeit wird die Wirkung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Spinnmilben abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Spinnmilben abgetötet wurden.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle F

pflanzenschädigende Milben

Tetranychus-Test (OP-resistent/Tauchbehandlung)

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 7 d
 rac	bekannt	0.32	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	90
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	95
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	0.0128	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.01	98

5

Beispiel G

Diabrotica balteata – Test (Larven im Boden)

Grenzkonzentrations-Test / Bodeninsekten - Behandlung transgener Pflanzen

Lösungsmittel: 7 Gewichtsteile Dimethylformamid

Emulgator: 1 Gewichtsteil Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit der angegebenen Menge Lösungsmittel, gibt die angegebene Menge Emulgator zu und verdünnt das Konzentrat mit Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Die Wirkstoffzubereitung wird auf den Boden gegossen. Dabei spielt die Konzentration des Wirkstoffs in der Zubereitung praktisch keine Rolle, entscheidend ist allein die Wirkstoffgewichtsmenge pro Volumeneinheit Boden, welche in ppm (mg/l) angegeben wird. Man füllt den Boden in 0,25 l Töpfe und lässt diese bei 20°C stehen.

Sofort nach dem Ansatz werden je Topf 5 vorgekeimte Maiskörner der Sorte YIELD GUARD (Warenzeichen von Monsanto Comp., USA) gelegt. Nach 2 Tagen werden in den behandelten Boden die entsprechenden Testinsekten gesetzt. Nach weiteren 7 Tagen wird der Wirkungsgrad des Wirkstoffs durch Auszählen der aufgelaufenen Maispflanzen bestimmt (1 Pflanze = 20 % Wirkung).

Beispiel H

Heliothis virescens - Test (Behandlung transgener Pflanzen)

Lösungsmittel: 7 Gewichtsteile Dimethylformamid

Emulgator: 1 Gewichtsteil Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit der angegebenen Menge Lösungsmittel und der angegebenen Menge Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Sojatriebe (Glycine max) der Sorte Roundup Ready (Warenzeichen der Monsanto Comp. USA) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit der Tabakknospenraupe Heliothis virescens besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

Beispiel I

Amblyomma hebraeum (EH) (mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Testtiere: gesogene Nymphen von *Amblyomma hebraeum*

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung verdünnt man die Wirkstofflösung mit Wasser auf die jeweils gewünschte Konzentration.

10 vollgesogene Nymphen werden in die zu testende Wirkstoffzubereitung 1 min getaucht. Die Tiere werden auf mit Filterpapierscheiben bestückte Petrischalen (Ø 9.5 cm) überführt und abgedeckt. Nach 4 Wochen Aufbewahrung in einem klimatisierten Raum wird die Häutungsrate bestimmt.

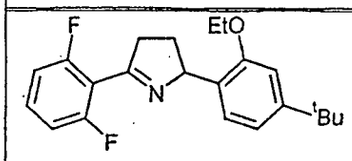
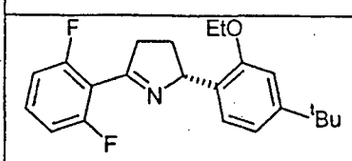
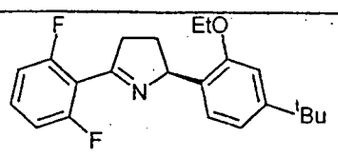
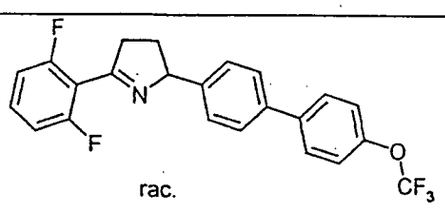
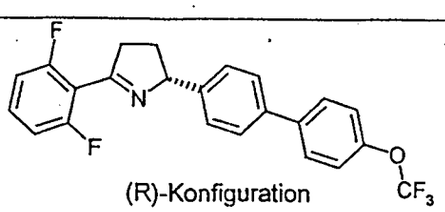
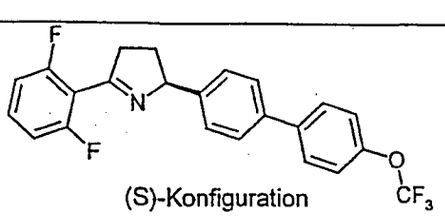
Dabei bedeutet 100 %, dass sich kein Tier normal gehäutet hat. 0% bedeutet, dass sich alle Tiere gehäutet haben.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle I

Amglyomma hebraeum (EH)

(mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Wirkung auf die Häutung in %
 rac.	bekannt	10	100
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	10	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	10	0
 rac.	bekannt	10	100
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	10	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	10	0

Beispiel K

Amblyomma hebraeum (EH) (mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren, ED50-Bestimmung)

Testtiere: gesogene Nymphen von Amblyomma hebraeum

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung verdünnt man die Wirkstofflösung mit Wasser auf die jeweils gewünschte Konzentration.

Für die ED50-Bestimmung wird eine Dosiswirkungskurve mit dem Konzentrationsspektrum 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 ppm angesetzt.

10 vollgesogene Nymphen werden in die zu testende Wirkstoffzubereitung 1 min getaucht. Die Tiere werden auf mit Filterpapierscheiben bestückte Petrischalen (Ø 9.5 cm) überführt und abgedeckt. Nach 4 Wochen Aufbewahrung in einem klimatisierten Raum wird die Häutungsrate bestimmt.

Dabei bedeutet 100 %, dass sich kein Tier normal gehäutet hat. 0% bedeutet, dass sich alle Tiere gehäutet haben.

Die Daten werden über eine 4-Parameter logistische Kurvenanpassung mit XLfit (ID Business Solutions Ltd.) berechnet. Wenn bei 1000 ppm keine 50%ige Mortalität erreicht wird, gilt der ED50 als nicht bestimmbar.

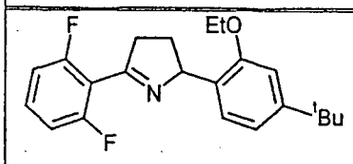
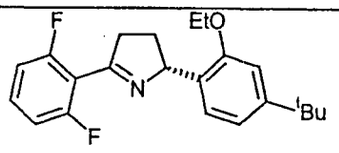
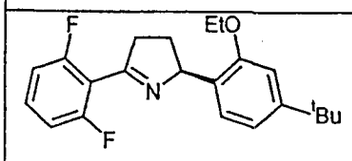
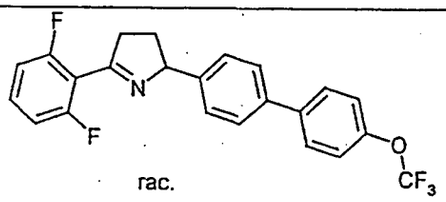
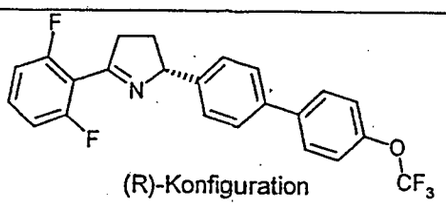
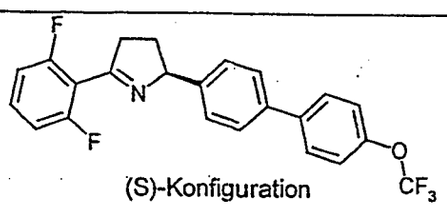
Wirkstoffe und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle K

Amglyomma hebraeum (EH)

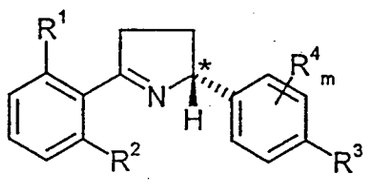
ED50-Bestimmung

(mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Wirkstoff		ED 50 (ppm)
 rac.	bekannt	0.27
 (R)-Konfiguration	erfindungsgemäß	0.14
 (S)-Konfiguration	Vergleichssubstanz	nicht messbar
 rac.	bekannt	0.58
 (R)-Konfiguration	erfindungsgemäß	0.20
 (S)-Konfiguration	Vergleichssubstanz	549.86

Patentansprüche

1. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I)



(I)

in welcher

* für ein chirales Kohlenstoffatom mit (R)-Konfiguration steht,

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

R^1 für Halogen oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bis-alkoxyboran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkenyloxy, Halogenalkenyloxy, Alkoxycarbonyl, Trialkylsilyl, Trialkylsilyloxy, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

R^6 für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder gemeinsam für Alkylen oder Alkoxyalkylen stehen.

2. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Fluor, Chlor, Brom oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_2-C_6-Halogenalkenyl, C_1-C_6-Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bis(C_4-C_8-alkoxy)boran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy, C_2-C_6-Halogenalkenyloxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyloxy, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

R^6 für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Halogenalkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Halogenalkyl oder gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen oder C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-alkylen (z.B. Morpholin) stehen.

3. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

m für 0, 1, oder 2 steht,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^2 Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Alkoxy; für jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_2-C_6-Alkenyl; für $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy oder für $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_6-Alkenyloxy, für C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, $-OSi(Me_2)t$-Bu, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

o für 0, 1, oder 2 steht,

R^6 für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder für durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl, oder gemeinsam für C_4-C_5-Alkylen stehen.

4. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

m für 0, 1 oder 2 steht,

R^1 für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^3 für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, 2-Propenyl, Butenyl, Propargyl, Butinyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^3 außerdem für Isopropoxy steht,

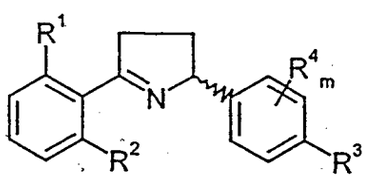
R^4 für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder $-SO_2CF_3$ steht,

W^1 für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF=CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ oder $-CO_2Et$ steht,

W^1 außerdem für Isopropoxy steht.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

A) racemische Verbindungen der Formel (I-rac)



(I-rac)

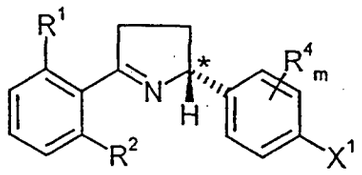
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

an einer stationären chiralen Kieselgelphase in Gegenwart eines Eluenten oder eines Eluenten-Gemisches als flüssiger Phase chromatographiert,

oder

B) (i) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

mit metallorganischen Verbindungen der Formel (II)

A—M (II)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei W^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

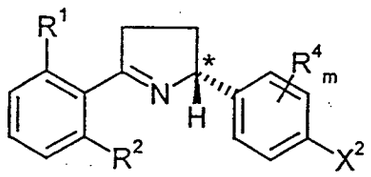
M für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

M außerdem für MgCl steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(ii) Verbindungen der Formel (I-b)



(I-b)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

X^2 für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

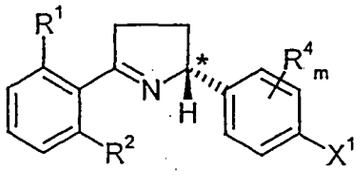
wobei W^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

T für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(iii) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

in welcher

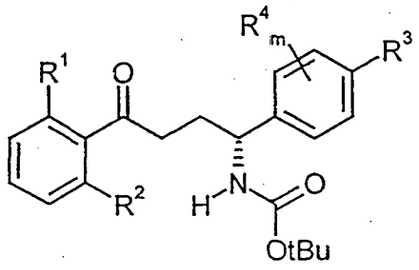
A und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Katalysators, in Gegenwart von 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan oder von 5,5,5',5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 4,4,4',4',6,6'-Hexamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 2,2'-Bi-1,3,2-benzodioxaborol und gegebenenfalls in Gegen-

wart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in einer Tandem-Reaktion umsetzt,

oder

C) optisch aktive Boc-geschützte Aminoketone der Formel (IV)



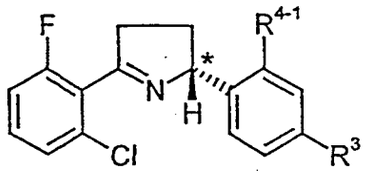
(IV)

in welcher

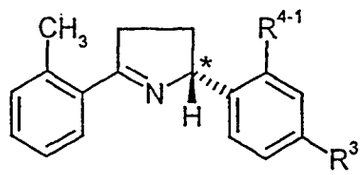
R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

durch Behandlung mit einer Lewissäure bzw. Protonsäure entschützt und das *in situ* entstandene Amin in Gegenwart einer Säure cyclisieren lässt.

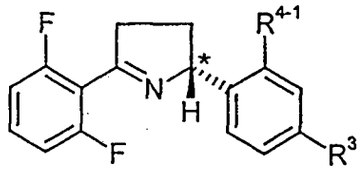
6. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch die Formeln (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) und (I-g)



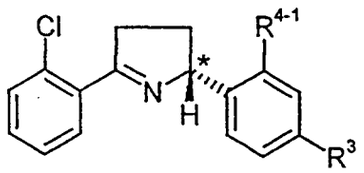
(I-c)



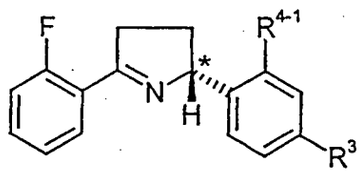
(I-d)



(I-e)



(I-f)



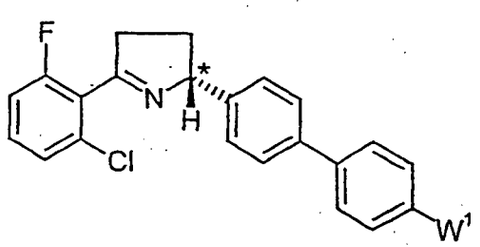
(I-g)

in welchen jeweils

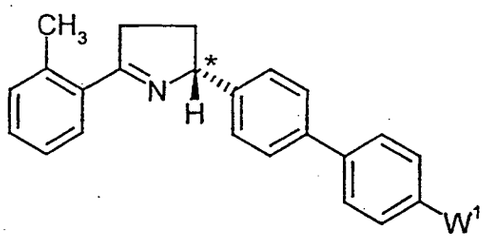
R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen hat und

R^{4-1} für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht.

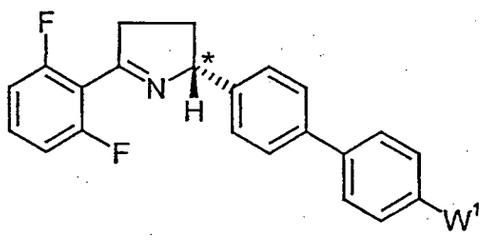
7. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch die Formeln (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) und (I-l)



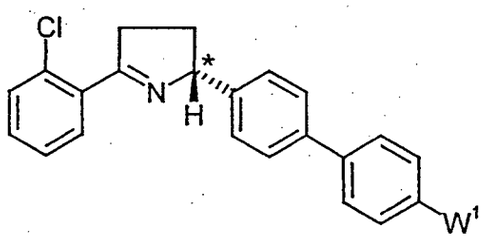
(I-h)



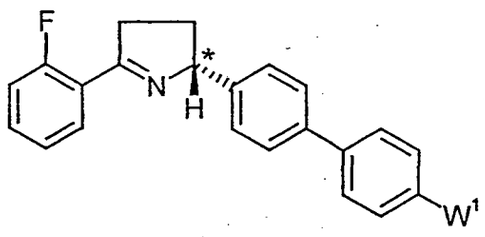
(I-i)



(I-j)



(I-k)

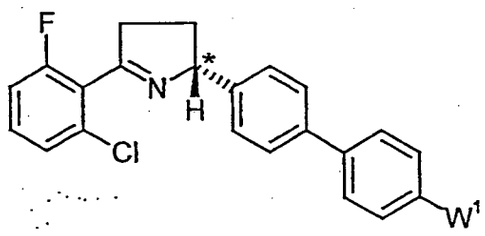


(I-l)

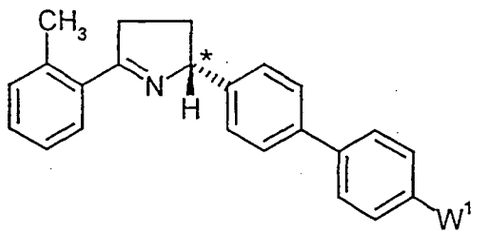
in welchen jeweils

W^1 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen hat.

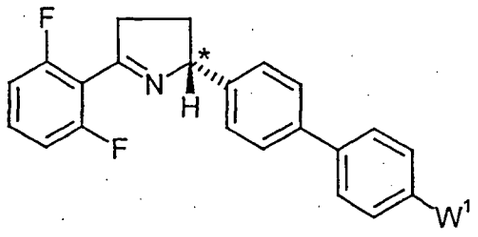
8. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline gemäß Anspruch 7, gekennzeichnet durch die Formeln (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) und (I-l)



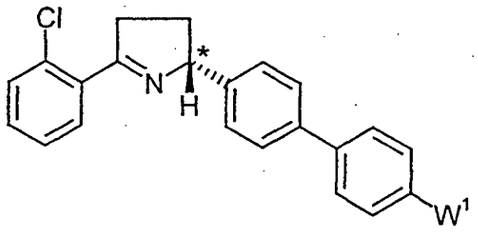
(I-h)



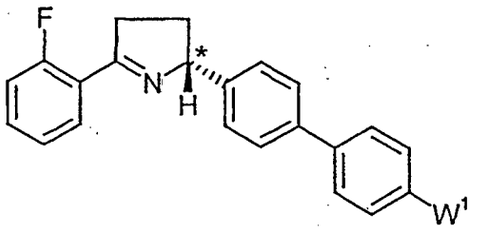
(I-i)



(I-j)



(I-k)

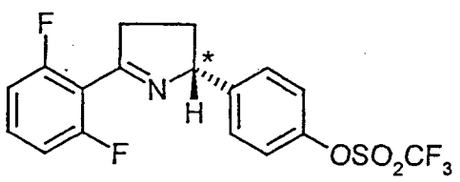


(I-l)

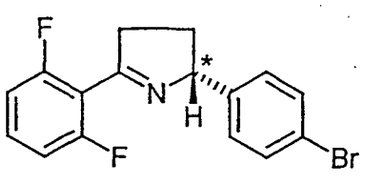
in welchen jeweils

W^1 für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF=CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ oder $-CO_2Et$ steht.

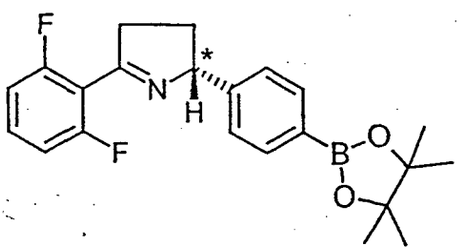
9. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



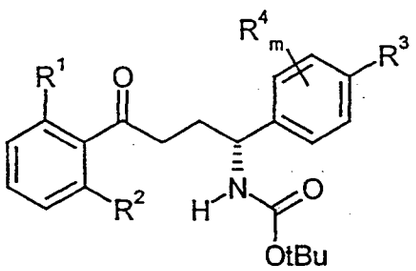
10. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



11. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



12. Optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)

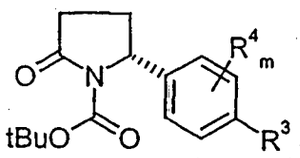


(IV)

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

13. Optisch aktive N-Boc-Lactame der Formel (V)

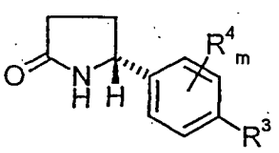


(V)

in welcher

R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

14. Optisch aktive Lactame der Formel (VII)

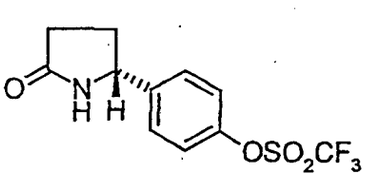


(VII)

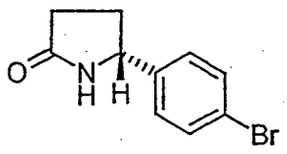
in welcher

R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15. Optisch aktives Lactam gemäß Anspruch 14, gekennzeichnet durch die folgende Formel



16. Optisch aktives Lactam gemäß Anspruch 14, gekennzeichnet durch die folgende Formel



17. Schädlingsbekämpfungsmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 neben Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Schädlingen.

19. Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 auf Schädlinge und/oder ihren Lebensraum einwirken lässt.

20. Verfahren zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen vermischt.

21. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten ial Application No
PCT/EP 01/10424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/20 C07D207/26 C07F5/02 C07C271/18 A01N43/36
C07C271/20 C07C309/65 C07F7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07F C07C A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 22438 A (ERDELEN CHRISTOPH ;KLEEFELD GERD (DE); BAYER AG (DE); MENCKE NORBE) 28 May 1998 (1998-05-28) cited in the application claims page 6, line 28- page 7, line -6 examples; table 1 examples I-19 examples I-22 examples I-13 examples I-7	1,5, 12-14, 17-20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 January 2002	30/01/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Stix-Malaun, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/10424

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 59968 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BAYER AG (DE); GRAFF ALAN (DE); KRAATZ UDO (DE)) 25 November 1999 (1999-11-25) cited in the application claims page 7, line 23-31 examples; table 1 examples I-10 examples I-19	1,5, 12-14, 17-20
X	WO 99 59967 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BACKHAUS DIRK (DE); BAYER AG (DE); MENCKE NORBE) 25 November 1999 (1999-11-25) cited in the application claims page 8, line 1-6 examples; table 1	1,5, 12-14, 17-20
X	US 5 945 413 A (DEININGER DAVID D ET AL) 31 August 1999 (1999-08-31) column 80, line 35-42 column 98, paragraph 1	5,12-14
P,X	US 6 162 417 A (GOODMAN MARK M ET AL) 19 December 2000 (2000-12-19) figure 1C column 12, line 44,45; example 16	5,12-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

Interr ıal Application No
PCT/EP 01/10424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9822438 A	28-05-1998	DE 19648011 A1	28-05-1998
		AU 737059 B2	09-08-2001
		AU 5319798 A	10-06-1998
		BR 9713520 A	21-03-2000
		CN 1244860 A	16-02-2000
		WO 9822438 A1	28-05-1998
		EP 0942901 A1	22-09-1999
		HU 0000437 A2	28-06-2000
		JP 2001506592 T	22-05-2001
		PL 333268 A1	22-11-1999
		TR 9901601 T2	21-09-1999
		US 6274613 B1	14-08-2001
WO 9959968 A	25-11-1999	DE 19822247 A1	25-11-1999
		AU 4138499 A	06-12-1999
		BR 9910539 A	16-01-2001
		CN 1309636 T	22-08-2001
		WO 9959968 A1	25-11-1999
		EP 1080072 A1	07-03-2001
		HU 0102615 A2	28-11-2001
WO 9959967 A	25-11-1999	DE 19822245 A1	25-11-1999
		AU 4036999 A	06-12-1999
		BR 9910540 A	30-01-2001
		WO 9959967 A1	25-11-1999
		EP 1077938 A1	28-02-2001
		HU 0103144 A2	28-12-2001
US 5945413 A	31-08-1999	US 5883252 A	16-03-1999
		AP 844 A	09-06-2000
		AU 709239 B2	26-08-1999
		AU 1758097 A	20-08-1997
		BR 9707086 A	13-04-1999
		CA 2243121 A1	31-07-1997
		CZ 9802344 A3	14-10-1998
		EP 0882022 A1	09-12-1998
		HU 9901024 A2	28-09-1999
		JP 2000501111 T	02-02-2000
		NO 983435 A	21-09-1998
		PL 328223 A1	18-01-1999
		WO 9727180 A1	31-07-1997
		ZA 9700613 A	30-07-1997
US 6162417 A	19-12-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/10424

77

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D207/20 C07D207/26 C07F5/02 C07C271/18 A01N43/36
C07C271/20 C07C309/65 C07F7/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07F C07C A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 22438 A (ERDELEN CHRISTOPH ;KLEEFELD GERD (DE); BAYER AG (DE); MENCKE NORBE) 28. Mai 1998 (1998-05-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 6, Zeile 28- Seite 7, Zeile -6 Beispiele; Tabelle 1 Beispiele I-19 Beispiele I-22 Beispiele I-13 Beispiele I-7 --- -/--	1,5, 12-14, 17-20

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Januar 2002	30/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Stix-Malaun, E

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/10424

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 59968 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BAYER AG (DE); GRAFF ALAN (DE); KRAATZ UDO (DE)) 25. November 1999 (1999-11-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 7, Zeile 23-31 Beispiele; Tabelle 1 Beispiele I-10 Beispiele I-19	1,5, 12-14, 17-20
X	WO 99 59967 A (ERDELEN CHRISTOPH ;BACKHAUS DIRK (DE); BAYER AG (DE); MENCKE NORBE) 25. November 1999 (1999-11-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 8, Zeile 1-6 Beispiele; Tabelle 1	1,5, 12-14, 17-20
X	US 5 945 413 A (DEININGER DAVID D ET AL) 31. August 1999 (1999-08-31) Spalte 80, Zeile 35-42 Spalte 98, Absatz 1	5,12-14
P,X	US 6 162 417 A (GOODMAN MARK M ET AL) 19. Dezember 2000 (2000-12-19) Abbildung 1C Spalte 12, Zeile 44,45; Beispiel 16	5,12-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/10424

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9822438	A	28-05-1998	DE	19648011 A1	28-05-1998
			AU	737059 B2	09-08-2001
			AU	5319798 A	10-06-1998
			BR	9713520 A	21-03-2000
			CN	1244860 A	16-02-2000
			WO	9822438 A1	28-05-1998
			EP	0942901 A1	22-09-1999
			HU	0000437 A2	28-06-2000
			JP	2001506592 T	22-05-2001
			PL	333268 A1	22-11-1999
			TR	9901601 T2	21-09-1999
			US	6274613 B1	14-08-2001
WO 9959968	A	25-11-1999	DE	19822247 A1	25-11-1999
			AU	4138499 A	06-12-1999
			BR	9910539 A	16-01-2001
			CN	1309636 T	22-08-2001
			WO	9959968 A1	25-11-1999
			EP	1080072 A1	07-03-2001
			HU	0102615 A2	28-11-2001
WO 9959967	A	25-11-1999	DE	19822245 A1	25-11-1999
			AU	4036999 A	06-12-1999
			BR	9910540 A	30-01-2001
			WO	9959967 A1	25-11-1999
			EP	1077938 A1	28-02-2001
			HU	0103144 A2	28-12-2001
US 5945413	A	31-08-1999	US	5883252 A	16-03-1999
			AP	844 A	09-06-2000
			AU	709239 B2	26-08-1999
			AU	1758097 A	20-08-1997
			BR	9707086 A	13-04-1999
			CA	2243121 A1	31-07-1997
			CZ	9802344 A3	14-10-1998
			EP	0882022 A1	09-12-1998
			HU	9901024 A2	28-09-1999
			JP	2000501111 T	02-02-2000
			NO	983435 A	21-09-1998
			PL	328223 A1	18-01-1999
			WO	9727180 A1	31-07-1997
			ZA	9700613 A	30-07-1997
US 6162417	A	19-12-2000	KEINE		

79

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Le A 34 684-WO		

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 01/ 10424	10/09/2001	22/09/2000

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

C07D207/20

Anmelder

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
12/02/2002	20/06/2002

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	BARTHL-WAGNER J C R Tel. (+49-89) 2399 2828

EUROPÄISCHES PATENTAMT · EUROPEAN PATENT OFFICE · OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

PCT-ANTRAG

LEA34684-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 02.08.2001 11:15:06 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	

0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.91 (aktualisiert 01.01.2001)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA34684-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	OPTISCH AKTIVE 2,5-BISARYL-DELTA1-PYRROLINE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PLANT, Andrew
III-1-5	Anschrift:	1, Meadow View Winnersh, Berkshire RG 41/5PD Vereinigtes Königreich
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	GB
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	GB

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GELLER, Thomas
III-2-5	Anschrift:	~~Heymannstr. 32~~ ~~D-51373 Leverkusen~~ Mutzbroicher Str. 22 51519 Odenthal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GALLENKAMP, Bernd
III-3-5	Anschrift:	Paul-Ehrlich-Str. 13 D-42113 Wuppertal Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GROSSER, Rolf
III-4-5	Anschrift:	Gellertstr. 9 D-51373 Leverkusen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MARHOLD, Albrecht
III-5-5	Anschrift:	Carl-Duisberg-Str. 329 D-51373 Leverkusen Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ERDELEN, Christoph
III-6-5	Anschrift:	Unterbüscherhof 15 D-42799 Leichlingen Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	TURBERG, Andreas
III-7-5	Anschrift:	Sinterstr. 86 D-42781 Haan Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HANSEN, Olaf
III-8-5	Anschrift:	Tannenweg 43 D-40764 Langenfeld Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist

IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	i.V.
IX-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	

2,5-BISARIL-Δ^1-PIRROLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS Y SU EMPLEO COMO AGENTES PESTICIDAS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas 2,5-bisaril-Δ^1-pirrolinas ópticamente activas, a varios procedimientos para su obtención y a su empleo como agentes pesticidas.

Descripción de la técnica anterior

Se han descrito ya en las WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438 Δ^1-pirrolinas racémicas como agentes pesticidas.

Sin embargo no son completamente satisfactorios, en todos los campos de aplicación, los niveles de actividad y/o la duración de la actividad de estos racematos conocidos con anterioridad, especialmente contra determinados organismos y/o con ocasión de bajas cantidades de aplicación.

Debido a los múltiples requisitos que se exigen a los modernos agentes pesticidas por ejemplo en lo que se refiere al nivel de actividad, a la duración de la actividad, al espectro de actividad, al espectro de aplicación, a la toxicidad, a la combinación con otros productos activos, a la combinación con agentes auxiliares de las fórmulación o de la síntesis, y debido a la posible aparición de resistencias, no puede considerarse, sin embargo, como cerrado el desarrollo de tales productos y existe permanentemente una elevada necesidad de nuevos compuestos que proporcionen ventajas, al menos en lo que se refiere a aspectos parciales, frente a los compuestos conocidos.

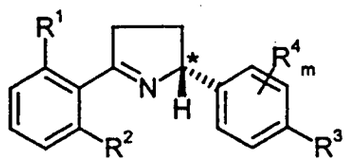
Sumario de la invención

La tarea de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos ópticamente activos de la fórmula general (I). De este modo puede reducirse la

cantidad de aplicación cuando se efectúa una aplicación a modo de agentes pesticidas.

Descripción detallada de la invención

Se han encontrado ahora nuevas Δ^1-pirrolinas, ópticamente activas, de la fórmula (I)



(I)

en la que

* significa un átomo de carbono quiral con la configuración (R),

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

R^1 significa halógeno o metilo,

R^2 significa hidrógeno o halógeno,

R^3 significa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, alcoxi, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bisalcoxiborano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

R^4 significa halógeno, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi o $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi, alquenilo, halógenoalquenilo, alqueniloxi, halógenoalqueniloxi, alcoxicarbonilo, trialquilsililo, trialquilsililoxi, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$

o significa 0, 1 o 2,

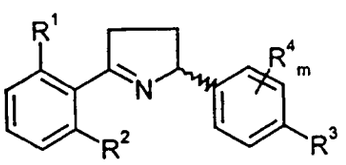
R^6 significa hidrógeno, alquilo o halógenoalquilo,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o conjuntamente significan alquileno o alcoxialquileno.

En todos los compuestos descritos anteriormente y que se describirán a continuación un asterisco (*) en las fórmulas representa, respectivamente, un átomo de carbono quiral, en el que se presenta la configuración (R).

Se ha encontrado además que se obtienen los compuestos ópticamente activos de la fórmula (I), si

A) se cromatografían compuestos racémicos de la fórmula (I-rac)



(I-rac)

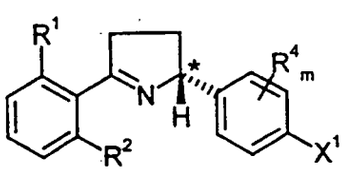
en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una fase de gel de sílice estacionaria quiral, en presencia de un eluyente o de una mezcla de eluyentes a modo de fase líquida,

o

B) (i) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados y

X^1 significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

con compuestos organometálicos de la fórmula (II)

A—M (II)

en la que

A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados anteriormente indicados, y

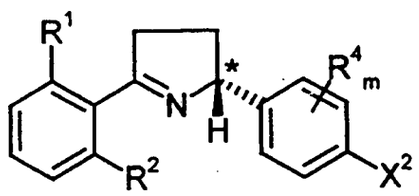
M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

M significa además MgCl,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(ii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-b)



(I-b)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

X^1 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

en la que

A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados anteriormente indicados y

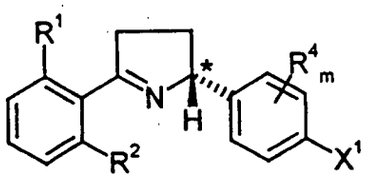
T significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de

ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(iii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4, X^1 y m tienen los significados anteriormente indicados,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

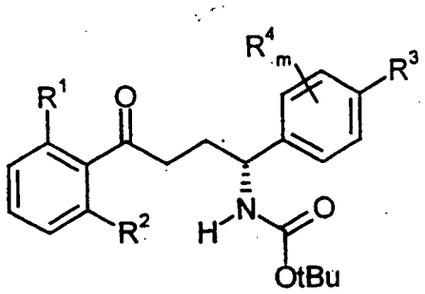
en la que

A y T tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxoborilano o de 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o de 2,2'-bi-1,3,2-benzodioxaborol y, en caso dado, en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente, en una reacción tandem,

o

C) se desprotegen aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

mediante tratamiento con un ácido de Lewis o bien con un ácido protónico y la amina, formada in situ, se cicla en presencia de un ácido.

Finalmente se ha encontrado que los compuestos según la invención de la fórmula (I) poseen propiedades insecticidas muy buenas y que pueden emplearse tanto en la protección de las plantas como también en la protección de los materiales para la lucha contra las pestes indeseables tales como insectos.

Sorprendentemente los compuestos de la fórmula (I) según la invención presentan una actividad insecticida sensiblemente mejor que la de los racematos correspondientes, que se conocen también como compuestos altamente activos con propiedades insecticidas, y son análogos a los de la configuración (S).

Sorprendentemente el material de la columna, empleado en el procedimiento (A), seleccionado entre una pluralidad de fases fijas ensayadas, comercialmente obtenibles, para la separación de los compuestos racémicos de la fórmula (I-rac) como exclusivo, los enantiómeros correspondientes con elevada pureza y con elevados rendimientos.

Los compuestos según la invención están definidos en general por medio de la fórmula (I). Los substituyentes o bien los intervalos preferentes de los restos indicados en las fórmulas anteriormente descritas y que se indicarán a continuación, se explican seguidamente.

Preferentemente,

m significa 0, 1, 2 o 3.

Preferentemente,

R^1 significa flúor, cloro, bromo o metilo.

Preferentemente,

R^2 significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Preferentemente,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a

6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bis(alcoxi con 4 a 8 átomos de carbono)borano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1.

Preferentemente,

R^4 significa halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o $-S(O)_oR^6$.

Preferentemente,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililo, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililoxi, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$,

Preferentemente,

o significa 0, 1 o 2.

Preferentemente,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

Preferentemente,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o conjuntamente significan alquileno con 2 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquileno con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo morfolina).

De forma especialmente preferente,

m significa 0, 1, o 2.

De forma especialmente preferente,

R^1 significa flúor, cloro o metilo.

De forma especialmente preferente,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro.

De forma especialmente preferente,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro; significa $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1.

De forma especialmente preferente,

R^4 significa flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro o significa $-S(O)_oR^6$.

De forma especialmente preferente,

W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro, significa alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$.

De forma especialmente preferente,

o significa 0, 1 o 2.

De forma especialmente preferente,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significa alquilo

con 1 a 4 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro.

De forma especialmente preferente,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro, o conjuntamente significan alquileno con 4 a 5 átomos de carbono.

De forma muy especialmente preferente,

m significa 0, 1 o 2.

De forma muy especialmente preferente,

R^1 significa flúor, cloro o metilo.

De forma muy especialmente preferente,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro.

De forma muy especialmente preferente,

R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, 2-propenilo, butenilo, propargilo, butinilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1.

De forma muy especialmente preferente,

R^3 significa isopropoxi.

De forma muy especialmente preferente,

R^4 significa flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, triflúormetilo, diflúormetoxi, triflúormetoxi o $-SO_2CF_3$.

De forma muy especialmente preferente,

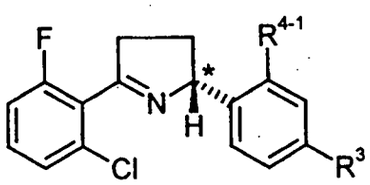
W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, triflúormetoxi,

diflúormetoxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF=CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ o $-CO_2Et$.

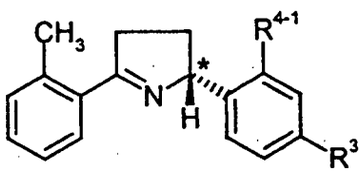
De forma muy especialmente preferente,

W^1 significa además isopropoxi.

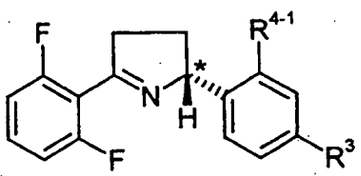
Son preferentes además los compuestos de las fórmulas (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) y (I-g)



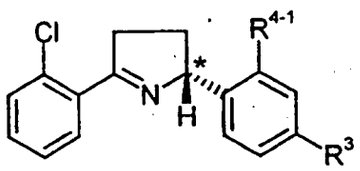
(I-c)



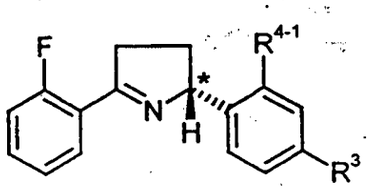
(I-d)



(I-e)



(I-f)



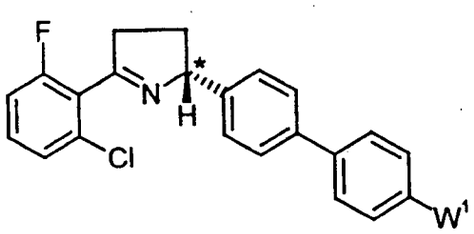
(I-g)

en las cuales, respectivamente

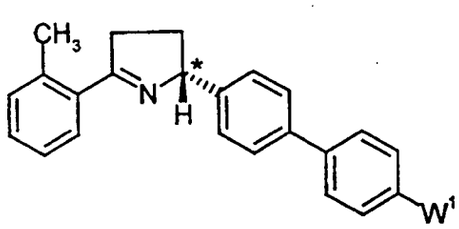
R^3 tiene los significados anteriormente indicados y

R^{4-1} significa hidrógeno, metoxi o etoxi.

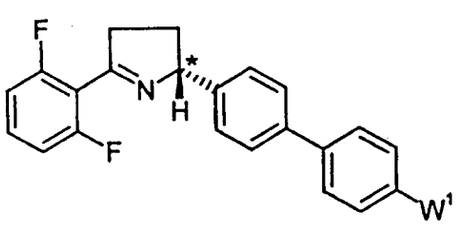
Además son preferentes los compuestos de las fórmulas (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) y (I-l)



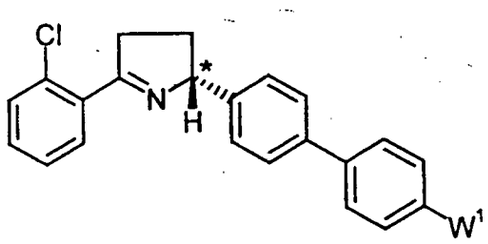
(I-h)



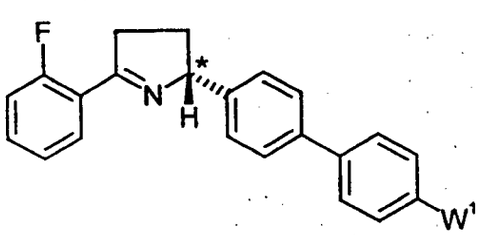
(I-i)



(I-j)



(I-k)



(I-l)

en las cuales, respectivamente

W^1 tiene los significados anteriormente indicado.

En las definiciones anteriormente indicadas oxialquileno o bien tioalquileno significan –O-alquilo- o bien –S-alquilo y alquilenoxi o bien alquilentio significa –alquilo-O- o bien –alquilo-S-, oxialquilenoxi significa –O-alquilo-O.

Son preferentes, especialmente preferentes o muy especialmente preferentes los compuestos que portan los substituyentes citados como preferentes, como especialmente preferentes o como muy especialmente preferentes.

Los restos hidrocarbonados saturados o insaturados tales como alquilo o alquenilo, incluso en combinación con heteroátomos, tal como por ejemplo en alcoxi, son, en tanto en cuanto sea posible, respectivamente de cadena lineal o de cadena ramificada.

Los restos substituidos en caso dado pueden estar monosubstituidos o polisubstituidos, pudiendo ser iguales o diferentes los restos en el caso de polisubstituciones. Varios restos con el mismo índice, tal como por ejemplo m restos R^4 para $m > 1$, pueden ser iguales o diferentes.

Las definiciones de los restos o bien las explicaciones indicadas anteriormente de manera general o citadas en los intervalos preferentes pueden combinarse sin embargo arbitrariamente entre sí, es decir entre los respectivos intervalos y los intervalos preferentes. Estas son válidas para los productos finales así como, de manera correspondiente, para los productos de partida y para los productos intermedios.

Explicaciones de los procedimientos y de los productos intermedios:

Procedimiento A.

Los compuestos racémicos, necesarios como productos de partida, para la realización del procedimiento A según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (I-rac). En esta fórmula R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente los significados que ya han sido citados para estos restos

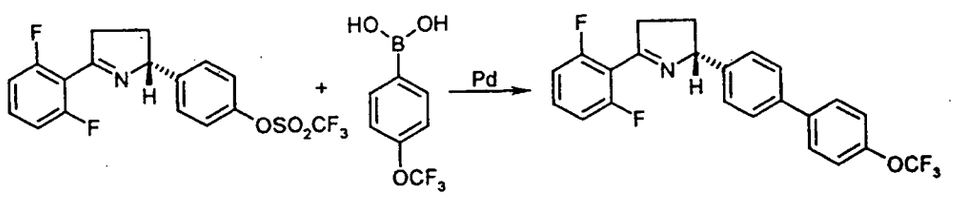
como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los compuestos racémicos, de la fórmula (I-rac), empleados en la realización del procedimiento A según la invención, son conocidos y pueden prepararse según procedimientos en sí conocidos (WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438).

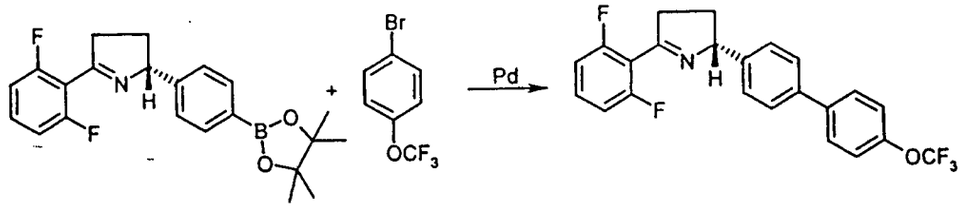
En la realización del procedimiento A según la invención se trabaja según los métodos de la cromatografía preparativa, preferentemente según los métodos de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este caso se utiliza una fase estacionaria quiral de gel de sílice. Se ha revelado como especialmente adecuado para la separación de los compuestos de la fórmula (I-rac) en los dos enantiómeros, un gel de sílice modificado con tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)-celulosa. Este material de separación puede obtenerse en el comercio. No obstante pueden emplearse también otras fases estacionarias a modo de material para cromatografía.

Procedimiento B.

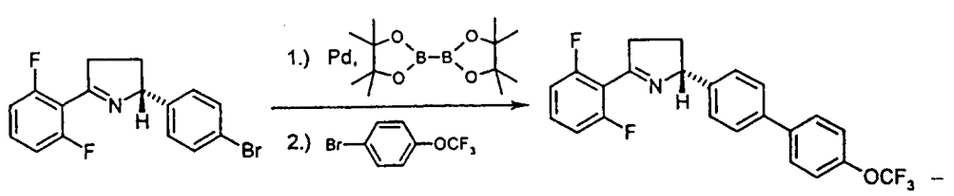
Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-(4-triflúormetilsulfoniloxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol, el ácido 4-triflúormetoxifenilborónico y un catalizador de paladio como productos de partida, podrá representarse el procedimiento B (i) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol, el 4-triflúormetoxi-bromofenilo y un catalizador de paladio podrá representarse el procedimiento B (ii) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-(4-bromo-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol, el 4-triflúormetoxi-bromofenilo, un catalizador de paladio y el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil—2,2'-bi-1,3,2-dioxoborolano, como productos de partida, podrá representarse el procedimiento B (iii) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Los compuestos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento B según la invención, están definidos en general por medio de las fórmulas (I-a) y (I-b).

En estas fórmulas R^1, R^2, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Preferentemente,

X^1 significa Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

De forma especialmente preferente,

X^1 significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

De forma muy especialmente preferente,

X^1 significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

Preferentemente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinal)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl.

De forma especialmente preferente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, o 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo.

De forma muy especialmente preferente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo o (4,4,6-trimetil-1,3,2,dioxoborinan)-2-ilo.

En este caso los restos R^6, R^7 y R^8 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido indicados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las iminas cíclicas, ópticamente activas, de las fórmulas (I-a) y (I-b) son nuevas y se obtienen de manera análoga a la de los procedimientos A o C.

Los compuestos organometálicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento B (i) según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (II).

Preferentemente,

A significa fenilo insubstituido o substituido de una a cuatro veces por la lista W^1.

De forma especialmente preferente,

A significa fenilo insubstituido o substituido de una a dos veces por la lista W^1.

De forma muy especialmente preferente,

A significa fenilo substituido de una a dos veces por la lista W^1.

En este caso W^1 tiene preferentemente, de forma especialmente preferente o

bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Preferentemente,

M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl.

Preferentemente,

M significa además MgCl.

De forma especialmente preferente,

M significa $-B(OH)_2$ o $Sn(^nBu)_3$.

De forma muy especialmente preferente,

M significa $-B(OH)_2$.

Los compuestos organometálicos de la fórmula (II) son parcialmente conocidos. De manera ejemplificativa pueden prepararse los ácidos borónicos [por ejemplo M = $-B(OH)_2$] también a partir de (bromo)-aromatos mediante litiación o bien intercambio Br-Li (Mg) y a continuación reacción con compuestos de trisalcoxiboro (véase por ejemplo las publicación Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8237-8240).

Los aromatos, necesarios como productos de partida para la realización de los procedimiento B (ii) y B (iii) según la invención están definidos en general por medio de la fórmula (III). En este caso A significa preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos restos que ya han sido citados como preferentes, como especialmente preferentes o bien como muy especialmente preferentes en la descripción de los compuestos de la fórmula (II).

Preferentemente,

T significa Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

De forma especialmente preferente,

T significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

De forma muy especialmente preferente,

T significa Br o $-OSO_2CF_3$.

Los aromatos de la fórmula (III) son conocidos en general o bien pueden obtenerse en el comercio.

El procedimiento B (iii) según la invención puede llevarse a cabo según dos variantes. Puede disponerse bien un compuesto de la fórmula (I-a) o un compuesto de la fórmula (III). El procedimiento B (iii) debe considerarse como reacción tandem de los procedimientos B (i) y B (ii).

En la realización del procedimiento (B) según la invención se emplea, en general, un catalizador de paladio, que puede emplearse, a su vez, con o sin adición de otros ligandos. Preferentemente se emplean como catalizadores $PdCl_2$(dppf) [dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$ [dba = dibencilidenacetona] o $Pd(OAc)_2$, de forma especialmente preferente ($PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$,o $Pd(OAc)_2$, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf) o $Pd(PPh_3)_4$.

En la realización del procedimiento B (i) según la invención se emplearán especialmente, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$.

En la realización del procedimiento B (ii) según la invención se empleará especialmente, de forma muy especialmente preferente $Pd_2(dba)_3$.

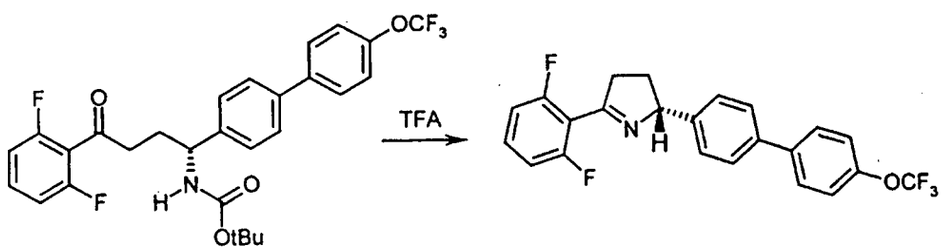
En la realización del procedimiento B (iii) según la invención se emplearán especialmente, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf) en la primera etapa $PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ en la segunda etapa de la reacción tandem.

Como ligandos entran en consideración triarilfosfinas, trialquilfosfinas o arsinas. Preferentemente se emplean dppf, PPh_3, $P(t\text{-}Bu)_3$, Pcy_3 o $AsPh_3$, de forma especialmente preferente dppf.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse, a partir de los compuestos de la fórmula (I-b) [X^2 = (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo] también de manera análoga a la de los métodos conocidos (J. Org. Chem. 1995, **60**, 7508; Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 3841).

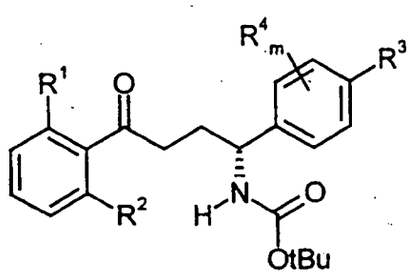
Procedimiento C.

Si se emplea el terc.-butil-(1R)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxo—1-[4'-(triflúor-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butilcarbamato y el ácido triflúoracético como productos de partida, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (C) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Las aminocetonas, necesarias como productos de partida en la realización del procedimiento C según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (IV). En esta fórmula R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



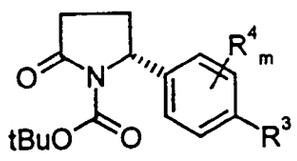
(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

son nuevas. Pueden prepararse sí

α) se hacen reaccionar N-Boc-lactamas ópticamente activas de la fórmula (V)

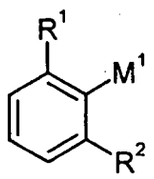


(V)

en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

con aromatos metalizados de la fórmula (VI)



(VI)

en la que

R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente indicados y

M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl,

en presencia de un diluyente, a temperaturas comprendidas entre –70°C y +70°C.

Los aromatos metalizados, necesarios como productos de partida en la realización del procedimiento α, están definidos en general por medio de la fórmula (VI). En esta fórmula, R^1 y R^2 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. Preferentemente M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl, de forma especialmente preferente significa Li, MgCl, MgBr, MgI, de forma muy especialmente preferente significa Li, MgCl, MgBr.

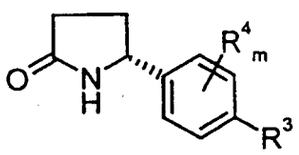
Los aromatos metalizados de la fórmula (VI) son parcialmente conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos, por ejemplo litiación o reacción de Grignard, a partir de los aromatos, o de los halógenoaromatos correspondientes.

Las N-Boc-lactamas necesarias como productos de partida para la realización

del procedimiento α están definidas en general por medio de la fórmula (V). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las N-Boc-lactamas de la fórmula (V) son nuevas. Estas pueden prepararse por ejemplo sí

β) se hacen reaccionar lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII)



(VII)

en la que

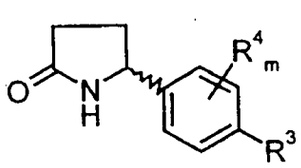
R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

según métodos usuales, por ejemplo con di-terc.-butil-dicarbonato en presencia de una base (véase la publicación Tetrahedron Let. **1998,** *39*, 2705-2706).

Las lactamas necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento β, están definidas en general por medio de la fórmula (VII). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes , etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según l invención.

Las lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII) son nuevas. Estas pueden prepararse sí

γ) se cromatografían lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac)



(VII-rac)

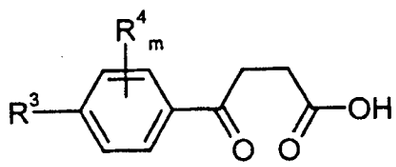
en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

sobre una fase estacionaria quiral de gel de sílice y el eluato se concentra por evaporación bajo presión reducida,

o

δ) se hacen reaccionar ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII)



(VIII)

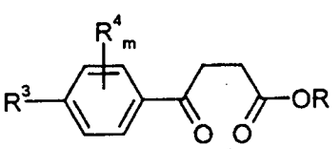
en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una síntesis con varias etapas,

o

ε) se hacen reaccionar ésteres de ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII-a)



(VIII-a)

en la que

R significa alquilo y

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una síntesis con varias etapas.

Las lactamas racémicas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento γ, están definidas en general por medio de la fórmula (VII-rac). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos, preferentes, especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I)

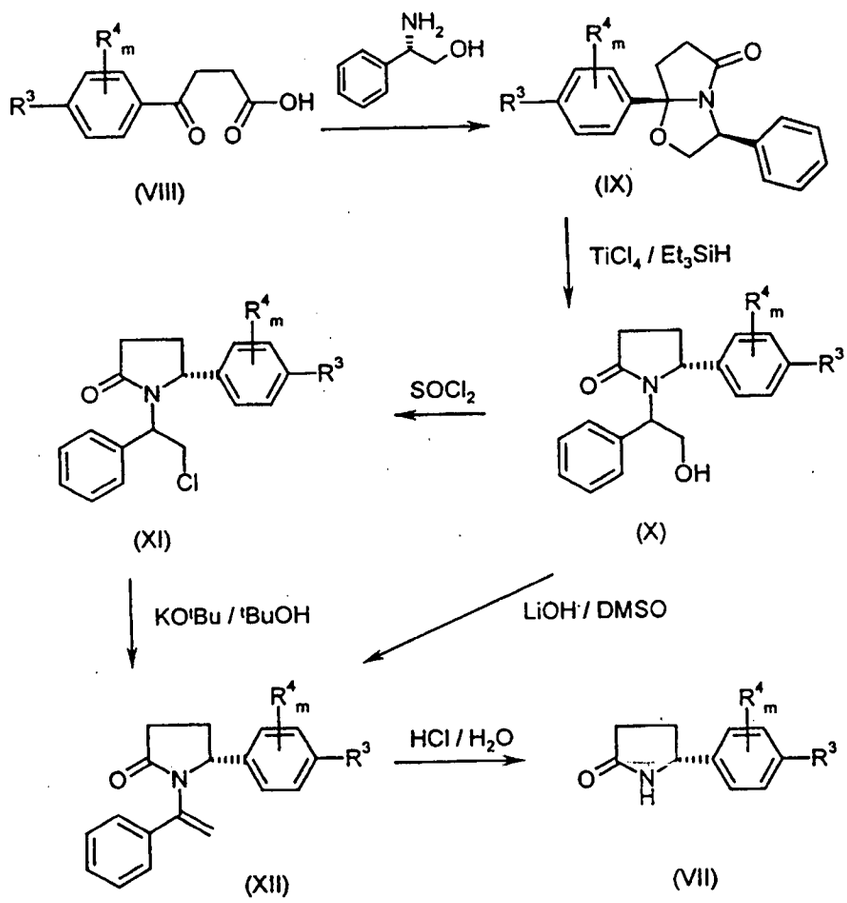
según la invención.

Las lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac) son conocidas y pueden prepararse según procedimientos en sí conocidos (WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438).

En la realización del procedimiento γ se trabaja según métodos de la cromatografía preparativa, preferentemente según los métodos de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este caso se utilizará una fase estacionaria quiral de gel de sílice. Para la separación de los compuestos de la fórmula (VII-rac) se ha revelado como especialmente adecuado un derivado del gel de sílice (por ejemplo mercaptopropil-gel de sílice), que está modificado con N-metacriloilo-L-leucil-D-metilamida. Este material de separación es conocido (véase la EP-A 0 379 917).

Sorprendentemente pueden separarse las lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac) en columnas relativamente pequeñas [450 mm x 75 mm, (I.D.)] en breve tiempo (gradientes menores que 20 minutos) mediante cromatografía repetida a escala de kg, con lo cual este procedimiento puede emplearse también a escala industrial. Frente a las fases quirales estacionarias, obtenidas en el comercio, el material empleado presenta claramente valores mayores de enantioselectividad α (α= 16 frente a α = 3 hasta 4; canto mayor sea el valor α tanto mejor se separarán entre sí los enantiómeros).

El procedimiento δ con varias etapas, según la invención, puede representarse por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) se condensan con 2(S)-2-amino-2-feniletanol para dar lactamas cíclicas de la fórmula (IX), que se obtienen usualmente en forma de diastereómeros.

La disociación por reducción de las lactamas bicíclicas de la fórmula (IX) con empleo de un ácido de Lewis, (por ejemplo $TiCl_4$) y de un agente reductor (por ejemplo Et_3SiH) proporciona γ-lactamas N-protegidas de la fórmula (X) (véase la publicación J. Org. Chem. **1992**, *57*, 1656).

El grupo hidroxi en las γ-lactamas de la fórmula (X) puede transformarse en un grupo disociable mediante tratamiento con un agente de cloración (por ejemplo cloruro de tionilo) (por ejemplo un átomo de cloro, véase la publicación Tetrahedron Asymmetry **1996**, *7*, 1835), con lo cual se obtiene el cloruro de la fórmula (XI).

La deshidrohalogenación de (XI) mediante tratamiento con una base (por ejemplo KOtBu) proporciona N-vinillactamas de la fórmula (XII).

Las γ-lactamas de la fórmula (X) pueden transformarse también directamente en N-vinillactamas de la fórmula (XII) por ejemplo mediante tratamiento con una base (por ejemplo LiOH) en un disolvente adecuado (por ejemplo DMSO) a temperaturas comprendidas entre 60°C y 140°C (véase la publicación J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

La hidrólisis favorecida por medio de ácidos de (XII) (por ejemplo empleo de HCl 1M) proporciona γ-lactamas de la fórmula (VII) (véase la publicación J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

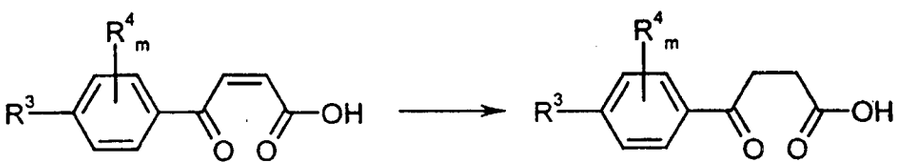
Los ácidos δ-cetocarboxílicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento δ según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (VIII), los productos intermedios están definidos en general por medio de las fórmulas (IX), (X) (XI) y (XII). En estas fórmulas R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc., en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) son parcialmente conocidos. Estos pueden prepararse según métodos parcialmente conocidos. Se obtienen los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VII) por ejemplo mediante reacción de los aromatos correspondientes con anhidrido del ácido succínico o bien a partir del cloruro de los monoésteres del ácido succínico en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo cloruro de aluminio) y, en caso dado, en presencia de un diluyente, (por ejemplo 1,2-dicloroetano) (véase por ejemplo la publicación Org. Prep. Proced. Int. **1995**, *27*, 550-552).

En el caso de los aromatos que no permitan una acilación de Friedel-Crafts, puede emplearse, como alternativa, un derivado organometálico correspondiente tal

como por ejemplo un reactivo de Grignard (véase la publicación Syn. Commun. **1996**, *26*, 3897).

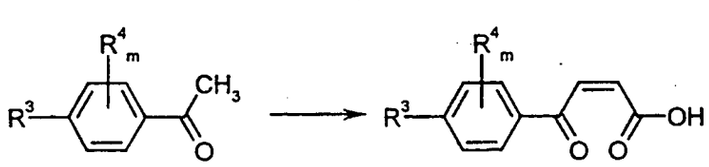
Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) pueden prepararse también por reducción de carbonil-compuestos α,β-insaturados de la fórmula (XIII) por ejemplo mediante empleo de polvo de Zn en ácido acético glacial según el esquema de reacción siguiente (véase la publicación Chem. Pharm. Bull. **1988**, *36* 2050).



(XIII) (VIII)

Los carbonil-compuestos están definidos en general por medio de la fórmula (XIII). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

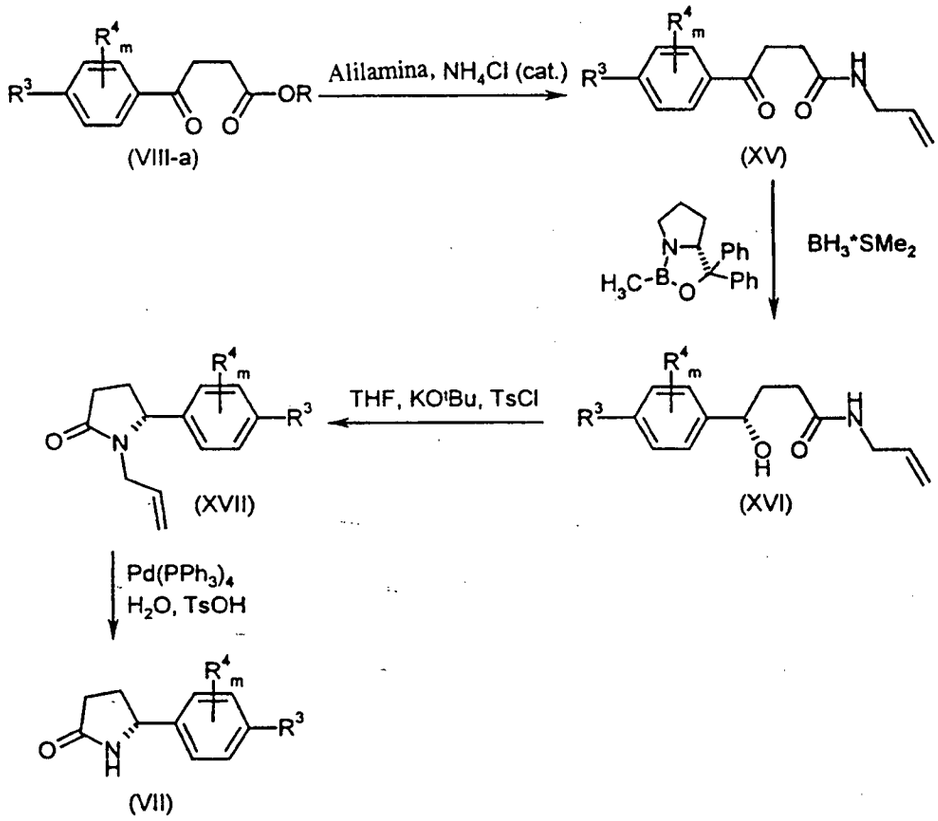
Los carbonil-compuestos α,β-insaturados de la fórmula (XIII) son parcialmente conocidos y/o pueden prepararse por ejemplo mediante condensación de acetofenonas de la fórmula (XIV) con ácido glioxálico en presencia de una base (por ejemplo NaOH) y, en caso dado, en presencia de un diluyente (por ejemplo agua, EtOH) según el esquema de reacción siguiente (véase por ejemplo la publicación J. Med. Chem. **1996**, *39* 4396).



(XIV) (XIII)

Las acetofenonas están definidas en general por medio de la fórmula (XIV). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. Las acetofenonas de la fórmula (XIV) son conocidas.

El procedimiento ε con varias etapas puede representarse por medio del esquema de fórmulas siguiente.



La reacción de un éster de ácido γ-cetocarboxílico de la fórmula (VIII-a) con alilamina en presencia de cloruro de amonio conduce a alilamidas de la fórmula (XV) (véase la publicación Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo VIII, capítulo 6, páginas 653 y siguientes).

La cetofuncionalidad en los compuestos de la fórmula (XV) puede reducirse de manera enantioselectiva según el protocolo *Corey, Bakshi & Shibata* (reducción

CBS) en presencia de un catalizador {por ejemplo (3aR)-1-metil-3,3,6-trifeniltetrahidro-3H-pirrolo [1,2-c] [1,33,2]oxazaborol, obtenible en el comercio} (véase la publicación Angew. Chem. **1998**, *110*, 2093 y las referencias citadas en la misma).

La ciclación subsiguiente de los compuestos de la fórmula (XVI) para dar las N-alil-lactamas de la fórmula (XVII) se consigue por medio de un desprotonizado doble con KOtBu y reacción con cloruro de tosilo (véase la publicación Synth. Commun. **1988**, *18*, 1159) sin pérdida apreciable de información estereoquímica. Sorprendentemente puede desistirse al empleo de la triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT), cancerígeno, a modo de codisolvente, en contra de lo que ocurre con las indicaciones dadas en la literatura.

La disociación del grupo protector alilo se lleva a cabo en una solución acuosa de THF en presencia de ácido toluenosulfónico con adición de un 10 % en moles de $Pd(Ph_3P)_4$ (véase la publicación Heterocycles **1997**, *44*, 213) y las referencias allí citadas, después de lo cual se obtienen las lactamas de la fórmula (VII). Puede llevarse a cabo un enriquecimiento del enantiómero deseado mediante recristalización en éter de petróleo (40/60)/tolueno.

Los ésteres de los ácidos γ-cetocarboxílicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento ε según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (VIII-a), los productos intermedios están definidos en general por medio de las fórmulas (XV), (XVI) y (XVII). En estas fórmulas R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los ésteres de los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII-a) pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes de la fórmula (VIII) según procedimientos de esterificación conocidos.

Como agentes aceptores de ácido en la realización del procedimiento (B) según la invención entran en consideración respectivamente todas las bases inorgánicas y orgánicas usuales para este tipo de reacciones. Preferentemente pueden emplearse hidróxidos de metales alcalinotérreos o hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, o también hidróxido de amonio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, fluoruros de metales alcalinos, así como aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU). No obstante es posible también trabajar sin agente aceptor de ácido adicional, o puede emplearse el aminocomponente en un exceso tal que actúe simultáneamente a modo de agente aceptor de ácido. De manera especialmente preferente se emplearán hidróxido de bario, fosfato tripotásico, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, trietilamina, KOtBu, fluoruro de cesio o fluoruro de potasio.

Como diluyentes en la realización de los procedimientos (B) y (C), según la invención, entran en consideración respectivamente todos los disolventes orgánicos, inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-t-butiléter, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metil-pirrolidona o hexametilfósforo-

triamida; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido o sulfonas, tal como sulfolano.

Como eluyentes para la realización del procedimiento (A) según la invención entran en consideración respectivamente todos los disolventes o mezclas de los mismos orgánicos, inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano; diclorometano, cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, nitrilos, tal como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo. De forma especialmente preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos, tales como hexano o heptano, y alcoholes, tales como metanol o propanol, de forma muy especialmente preferente n-heptano e isopropanol o bien mezclas de los mismos.

Como diluyentes se emplean, en la realización del procedimiento (B) según la invención de forma especialmente preferente acetona, dimetoxietano, dioxano, THF, DMF, dimetilacetamida, DMSO, etanol, tolueno o en caso dado mezclas de estos diluyentes citados con agua.

Como diluyentes se emplean, en la realización del procedimiento (C) según la invención, de forma especialmente preferente cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, metanol o etanol.

En la realización del procedimiento (C) según la invención entran en consideración respectivamente todos los ácidos de Lewis o bien los ácidos protónicos usuales. Los métodos para la disociación Boc son conocidos en general (véase por ejemplo la publicación T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. 3, New York, Wiley & Sons, 1999, páginas 520-525). Preferentemente se emplea ácido trifluoracético, HCl o HBr para la disociación del grupo protector Boc.

Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (A) según la invención pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 10°C y 60°C, preferentemente entre 10°C y 40°C,

de forma especialmente preferente a temperatura ambiente.

Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (B) según la invención pueden variar respectivamente dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 0°C y 140°C, preferentemente entre 10°C y 120°C, de forma especialmente preferente entre 20°C y 120°C.

En la realización del procedimiento (C) según la invención las temperaturas de la reacción pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre –20°C y +120°C, preferentemente entre –10°C y 60°C.

En la realización del procedimiento A según la invención se emplea, en general, una solución al 1 % aproximadamente del compuesto racémico (I-rac) para la separación por cromatografía. No obstante es posible también emplear otras concentraciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que el eluato se concentra ampliamente por evaporación, los componentes sólidos se separan por filtración y se seca tras lavado con n-heptano. El residuo se libera en caso dado mediante cromatografía de las impurezas eventualmente presentes todavía. En este caso se emplean, a modo de Eluyentes, mezclas constituida por n-hexano o bien por ciclohexano y acetato de etilo, cuya composición tiene que adaptarse al compuesto correspondiente a ser purificado.

En la realización del procedimiento B (i) según la invención se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-a), en general, 1 mol o un ligero exceso de compuesto organometálico de la fórmula (II). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. E general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas presentes eventualmente todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

En la realización del procedimiento B (ii) según la invención se emplea, sobre

1 mol del compuesto de la fórmula (I-b), en general, 1 mol o un ligero exceso de aromato de la fórmula (III). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización,

En la realización del procedimiento B (iii) según la invención se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-a), en general, 1 mol o un ligero exceso de un diborocompuesto y 1 mol o un ligero exceso de (hetero)aromato de la fórmula (III), así como un 3 % de un catalizador de paladio. No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. Puede disponerse en primer lugar, a elección, el compuesto de la fórmula (I-a) o el compuesto de la fórmula (III). La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

En la realización del procedimiento (C) según la invención se emplean, por 1 mol del compuesto de la fórmula (IV), en general 100 moles de un ácido protónico. No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se concentra por evaporación, se recoge en un disolvente adecuado, se ajusta a pH 12 con hidróxido de sodio y la fase orgánica se lava con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

Los productos activos son adecuados para la lucha contra las pestes animales, preferentemente contra insectos, arácnidos y nematodos, que se presentan en agricultura, en la salud de los animales, en selvicultura, para la protección de productos almacenados y de materiales así como en el sector de la higiene. Son activos frente a especies normalmente sensibles y resistentes así como contra todos o algunos de los estadios del desarrollo. A las pestes anteriormente citadas pertenecen:

Del orden de los isópodos por ejemplo, Oniscus asellus, Armadillidium vulgare, Porcellio scaber.

Del orden de los diplópodos, por ejemplo, Blaniulus guttulatus.

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, Geophilus carpophagus, Scutigera spp..

Del orden de los sinfilos, por ejemplo, Scutigerella immaculata.

Del orden de los tisánuros, por ejemplo, Lepisma saccharina.

Del orden de los colémbolos, por ejemplo, Onychiurus armatus.

Del orden de los ortópteros, por ejemplo, Acheta domesticus, Gryllotalpa spp., Locusta migratoria migratorioides, Melanoplus spp., Schistocerca gregaria.

Del orden de los blatáridos, por ejemplo Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae, Blatella germanica,

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, Forficula auricularia.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, Reticulitermes spp..

Del orden de los ftirapteros, por ejemplo Pediculus humanus corporis, Haematopinus spp., Linognathus spp., Trichodectes spp., Damalinia spp..

Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, Hercinothrips femoralis, Thrips tabaci, Thrips palmi, Fankliniella accidentalis..

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Eurygaster spp., Dysdercus intermedius, Piesma quadrata, Cimex lectularius, Rhodnius prolixus, Triatoma spp..

Del orden de los homópteros, por ejemplo, Aleurodes brassicae, Bemisia tabaci, Trialeurodes vaporariorum, Aphis gossypii, Brevicoryne brassicae, Cryptomyzus ribis,

Aphis fabae, Aphis pomi, Eriosoma lanigerum, Hyalopterus arundinis, Phylloxera vastatrix, Pemphigus spp., Macrosiphum avenae, Myzus spp., Phorodon humuli, Rhopalosiphum padi, Empoasca spp., Euscelis bilobatus, Nephotettix cincticeps, Lecanium corni, Saissetia oleae, Laodephax striatellus, Nilaparvata lugens, Aonidiella aurantii, Aspidiotus hederae, Pseudococcus spp., Psylla spp..

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, Pectinophora gossypiella, Bupalus piniarius, Cheimatobia brumata, Lithocolletis blancardella, Hyponomeuta padella, Plutella xylostella, Malacosoma neustria, Euproctis chrysorrhoea, Lymantria spp., Bucculatrix thurberiella, Phyllocnistis citrella, Agrotis spp., Euxoa spp., Feltia spp., Earias insulana, Heliothis spp., Mamestra brassicae, Panolis flammea, Spodoptera spp., Trichoplusia ni, Carpocapsa pomonella, Pieris spp., Chilo spp., Pyrausta nubilalis, Ephestia kuehniella, Galleria mellonella, Tineola bisselliella, Tinea pellionella, Hofmannophila pseudospretella, Cacoecia podana, Capua reticulana, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Homona magnanima, Tortrix viridana, Cnaphalocerus spp., Oulema oryzae.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, Anobium punctatum, Rhizopertha dominica, Bruchidius obtectus, Acanthoscelides obtectus, Hylotrupes bajulus, Agelastica alni, Leptinotarsa decemlineata, Phaedon cochleariae, Diabrotica spp., Psylliodes chrysocephala, Epilachna varivestis, Atomaria spp., Oryzaephilus surinamensis, Anthonomus spp., Sitophilus spp., Otiorrhynchus sulcatus, Cosmopolites sordidus, Ceuthorrhynchus assimilis, Hypera postica, Dermestes spp., Trogoderma spp., Anthrenus spp., Attagenus spp., Lyctus spp., Meligethes aeneus, Ptinus spp., Niptus hololeucus, Gibbium psylloides, Tribolium spp., Tenebrio molitor, Agriotes spp., Conoderus spp., Melolontha melolontha, Amphimallon solstitialis, Costelytra zealandica, Lissorhoptrus oryzophilus..

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp..

Del orden de los dípteros, por ejemplo, Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Drosophila melanogaster, Musca spp., Fannia spp., Calliphora erythrocephala, Lucilia

spp., Chrysomya spp., Cuterebra spp., Gastrophilus spp., Hyppobosca spp., Stomoxys spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Tabanus spp., Tannia spp., Bibio hortulanus, Oscinella frit, Phorbia spp., Pegomyia hyoscyami, Ceratitis capitata, Dacus oleae, Tipula paludosa, Hylemyia spp., Liriomyza spp..

Del orden de los sifonópteros, por ejemplo, Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus spp..

Del orden de los arácnidos, por ejemplo, Scorpio maurus, Latrodectus mactans, Acarus siro, Argas spp., Ornithodoros spp., Dermanyssus gallinae, Eriophys ribis, Phyllocoptruta oleivora, Boophilus spp., Rhipicephalus spp., Amblyomma spp., Hylamma spp., Ixodes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp., Bryobia praetiosa, Panonychus spp., Tetranychus spp., Hemitarsonemus spp., Brevipalpus spp..

A los nematodos parasitantes de las plantas pertenecen, por ejemplo, Pratylenchus spp., Radopholus similis, Ditylenchus dipsaci, Tylenchulus semipenetrans, Heterodera spp., Globodera spp., Meloidogyne spp., Aphelenchoides spp., Longidorus spp., Xiphinema spp., Trichodorus spp., Bursaphelenchus spp..

Los compuestos según la invención, de la fórmula (I), se caracterizan, especialmente, por un excelente efecto contra orugas, larvas de escarabajos, arañuelas, piojos de las hojas y moscas minadoras.

Los compuestos según la invención pueden emplearse en caso dado, en determinadas concentraciones o bien cantidades de aplicación, también como herbicidas y microbicidas, por ejemplo como fungicidas, antimicóticos y bactericidas. Pueden emplearse en caso dado también como productos intermedios o como productos de partida para la síntesis de otros productos activos.

Según la invención pueden tratarse todas las plantas y las partes de las plantas. Por plantas se entenderán en este caso todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas (con inclusión de las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante los métodos convencionales y cultivo y de optimación o por medio de

métodos biotecnológicos y de ingeniería genética, con inclusión de las plantas transgénicas y con inclusión de las variedades de plantas que pueden ser protegidas o no por medio del derecho de protección de variedades vegetales. Por partes de las plantas deben entenderse todas las partes y órganos aéreos y subterráneos de las plantas, tales como brotes, hojas, flores y raíces, pudiéndose indicar de manera ejemplificativa hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos de frutos, frutos y semillas así como raíces, tubérculos y rizomas. A las partes de las plantas pertenecen también las cosechas así como material de reproducción vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

El tratamiento según la invención de plantas y partes de las plantas con los productos activos se lleva a cabo de forma directa o por acción sobre el medio ambiente, el biotopo o el recinto de almacenamiento según los métodos de tratamientos usuales, por ejemplo mediante inmersión, pulverizado, evaporación, nebulizado, esparcido, aplicación a brocha y, en el caso del material de reproducción, especialmente en el caso de las semillas, además por recubrimiento con una o varias capas.

Los productos activos según la invención pueden transformarse en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos inyectables, suspensiones, polvos, agentes de espolvoreo, pastas, polvos solubles, granulados, concentrados en suspensión-emulsión, materiales naturales y sintéticos impregnados con el producto activo, así como microencapsulados en materiales polímeros.

Estas formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo mediante mezclado de los productos activos con extendedores, es decir, con disolventes líquidos, es decir disolventes líquidos y/o excipientes sólidos, en caso dado con empleo de agentes tensioactivos, es decir, emulsionantes y/o dispersantes y/o medios generadores de espuma.

Cuando se emplea agua como extendedor, se pueden utilizar disolventes orgánicos, por ejemplo, como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos

entran en consideración preferentemente: los hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalinas, los hidrocarburos aromáticos clorados y los hidrocarburos alifáticos clorados, tales como los clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, los hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o las parafinas, por ejemplo las fracciones de petróleo, los alcoholes tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, las cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, o los disolventes fuertemente polares, tales como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido así como el agua.

Como excipientes sólidos entran en consideración:

por ejemplo sales de amonio y harinas minerales naturales, tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulgita, montmorillonita o tierra de diatoméas y los minerales sintéticos molturados, tal como ácido silícico altamente dispersado, el óxido de aluminio y silicatos; como excipientes sólidos para granulados entran en consideración: por ejemplo los minerales naturales quebrados y fraccionados, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, así como los granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas y granulados de material orgánico, tales como serrines, cáscaras de nuez de coco, panochas de maíz y tallos de tabaco;

como emulsionantes y/o espumantes entran en consideración: por ejemplo, emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como los ésteres polioxietilenados de los ácidos grasos, los éteres polioxietilenados de los alcoholes grasos, por ejemplo, el alquilarilpoliglicoléter, los alquilsulfonatos, los alquilsulfatos, los arilsulfonatos, así como los hidrolizados de albúmina;

como dispersantes entran en consideración: por ejemplo, las lejías sulfíticas de lignina y la metilcelulosa.

En las formulaciones pueden emplearse adhesivos tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos pulverulentos, granulares o en forma de latex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, así

como fosfolípidos naturales tales como cefalina y lecitina, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

Pueden emplearse colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul Prusia y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálicos así como nutrientes en trazas, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Las formulaciones contienen, en general, entre 0,1 y 95 % en peso, preferentemente entre 0,5 y 90 % de producto activo.

Los productos activos según la invención pueden presentarse en sus formulaciones usuales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, en mezcla con otros productos activos, tales como insecticidas, cebos, esterilizantes, acaricidas, nematicidas, fungicidas, productos reguladores del crecimiento o herbicidas. A los insecticidas pertenecen por ejemplo ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, ésteres del ácido carbónico, hidrocarburos clorados, fenilureas, productos preparados por medio de microorganismos y similares.

Como componentes de mezcla entran en consideración, por ejemplo, los compuestos siguientes:

Fungicidas:

Aldimorph, Ampropylfos, Ampropylfos-potasio, Andoprim, Anilazin, Azaconazol, Azoxystrobin,

Benalaxyl, Bonodanil, Benomyl, Benzamacril, Benzamacryl-isobutilo, Bialaphos, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticdiin-S, Bromuconazol, Bupirimat, Buthiobat, polisulfuro de calcio, Capsimycin, Captafol, Captan, Carbendazin, Carboxin, Carvon, Chinomethionat(Quinomethionat), Chlobenthiazon, Chlorfenazol, Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Clozycalon, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazol, Cyprodinil, Cyprofuram,

Debacarb, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithione, Ditalimfos, Dithianon,

Dodemorph, Dodine, Drazoxolon,

Ediphenphos, Epoxiconazol, Etaconazol, Ethirimol, Etriadiazol,

Famoxadon, Fenapanil, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentihidroxyd, Ferbam, Ferimzon, Fluazinam, Flumetover, Fluoromid, Fluquinconazol, Flurprimidol, Flusilazol, Flusalfamid, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminio, Fosetyl-sodio, Ftalid, Fuberidazol, Furalaxyl, Fumametpyr, Furcarbonil, Furconazol, Furconazol-cis, Fumercyclos,

Guazatin,

Hexachlorobenceno, Hexaconazol, Hymexazol,

Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iminoctadinealesilat, Iminoctadinetriacetat, Iodocarb, Ipconazol, Iprobenfos (IBP), Iprodione, Irumamycin, Isoprothiolan, Isovaledione,

Kasugamycin, Kresoxim-metilo, preparaciones de cobre, tales como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, Oxina de cobre y mezcla de Boerdeaux,

Mancopper, Mancozeb, Maneb, Meferimzone, Mepanyipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metomeclam, Metsulfovax, Mildiomycin, Myclobutanil, Myclozolin,

dimetilditiocarbamato de níquel, Nitrothal-isopropilo, Nuarimol,

Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxolilnicacid, Oxycarboxim, Oxyfenthiin,

Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Picoxystrobin, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Polyoxorim, Probenazole, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propanosine-sodio, Propiconazol, Propineb, Pyraclostribin, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Pyroxyfur,

Quinconazol, Quintozcen (PCNB),

Azufre y preparaciones de azufre,

Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetcyclacis, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thifluzamide, Tthiophanate-metilo, Thiram, Tioxymid, Tolclofos-metilo,

Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazbutanil, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Trifloxystrobib, Triflumizol, Triforin, Triticonazol, Uniconazol,

Validamycin A, Vinclozolin, Viniconazol,

Zarilamid, Zineb, Ziram así como

Dagger G, OK-8705, OK-8801,

α-(1,1-dimetiletil)-β-(2-fenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(2,4-diclorofenil)-β-flúor-b-propil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(2,4-diclorofenil)-β-metoxi-a-metil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(5-metil-1,3-dioxan-5-il)-β-[[4-(triflúormetil)-fenil]-metilen]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

(5RS,6RS)-6-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-octanona,

(E)-α-(metoxiimino)-N-metil-2-fenoxi-fenilacetamida,

carbamidato de {2-metil-1-[[[1-(4-metilfenil)-etil]-amino]-carbonil]-propil}-1-isopropilo,

1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanon-O-(fenilmetil)-oxima,

1-(2-metil-1-naftalenil)-1H-pirrol-2,5-diona,

1-(3,5-diclorofenil)-3-(2-propenil)-2,5-pirrolidindiona,

1-[(diyodometil)-sulfonil]-4-metil-benceno,

1-[[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-metil]-1H-imidazol,

1-[[2-(4-clorofenil)-3-feniloxiranil]-metil]-1H-1,2,4-triazol,

1-[1-[2-[(2,4-diclorofenil)-metoxi]-fenil]-etenil]-1H-imidazol,

1-metil-5-nonil-2-(fenilmetil)-3-pirrolidinol,

2',6'-dibromo-2-metil-4'-triflúormetoxi-4'-triflúor-metil-1,3-tiazol-5-carboxanilida,

2,2-dicloro-N-[1-(4-clorofenil)-etil]-1-etil-3-metil-ciclo-propanocarboxamida,

2,6-dicloro-5-(metiltio)-4-pirimidinil-tiocianato,

2,6-dicloro-N-(4-triflúormetilbencil)-benzamida,

2,6-dicloro-N-[[4-(triflúormetil)-fenil]-metil]-benzamida,

2-(2,3,3-triyodo-2-propenil)-2H-tetrazol,

2-[(1-metiletil)-sulfonil]-5-(triclorometil)-1,3,4-tiadiazol,

2-[[6-deoxi-4-O-(4-O-metil-β-D-glicopiranosil)-a-D-glucopi-ranosil]-amino]-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

2-aminobutano,

2-bromo-2-(bromometil)-pentandinitrilo,

2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida,

2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(isotiocianatometil)-acetamida,

2-fenilfenol(OPP),

3,4-dicloro-1-[4-(diflúormetoxi)-fenil]-1H-pirrol-2,5-diona,

3,5-dicloro-N-[cian[(1-metil-2-propinil)-oxi]-metil]-benzamida,

3-(1,1-dimetilpropil)-1-oxo-1H-inden-2-carbonitrilo,

3-[2-(4-clorofenil)-5-etoxi-3-isoxazolidinil]-piridina,

4-cloro-2-cian-N,N-dimetil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-1-sulfonamida,

4-metil-tetrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona,

8-(1,1-dimetiletil)-N-etil-N-propil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-metanamina,

8-hidroxiquinolinsulfato,

2-[(fenilamino)-carbonil]-hidrazida del ácido 9H-xanten-9-carboxílico-,

bis-(1-metiletil)-3-metil-4-[(3-metilbenzoil)-oxi]-2,5-tio-fendicarboxilato,

cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol,

hidrocloruro de cis-4-[3-[4-(1,1-dimetilpropil)-fenil-2-metilpropil]-2,6-dimetil-morfolina,

etil-[(4-clorofenil)-azo]-cianoacetato,

bicarbonato de potasio,

Methantetrathiol-sal sódica,

metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imida-zol-5-carboxilato,

metil-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(5-isoxazolilcarbonil)-DL-alaninato,

metil-N-(cloroacetil)-N-(2,6-dimetilfenil)-DL-alaninato,

N-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-metil-ciclohexancarboxamida,

N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-acetamida,

N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-tienil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida,

N-(4-ciclohexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,

N-(4-hexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,

N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-metoxi-N-(2-oxo-3-oxazolidinil)-acetamida,

N-(6-metoxi)-3-piridinil)-ciclopropancarboxamida,

N-[2,2,2-tricloro-1-[(cloroacetil)-amino]-etil]-benzamida,

N-[3-cloro-4,5-bis-(2-propiniloxi)-fenil]-N'-metoxi-metan-imidamida,

N-formil-N-hidroxi-DL-alanina, sal sódica

O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfosforamidotioato,

O-metil-S-fenil-fenilpropilfosforamidotioato,

S-metil-1,2,3-benzotiadiazol-7-carbotioato,

spiro[2H]-1-benzopiran-2,1'(3'H)-isobenzofuran]-3'-ona,

4-[(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-fluorfenil)-acriloil]-morfolina.

Bactericidas:

Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, dimetilditiocarbamato de níquel, Kasugamycin, Octhilinon, ácido furanocarboxílico, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Insecticidas/Acaricidas/Nematicidas:

Abamectin, Acephat, Acetamiprid, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Aldoxycarb, Alpha-cypermethrin, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azamethiphos, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin,

Bacillus popilliae, Bacillus sphaericus, Bacillus subtilis, bacillus thuringiensis, Baculovirus, Beauveria bassiana, Beauveria tenella, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Benzoximate, Betacyluthrin, Bifenazate, Bifenthrin, Bioethanomethrin, Biopermethrin, Bistrifluron, BPMC, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butathiofos, Butocarboxin, Butylpiridaben,

Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chlorethoxyfos, Chlorfenapyr, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron, Chlormephos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Chlovaporthrin, Chromafenozide, Cis-Resmethrin, Cispermethrin, Clocythrin, Cloethocarb, Clofentezine, Clothianidine, Cyanophos, Cycloprene, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazine,

Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-metilo, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlorvos, Dicofol, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Diofenolan, Disulfoton, Docusat-sodio, Dofenapyn,

Eflusilanate, Emamectin, Empenthrin, Endosulfan, Entomopfthora spp., Esfenvalerate, Ethiofencarb, Ethion, Ethoprophos, Ethofenprox, Etoxazole, Etrimphos,

Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatin oxido, Fenitrothion, Fenothiocarb, Fenoxacrim, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrithrin, Fenpyroximate, Fenvalerate, Fipronil, Fluazinam, Fluazuron, Flubrocythrinate, Flucycloxuron, Flucythrinate, Flufenoxuron, Flumethrin, Flutenzine, Fluvalinate, Fonophos, Fosmethilan, Fosthiazate, Fubfenprox, Furathiocarb,

Granulosevirus,

Halofenozide, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydroprene,

Imidacloprid, Indoxacarb, Isazophos, Isofenphos, Isoxathion, Ivemectin,

Poliedrovirus nucleares,

Lamda-cyhalothrin, Lufenuron,

Malathion, Mecarbam, Metaldehyd, Methamidophos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, Methidathion, Methiocarb, Methoprene, Methomyl, Methoxyfenizide, Metolcarb, Metoxadiazone, Mevinphos, Milbemectin, Milbemycin, Monocrotophos,

Naled, Nitenpyram, Nithiazine, Novaluron,

Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M,

Paecilomyces fumosoroseus, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos A, Pirimiphos M,

Profenofos, Promecarb, Propargite, Propoxur, Prothiofos, Prothoat, Pymetrozine, Pyrachlophos, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyridathion, Pyrimidifen, Pyriproxifen,

Quinalphos.

Ribavirin,

Salithion, Sebufos, Silafluofen, Spinosad, Spirodiclofen, Sulfotep, Sulprofos,

Tau-fluvalinate, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Temivinphos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Tetradifon, Theta-cypermetrin, Thiacloprid, Thiamethoxam, Thiapronil, Thiatriphos, Thiocyclam hidrógeno oxalato, Thiodicarb, Thiofanox, Thuringiensin, Tralocythrin, Tralomethrin, Triarathene, Triazamate, Triazophos, Triazuron, Trichlophenidine, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,

Vamidothion, Vaniliprole, Verticillium lecanii,

YI 5302,

Zeta-cypermethrin, Zolaprofos,

(1R-cis)-[5-(fenilmetil)-3-furanil]-metil-3-[(dihidro-2-oxo-3(2H)-furaniliden)-metil]-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato

(3-fenoxifenil)-metil-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxilato

1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]tetrahidro-3,5-dimetil-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imina

2-(2-cloro-6-fluorfenil)-4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4,5-dihidro-oxazol

2-(acetiloxi)-3-dodecil-1,4-naftalindiona

2-cloro-N-[[[4-(1-feniletoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida

2-cloro-N-[[[4-(2,2-dicloro-1,1-difluoretoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida

3-metilfenil-propilcarbamato

4-[4-(4-etoxifenil)-4-metilpentil]-1-fluor-2-fenoxi-benceno

4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5-[[2-(2,6-dimetil-4-fenoxifenoxi)etil]tio]-3(2H)-piridazinona

4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridinil)metoxi]-3(2H)-piridazinona

4-cloro-5-[(6-cloro-3-piridinil)metoxi]-2-(3,4-diclorofenil)-3(2H)-piridazinona

Bacillus thuringiensis cepa EG-2348

[2-benzoil-1-(1,1-dimetil)-hidrazida del ácido benzoico

butanoato de 2,2-dimetil-3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-ilo

[3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]-cianamida

dihidro-2-(nitrometilen)-2H-1,3-tiazina-3(4H)-carboxaldehido

etil-[2-[[1,6-dihidro-6-oxo-1-(fenilmetil)-4-piridazinil]oxi]etil]-carbamato

N-(3,4,4-trifluor-1-oxo-3-butenil)-glicina

N-(4-clorofenil)-3-[4-(difluormetoxi)fenil]-4,5-dihidro-4-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida

N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-N'-metil-N''-nitroguanida

N-metil-N'-(1-metil -2-propenil)-1,2-hidrazindicarbotioamida

N-metil-N'-2-propenil-1,2-hidrazindicarbotioamida

O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfosforoamidotioato,

N-cianometil-4-trifluormetil-nicotinamida,

3,5-dicloro-1-(3,3-dicloro-2-propeniloxi)-4-[3-(5-trifluormetilpiridin-2-iloxi)-propoxi]-benceno.

También es posible una mezcla con otros productos activos conocidos, tales como herbicidas o con abonos y reguladores del crecimiento.

Los productos activos según la invención pueden presentarse además, cuando se utilizan como insecticidas, en sus formulaciones usuales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con sinérgicos. Los sinérgicos son los compuestos mediante los cuales se aumenta el efecto de los productos activos, sin que el sinérgico agregado tenga que ser activo en si mismo.

El contenido en producto activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones usuales en el comercio puede variar dentro de amplios límites. La concentración de producto activo de las formas de aplicación puede encontrarse entre 0,0000001 hasta 95 % en peso de producto activo preferentemente entre 0,0001 y 1 % en peso.

La aplicación se lleva a cabo de una manera adaptada a las formas de aplicación.

En el empleo contra las pestes de la higiene y de los productos almacenados se caracterizan los productos activos por un efecto residual excelente sobre madera y arcilla así como por la buena estabilidad a los álcalis sobre soportes encalados.

Tal como ya se ha indicado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferente se tratan plantas y variedades de plantas así como sus partes de origen silvestre o que se obtienen por métodos de cultivo biológicos convencionales, tales como cruzamiento o fusión de protoplastos. En otra forma preferente de realización se tratan plantas y variedades de plantas transgénicas, que hayan sido obtenidas según métodos de ingeniería genética en caso dado en combinación con métodos convencionales (organismos genéticamente modificados) y sus partes. La expresión "partes" o bien "partes de plantas" o "componentes de plantas" ha sido anteriormente explicada

Según la invención se trataran de forma especialmente preferente plantas de las variedades de plantas usuales en el comercio o que se encuentra en utilización. Se entenderán por variedades vegetales aquellas plantas con determinadas propiedades ("características"), que hayan sido obtenidas tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagenesis o mediante técnicas de DNA recombinantes. Estas pueden ser variedades, biotipos o genotipos.

Según los tipos de plantas o bien las variedades de las plantas, de su localización y de las condiciones de crecimiento (terreno, clima, periodo de vegetación, alimentación) pueden presentarse también por medio del tratamiento según la invención efectos sobreaditivos ("sinérgicos"). De este modo son posibles, por ejemplo, menores cantidades de aplicación y/o ampliaciones del espectro de actividad y/o un reforzamiento del efecto de los, productos empleables según la invención, mejore crecimiento de las plantas, mayor tolerancia frente a temperaturas elevadas o bajas, mayor tolerancia contra la sequía o contra el contenido en sal del agua o bien del terreno, mayor rendimiento floral, recolección más fácil, aceleración de la maduración, mayores rendimientos de las cosechas, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mayor capacidad de almacenamiento y/o de transformación de

los productos recolectados, que van mas allá del efecto esperable propiamente dicho.

A las plantas o bien variedades de plantas transgénicas (obtenidas mediante ingeniería genética) a ser tratadas según la invención, pertenecen todas las plantas, que han adquirido material genético mediante modificación por ingeniería genética, que proporcionan a estas plantas propiedades valiosas especialmente ventajosas ("características"). Ejemplos de tales propiedades son, un mejor crecimiento de las plantas, mayor tolerancia frente a temperaturas altas o bajas, mayor tolerancia frente a la sequía o contra el contenido en sal del agua o bien del terreno, mayor rendimiento floral, recolección más fácil, aceleración de la maduración, mayores rendimientos de las cosechas, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mayor capacidad de almacenamiento y/o de transformación de los productos recolectados. Otros ejemplos, especialmente señalables para tales propiedades son la mayor resistencia de las plantas frente a las pestes animales y microbianas, tal como frente a insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus así como una mayor tolerancia de las plantas frente a determinados productos activos herbicidas. Como ejemplos de plantas transgénicas se citaran las plantas de cultivo importantes, tales como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, algodón, colza así como plantaciones de frutales (con los frutos manzana, pera, cítricos y uva), debiéndose señalar especialmente maíz, soja, patata, algodón y colza. Como propiedades ("características") se señalarán especialmente la mayor resistencia de las plantas frente a los insectos por medio de las toxinas generadas en las plantas, especialmente aquellas que se generan en las plantas por el material genético procedente de Bacillus Thuringiensis (por ejemplo por medio de los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF así como por sus combinaciones), (denominadas a continuación "plantas Bt"). Como propiedades ("características") se señalarán además especialmente la mayor defensa de las plantas contra hongos, bacterias y virus mediante resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemin, fitoalexina, elicitores así como genes de resistencia y proteínas y toxinas expresadas de manera correspondiente. Como propiedades ("características") deben señalarse además, especialmente, la mayor

tolerancia de las plantas frente a determinados productos activos herbicidas, por ejemplo imidazolinonas, sulfonilureas, Glyphosate o Phosphinotrricin (por ejemplo gen "PAT"). Los genes que proporcionan las respectivas propiedades ("características") deseadas pueden estar presentes también en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de "plantas Bt" pueden citarse variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se comercializan bajo las marcas registradas YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos de plantas tolerantes de los herbicidas pueden citarse variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja, que se comercializan bajo las marcas registradas Roundup Ready® (tolerancia contra Glyphosate, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia contra Phosphinothricin, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia contra imidazolinonas) y STS® (tolerancia contra sulfonilureas por ejemplo maíz). Como plantas resistentes a los herbicidas (cultivadas convencionalmente con relación a la tolerancia a los herbicidas) pueden citarse también las variedades comercializadas para la denominación Clearfield® (por ejemplo maíz). Evidentemente estas manifestaciones son válidas también para las variedades de plantas desarrolladas en el futuro o bien que se comercialicen o se desarrollen en el futuro con estas propiedades genéticas ("características").

Las plantas indicadas pueden tratarse de forma especialmente ventajosa según la invención con los compuestos de la fórmula general I o bien de las mezclas de los productos activos según la invención. Los sectores preferentes, anteriormente citados, en el caso de los productos activos o bien de las mezclas, son válidos también para el tratamiento de estas plantas. Debe señalarse de manera especial el tratamiento de las plantas con los compuestos o bien con las mezclas indicadas especialmente en el presente texto.

Los productos activos según la invención no solamente son activos contra las

pestes de las plantas, de la higiene y de los productos almacenados, sino también en el sector de la medicina veterinaria contra parásitos de los animales (ectoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros migratorios, moscas (chupadoras y picadoras), larvas parasitantes de moscas, piojos, liendres del cabello, liendres de las plumas y pulgas. A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los anopluros, por ejemplo Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp., Solenopotes spp..

Del orden de los malofagidos y de los sub-ordenes amblicerinos así como isqunocerinos, por ejemplo Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Damalina spp., Trichodectes spp., Felicola spp..

Del orden de los dípteros y de los sub-órdenes nematocerinos así como braquicerinos, por ejemplo Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Simulium spp., Eusimulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Culicoides spp., Chrysops spp., Hybomitra spp., Atylotus spp., Tabanus spp., Haematopota spp., Philipomya spp., Braula spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomya spp., Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypodema spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp., Melophagus spp..

Del orden de los sifonapteridos, por ejemplo Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..

Del orden de los heteropteridos, por ejemplo Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp..

Del orden de los blataridos, por ejemplo Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blatella germanica, Supella spp..

De las sub-clase de los ácaros (Acarida) y del orden de los meta- así como mesoestigmatos, por ejemplo Argas spp., Ornithodorus spp., Otabius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemaphysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp.,

Sternostoma spp., Varroa spp..

Del orden de los actinedidos (Prostigmata) y acaridídos (Astigmata), por ejemplo Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psoresgates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

De manera ejemplificativa muestran una actividad excelente contra los estadios de desarrollo de garrapatas tal como, por ejemplo, Amblyomma hebraeum, contra moscas parasitantes tal como, por ejemplo, contra Lucilia cuprina.

Los productos activos según la invención, de la fórmula (I), son adecuados también para la lucha contra los artrópodos, que atacan a los animales útiles en agricultura tales como, por ejemplo, vacas, corderos, cabras, caballos, chanchos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, demás animales domésticos tales como, por ejemplo, perros, gatos, pájaros de salón, peces de acuario así como a los denominados animales de ensayo, tales como, por ejemplo, hámster, conejillos de Indias, ratas y ratones. Mediante la lucha contra estos artrópodos se evitaran casos de fallecimiento y reducciones de la productividad (en leche, carne, lana, pieles, huevos, miel, etc), de manera que, mediante el empleo de los productos activos según la invención, es posible un mantenimiento de los animales mas económico y mas sencillo.

La aplicación de los productos activos según la invención se lleva a cabo en el sector de la veterinaria de forma conocida mediante administración enteral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, grageas, granulados, pastas, bolis, por medio del procedimiento a través de la comida "feed-through", de supositorios, mediante administración parenteral, tal como, por ejemplo, mediante inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal y similares), implantatos, mediante aplicación nasal, mediante aplicación dermal en forma, por ejemplo de inmersión o de baño (Dippen), pulverizado (Spray), regado superficial (Pour-on y Spot-on), de lavado, de

empolvado así como con ayuda de cuerpos moldeados que contengan el producto activo tales como collarines, marcas para las orejas, marcas para el rabo, bandas para las extremidades, cabestros, dispositivos de marcado, etc.

Cuando se emplean para ganado doméstico, aves, animales domésticos etc. pueden emplearse los productos activos como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, agentes capaces de extenderse), que contengan los productos activos en cantidades de 1 a 80 % en peso, directamente o tras dilución de 100 hasta 10.000 veces o pueden emplearse a modo de baño químico.

Además se ha encontrado que los productos activos según la invención muestran un elevado efecto insecticida contra insectos, que destruyen los materiales industriales.

De manera ejemplificativa y preferente - sin embargo sin carácter limitativo - pueden citarse los insectos siguientes:

Escarabajos, tales como

Hylotrupes bajulus, Chlorophorus pilosis, Anobium punctatum, Xestobium rufovillosum, Ptilinus pecticornis, Dendrobium pertinex, Ernobius mollis, Priobium carpine, Lyctus brunneus, Lyctus africanus, Lyctus planicollis, Lyctus linearis, Lyctus pubescens, Trogoxylon aequale, Minthes rugicollis; Xyleborus spec., Tryptodendron spec., Apate monachus, Bostrychus capucins, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec., Dinoderus minutos.

Himenópteros, tales como

Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus gigas taignus, Urocerus augur.

Termitas, tales como

Kalotermes flavicollis, Cryptotermes brevis, Heterotermes indicola, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes santonensis, Reticulitermes lucifugus, Mastotermes darwiniensis, Zootermopsis nevadensis, Coptotermes formosanus.

Tisanuros, tal como Lepisma saccarina.

Por materiales industriales se entenderán en el contexto presente materiales no-vivos, tales como, preferentemente, materiales sintéticos, pegamentos, colas, papel y

cartón, cuero, madera y productos de elaboración de la madera y pinturas.

De una manera muy especial, los materiales a ser protegidos contra el ataque de los insectos están constituidos por madera y productos de elaboración de la madera.

Por madera y productos de elaboración de la madera, que pueden ser protegidos por medio de los agentes según la invención o de las mezclas que los contengan, deberá entenderse, por ejemplo:

madera para la construcción, vigas de madera, traviesas para ferrocarril, piezas para puentes, costillas para barcas, vehículos de madera, cajas, paletas, contenedores, postes telefónicos, revestimientos de madera, ventanas y puertas de madera, contrachapado de madera, placas de contrachapado, trabajos de carpintería o productos de madera, que encuentran aplicación, de una manera muy general, en el hogar o en la industria de la construcción.

Los productos activos pueden emplearse como tales, en forma de concentrados o de formulaciones usuales en general tales como polvos, granulados, soluciones, suspensiones, emulsiones o pastas.

Las citadas formulaciones puede prepararse en forma en si conocida, por ejemplo por mezclado de los productos activos con al menos un disolvente o bien diluyente, emulsionante, dispersantes y/o aglutinante o agente de fijación, repelente del agua, en caso dado secantes y estabilizantes contra los UV y, en caso dado, colorantes y pigmentos así como otros agentes auxiliares de elaboración.

Los agentes o concentrados insecticidas a ser empleados para la protección de la madera y de los materiales de madera, contienen el producto activo según la invención en una concentración de 0,0001 hasta 95 % en peso, especialmente de 0,001 hasta 60 % en peso.

Las cantidades de los agentes o bien de los concentrados empleados dependen del tipo y del origen de los insectos y del medio. Las cantidades de aplicación óptimas pueden determinarse respectivamente por medio de series de ensayos previamente a la aplicación. En general sin embargo es suficiente con emplear de 0,0001 hasta 20 % en peso, preferentemente de 0,001 hasta 10 % en peso del producto activo, referido al

material a ser protegido.

Como disolvente y/o diluyente sirve un disolvente o una mezcla de disolventes órgano-químicos y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos, oleaginosos o tipo oleaginoso, difícilmente volátiles y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos polares y/o agua y, en caso dado un emulsionante y/o humectante.

Como disolventes órgano-químicos se emplearán, preferentemente, disolventes oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente situado por encima de 45°C. A modo de tales disolventes difícilmente volátiles, insolubles en agua, oleaginosos o de tipo oleaginoso, se emplearán aceites minerales correspondientes o sus fracciones aromáticas o mezclas de disolventes que contengan aceites minerales, preferentemente bencina para ensayos, petróleo y/o alquilbenceno.

Ventajosamente se emplearán aceites minerales con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, bencina para ensayos con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, aceite para husillos con un intervalo de ebullición de 250 hasta 350°C, petróleo o bien hidrocarburos aromáticos con un intervalo de ebullición de 160 hasta 280°C, aceite de terpentina y similares.

En una forma de realización preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos líquidos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 210°C o mezcla de elevado punto de ebullición de hidrocarburos aromáticos y alifáticos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 220°C y/o aceite para husillos y/o monocloronaftalina, preferentemente α-monocloronaftalina.

Los disolventes orgánicos, difícilmente volátiles, oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y con un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, pueden substituirse parcialmente por disolventes órgano-químicos ligeros o de volatilidad media, con la condición de que la mezcla de disolventes presente un índice de

evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, y que la mezcla insecticida-fungicida sea soluble o emulsionable en esta mezcla de disolventes.

Según una forma de realización preferente se substituirá una parte del disolvente o de la mezcla de disolventes órgano-químicos o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos alifáticos, polares. Preferentemente se emplearán disolventes órgano-químicos alifáticos que contengan grupos hidroxilo y/o éster y/o éter, tales como, por ejemplo, glicoléter, ésteres o similares.

Como aglutinantes órgano-químicos se emplearán en el ámbito de la presente invención las resinas sintéticas y/o los aceites secantes de fraguado, en si conocidos, diluibles con agua y/o solubles o dispersables o bien emulsionables en los disolventes órgano-químicos empleados, especialmente aglutinantes constituidos por o que contengan resina acrílica, una resina vinílica, por ejemplo acetato de polivinilo, resina de poliéster, resina de policondensación o de poliadición, resina de poliuretano, resina alquídica o bien resina alquídica modificada, resina fenólica, resina hidrocarbonada tal como resina de indeno-cumarona, resina de silicona, aceites secantes vegetales y/o secantes y/o aglutinantes secantes físicos a base de una resina natural y/o sintética.

La resina sintética, empleada como aglutinante, puede emplearse en forma de una emulsión, dispersión o solución. Como aglutinantes pueden emplearse también betún o substancias bituminosas hasta un 10 % en peso. De manera complementaria pueden emplearse colorantes, pigmentos agentes repelentes del agua, correctores del olor e inhibidores o agentes protectores contra la corrosión en si conocidos, y similares.

Es preferente emplear en el medio o en el concentrado, según la invención, como aglutinante órgano-químico al menos una resina alquídica o bien una resina alquídica modificada y/o un aceite vegetal secante. Preferentemente se emplearán según la invención resinas alquídicas con un contenido en aceite mayor que el 45 % en peso, preferentemente del 50 hasta el 68 % en peso.

El aglutinante citado puede substituirse parcial o totalmente por un agente(mezcla) de fijación o por una plastificante(mezcla). Estos aditivos deben evitar

una volatilización de los productos activos así como una cristalización o bien una precipitación. Preferentemente substituyen a un 0,01 hasta un 30 % del aglutinante (referido al 100 % del aglutinante empleado).

Los plastificantes son de la clase química de los ésteres del ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo, de dioctilo o de bencilbutilo, ésteres del ácido fosfórico, tal como el fosfato de tributilo, ésteres del ácido adípico, tal como el adipato de di-(2-etilhexilo), estearatos tales como estearato de butilo o estearato de amilo, oleatos tal como oleato de butilo, éteres de glicerina o glicoléteres de elevado peso molecular, ésteres de glicerina así como ésteres del ácido p-toluenosulfónico.

Los agentes de fijación están basados químicamente en polivinilal-quiléteres tal como el polivinilmetiléter o en cetonas tales como benzofenona, etilen-benzofenona.

Como disolvente o bien diluyente entra en consideración especialmente el agua, en caso dado en mezcla con uno o varios de los disolventes o bien diluyentes, emulsionante y dispersantes órgano-químicos anteriormente citados.

Se consigue una protección especialmente efectiva de la madera mediante los procedimientos de impregnación a escala industrial, por ejemplo procedimientos al vacío, al vacío doble o a presión.

Los agentes listos para su aplicación pueden contener en caso dado otros insecticidas y, en caso dado uno o varios fungicidas.

Como componentes adicionales de la mezcla entran en consideración preferentemente los insecticidas y fungicidas citados en la WO 94/29 268. Los compuestos citados en este documento constituyen, expresamente, parte integrante de la presente solicitud.

Como componentes de mezcla muy especialmente preferentes entran en consideración insecticidas, tales como Chlorpyriphos, Phoxim, Silafluofin, Alphamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin, Imidacloprid, NI-25, Flufenoxuron, Hexaflumuron y Triflumuron, así como fungicidas tales como Epoxiconazole, Hexaconazole, Azaconazole, Propiconazole, Tebuconazole, Cyproconazole, Metconazole, Imazalil, Dichlorfluanid, Tolylfluanid, 3-yodo-2-

propinil-butilcarbamato, N-octil-isotiazolin-3-ona y 4,5-di-cloro-N-octilisotiazolin-3-ona.

Al mismo tiempo pueden emplearse los productos activos según la invención para la protección contra la proliferación de organismos sobre objetos, especialmente sobre los cuerpos de buques, tamices, redes, construcciones, instalaciones portuarias e instalaciones de señalización, que entran en contacto con agua de mar o con agua salubre.

La proliferación de organismos debida a Oligochaeten sesiles, tales como tubicideos calcáreos así como debido a los bivalvos y especies del grupo de los lepadomorfos (bellotas de mar), tal como diversos tipos de Lepas y Scalpellum o debido a tipos del grupo de los balanomorfos (percebes), tales como especies de Balanus, o Pollicipes, aumentan la resistencia al rozamiento de los barcos y conduce, como consecuencia de un mayor consumo de energía y además debido a las frecuentes estancias en dique seco, a un claro aumento de los costes de explotación.

Además de la proliferación de organismos debida a las algas, por ejemplo Ectocarpus sp. y Ceramium sp., tiene un significado especial en particular la proliferación de organismos debida a grupos sesiles de entomostráceos, que se agrupan bajo el nombre de Cirripedia (crustáceos cirrípedos).

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que los productos activos según la invención presentan un efecto antiincrustante (antiproliferación de organismos) excelente

Mediante el empleo de los productos activos según la invención puede desistirse al empleo de metales pesados tales como por ejemplo en los sulfuros de bis(trialquilestaño), laurato de tri-*n*-butilestaño, cloruro de tri-*n*-butilestaño, óxido cuproso (I), cloruro de trietilestaño, tri-*n*-butil-(2-fenil-4-clorofenoxi)-estaño, óxido de tributilestaño, disulfuro de molibdeno, óxido de antimonio, butil-titanato polímero, cloruro de fenil-(bispiridin)-bismuto, fluoruro de tri-n-butilestaño, etilenbistiocarbamato de manganeso, dimetilditiocarbamato de cinc, etilenbistiocarbamato de cinc, sal de cinc del 2-piridintiol-1-óxido, etilen-bistio-

carbamato de bisdimetilditiocarbamoilcinc, etilen-bisditiocarbamato cuproso (I), tiocianato de cobre, naftenato de cobre y halogenuros de tributilestaño o puede reducirse decisivamente la concentración de estos compuestos.

Las pinturas antiincrustantes listas para su aplicación contienen, en caso dado, además, otros productos activos, preferentemente alguicidas, fungicidas, herbicidas, molusquicidas o bien con otros productos activos antiincrustantes.

Como componentes de la combinación para los agentes antiincrustantes según la invención son adecuados, preferentemente:

Alguicidas tales como

2-tec.-butilamino-4-ciclopropilamino-6-metiltio-1,3,5-triazina, Dichlorophen, Diuron, Endothal, Fentinacetat, Isoproturon, Methabenzthiazuron, Oxyfluorfen, Quinoclamine y Terbutryn;

Fungicidas tales como

S,S-dióxido de la ciclohexilamida del ácido benzo[b]-tiofencarboxílico, Dichlofluanid, Fluorfolpet, 3-yodo-2-propinil-butilcarbamato, Tolylfluanid y azoles tales como

Azaconazole, Cyproconazole, Epoxyconazole, Hexaconazole, Metconazole, Propioconazole y Tebuconazole;

Molusquicidas tales como

Fentinacetat, Metaldehyd, Methiocarb, Niclosamid, Thiodicarb y Trimethacarb;

o agentes antiincrustantes tradicionales tales como

4,5-dicloro-2-octil-4-isotiazolin-3-ona, diyodometilparatrilsulfona, 2-(N,N-dimetiltiocarbamoiltio)-5-nitrotiazilo, sales de potasio, de cobre, de sodio y de cinc del 2-piridintiol-1-óxido, piridin-trifenilborano, tetrabutildiestannoxano, 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina, 2,4,5,6-tetraclorisoftalonitrilo, disulfuro de tetrametiltiouram y 2,4,6-triclorofenil-maleinimida.

Los agentes antiincrustantes empleados contienen los productos activos según la invención en una concentración de 0,001 hasta 50 % en peso, especialmente de 0,01 hasta 20 % en peso.

Los agentes antiincrustantes según la invención contienen además usualmente los componentes frecuentes, pero sin limitarse a los mismos, tales como por ejemplo los que se han descrito en Ungerer, Chem. Ind. **1985**, 37, 730-732 y Williams, Antifouling Marine Coatings, Noyes, Park Ridge, **1973**.

Las pinturas antiincrustantes contienen, además de los productos activos alguicidas, fungicidas, molusquicidas e insecticidas según la invención, especialmente aglutinantes.

Ejemplos de aglutinantes reconocidos son cloruro de polivinilo en un sistema disolvente, caucho clorado en un sistema disolvente, resinas acrílicas en un sistema disolvente especialmente en un sistema acuoso, sistemas de copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo en forma de dispersiones acuosas o en forma de sistemas en disolventes orgánicos, cauchos de butadieno/estireno/acrilonitrilo, aceites desecantes tales como aceite de linaza, ésteres resínicos o ésteres resínicos modificados en combinación con alquitranes o betunes, asfalto así como epoxicompuestos, pequeñas cantidades de clorocaucho, polipropileno clorado y resinas vinílicas.

En caso dado las pinturas contienen también pigmentos inorgánicos, pigmentos orgánicos o colorantes, que preferentemente sean insolubles en el agua marina. Además las pinturas pueden contener materiales tales como colofonio para posibilitar una liberación controlada de los productos activos. Las pinturas pueden contener además plastificantes, agentes modificantes que influyan sobre las propiedades reológicas así como otros componentes tradicionales. También en sistemas antiincrustantes de auto-pulido puede incorporarse los compuestos según la invención o las mezclas anteriormente citadas.

Los productos activos según la invención son adecuados para combatir las pestes animales, especialmente los insectos, arácnidos y ácaros, que se presentan en los recintos cerrados, tales como, por ejemplo, viviendas, instalaciones fabriles, oficinas, cabinas de vehículos automóviles y similares. Estas pueden emplearse para combatir

estas pestes en productos insecticidas para el hogar. Estas son activas contra tipos sensibles y resistentes así como contra todos los estadios de desarrollo. A estas pestes pertenecen:

Del orden de los escorpionideos, por ejemplo, Buthus occitanus.

Del orden de los ácaros, por ejemplo, Argas persicus, Argas reflexus, Bryobia ssp., Dermanysus gallinae, Glyciphagus domesticus, Ornithodorus moubat, Rhipicephalus sanguineus, Trombicula alfreddugesi, Neutrombicula autumnalis, Dermatophagoides pteronissimus, Dermatophagoides forinae.

Del orden de los araneos, por ejemplo Aviculariidae, Araneidae.

Del orden de los opiliones, por ejemplo Pseudoscorpiones chelifer, Pseudoscorpiuones cheiridium, Opiliones phalangium.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, Oniscus asellus, Porcellio scaber.

Del orden de los diplopodos, por ejemplo, Blaniulus guttulatus, Polydesmus spp..

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, Geophilus spp..

Del orden de los cigentomos, por ejemplo, Ctenolepisma spp., Lepisma sacharina, Lepismodes inquilinus.

Del orden de los blatáridos, por ejemplo Blatta orientalies, Blatella germanica, Blatella asahinai, Leucophaea maderae, Panchlora spp., Parcoblatta spp., Periplaneta australasiae, Periplaneta americana, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Supella longipalpa.

Del orden de los saltatorios, por ejemplo, Acheta domesticus.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, Forficula auricularia.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, Kalotermes spp., Reticulitermes spp.

Del orden de los psocoptéros, por ejemplo, Lepinatus spp., Liposcelis spp.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, Anthrenus spp., Attagenus spp., Dermestes spp., Latheticus oryzae, Necrobia spp., Ptinus spp., Rhizopertha dominica, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum.

Del orden de los dípteros, por ejemplo, Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes taeniorhynchus, Anopheles spp., Calliphora erythrocephala, Chysozona pluvialis, Culex quinquefasciatus, Culex pipiens, Culex tarsalis, Drosophila spp., Fannia canicularis, Musca domestica, Phlebotomus spp, Sarcophaga carnaria, Simulium spp., Stomoxys calcitrans, Tipula paludosa.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, Achoria grisella, Galleria mollonella, Plodia interpunctella, Tinea cloacella, Tinea pellionella, Tineola bisselliella.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis, Pulex irritans, Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, Camponotus herculeanus, Lasius fuliginosus, Lasius niger, Lasius umbratus, Monomorium pharaonis, Paravespula spp., Tetramorium caespitum.

Del orden de los anopluros, por ejemplo Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Phthirus pubis.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Cimex hemipterus, Cimex lectularius, Rhodinus prolixus, Triatoma infestans.

La aplicación en el sector de los insecticidas domésticos se lleva a cabo sola o en combinación con otros productos activos adecuados tales como ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, reguladores del crecimiento o productos activos de otras clases de insecticidas conocidos,

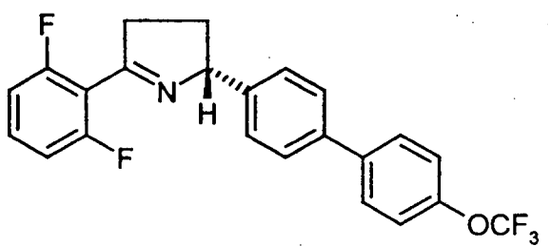
La aplicación se lleva a cabo en aerosoles, agentes para pulverización sin presión, por ejemplo esprays por bombeo y por pulverizado, dispositivos automáticos de nebulizado, nebulizadores, generadores de espuma, geles, productos para evaporadores con plaquetas para los evaporadores de celulosa o de material sintético, evaporadores de líquidos, evaporadores de gel y de membrana, evaporadores accionados mediante ventilador, sistemas evaporadores sin consumo de energía o bien pasivos, papeles contra las polillas, bolsitas contra las polillas y geles contra las polillas, en forma de granulados o de polvo, en cebos esparcibles o en estaciones para cebos.

La obtención y el empleo de los productos según la invención se desprenden de los ejemplos siguientes.

Ejemplos de obtención.

Procedimiento A.

Separación del racemato: Δ^1-pirrolinas de la fórmula (I).



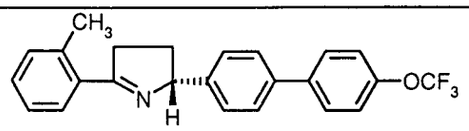
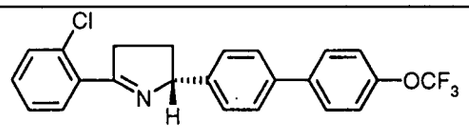
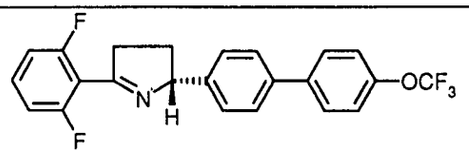
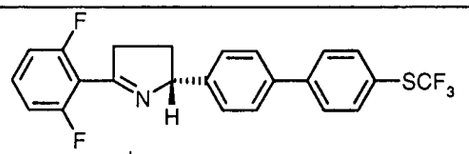
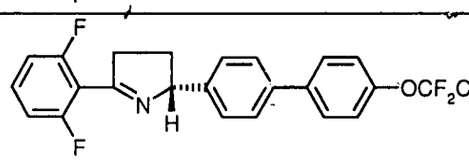
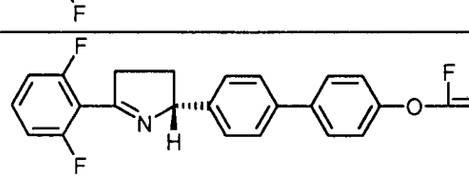
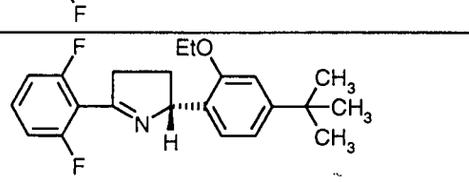
(I-3)

Se disuelve el (+/-)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3) (8 g) en 1 litro de n-heptano/isopropanol 9:1 (v/v = volumen/volumen). A continuación se cromatografía la solución fraccionadamente sobre fase de gel de sílice Chiralcel OD® [fabricante: Daicel (Japón), dimensiones de la columna: 500 mm x 40 mm (I.D.), tamaño de las partículas: 20 µm, caudal: 40 ml/minuto] con n-heptano/isopropanol 9:1 (v/v) como eluyente según el principio de la cromatografía líquida de alta resolución. Para la separación de la cantidad total se añaden cada 30 minutos, respectivamente 5 ml (que corresponde a 40 mg del racemato) sobre la columna. La detección de los compuestos se lleva a cabo con un detector UV con una longitud de onda de 254 nm. Las fracciones de eluato se combinan de manera correspondiente tras verificación analítica con relación a la pureza de los enantiómeros, se concentran ampliamente por evaporación en vacío, los residuos se separan por filtración y se secan tras lavado con n-heptano. El producto en bruto, obtenido de este modo, se purifica sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1:9 → 1:4, respectivamente v/v).

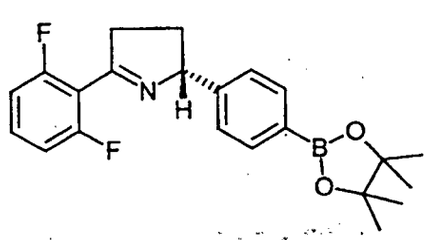
Se obtienen 7 g de (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3).

Se obtienen las Δ^1-pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I) siguientes

por medio del procedimiento A:

Nr.	Estructura	Indice de rotación [•]D	Valor ee
I-1		+44,07 (c = 0,91, CH_3CN); 23°C	99,4 %
I-2		+2,80 (c = 1,0, MeOH); 20°C	99,7 %
I-3		+7,70 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.5 %
I-4		+31,29 (c = 0,62, MeOH); 20°C	99,5 %
I-5		+36,7 (c = 1,0, MeOH); 20°C	99,0 %
I-6		+32,2 (c = 1,1, MeOH); 20°C	99,6 %
I-7		+45,9 (c = 0,30, $CHCl_3$); 20°C	99,4 %

Procedimiento B: reacción de copulación catalizada con paladio.



(I-b-1)

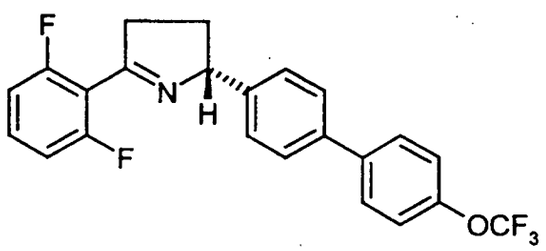
Se agitan durante 3,5 horas a 80°C bajo atmósfera de argon el 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (1,01 g,

2,5 mmoles), el bis(pinacolato)diboron (0,76 g, 3,0 mmoles), KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y dimetoxietano (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo remanente se recoge en diclorometano, se añaden 5 g de Florisil y la solución se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 4:1 v/v).

Se obtienen 0,55 g (57 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-b-1).

HPLC: Log P (pH 7) = 4,47 (96,6 % de pureza).

Indice de rotación $[\alpha]_D$ = +24,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C.



(I-3)

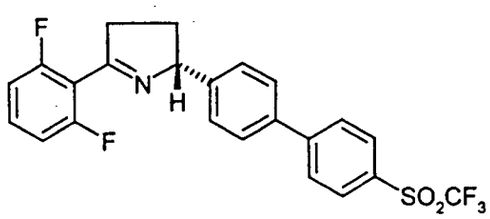
Se agitan durante 3 horas, a 80°C, el 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (1,01 g, 2,5 mmoles), el bis(pinacolato)diboron (0,76 g, 3,0 mmoles), KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y dimetoxietano (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente. A continuación se añade 4-triflúormetoxifenilbromobenceno (III-1) (0,72 g, 3 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (7,5 ml) y se agita durante otras 16 horas a 80°C. La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se añaden Florisil (4 g) y la solución se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante

cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo, 1:9 → 1:4, respectivamente v/v).

Se obtienen 0,61 g (59 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H pirrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,08 (94,4 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0,9, MeOH); 20°C.



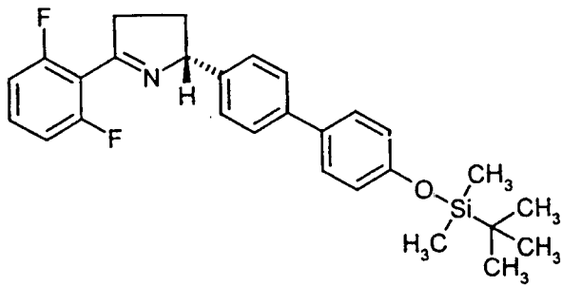
(I-11)

el 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1)(1,01 g, 2,5 mmoles), el bis(neopentilglicolato)diboron (0,68 g, 3,0 mmoles) KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente. A continuación se añade 4-bromofeniltriflúormetilsulfona (III-11) (0,72 g, 3 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (7,5 ml) y se agita durante otras 16 horas a 80°C. La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se añade Florisil (4 g) y la solución se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo, 4:1, v/v).

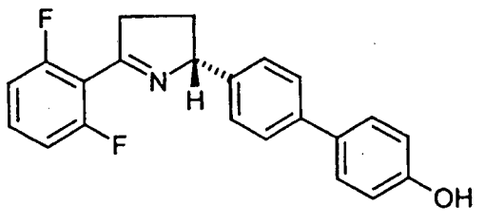
Se obtienen 0,60 g (52 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-{4-[(triflúormetil)-sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-11).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,92 (100 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +36,0 (c = 0,35, metanol); 20°C.



(I-8)



(I-9)

Se agitan a 80°C, durante la noche, 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (9,00 g, 22,2 mmoles), ácido 4-{[terc.-butil(dimetil)silil]oxi}fenilborónico (II-1) (8,40 g, 33,3 mmoles), K_2CO_3 (6,14 g, 44,4 mmoles) $Pd[PPh_3]_4$ (1,28 g, 1,1 mmoles), dimetoxietano (150 ml) y agua destilada (50 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente y se recoge con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. Los productos en bruto se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo, 4:1 v/v).

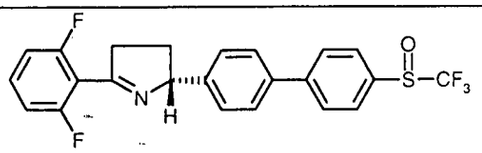
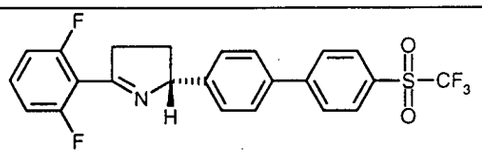
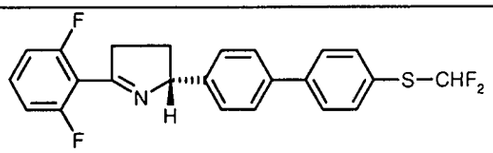
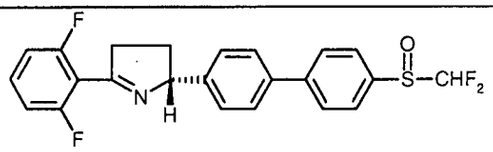
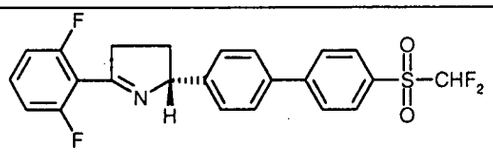
Se obtienen 7,67 g (75 % de la teoría) de (2R)-2-(4'-{[terc.-butil(dimetil)silil]oxi}-1,1'-bifenil-4-il)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-8) con un punto de fusión de 33°C.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 6,20 (93,68 % de pureza).

Se obtienen 1,80 g (23 % de la teoría) de 4'-[(2R)-5-(2,6-diflúor)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-1,1'-bifenil-4'-ol (I-9) con un punto de fusión de 217°C.

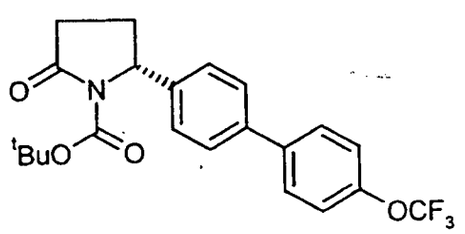
HPLC: Log P (pH 2,3) = 1,93 (98,48 % de pureza).

Se obtienen otras Δ^1-pirrolinas, ópticamente activas, de la fórmula (I), por medio del procedimiento B siguiente:

Nr.	Estructura	Indice de rotación [•]D	Log P/Fp.
I-10			Fp. 146-148°C
I-11		+36,0 (c = 0,35, MeOH); 20°C	Log P 3,92
I-12			
I-13			
I-14			Fp. 148-150°C

Procedimiento C.

Reacción de lactamas de la fórmula (VII) para dar N-Boc-lactamas de la fórmula (V).



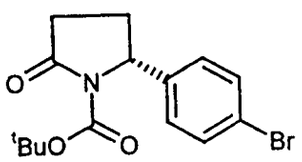
(V-1)

Se dispone la (5R)-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidona (VII-1) (0,51 g, al 77,9 %, aproximadamente 1,23 mmoles) en diclorometano (10 ml), se añade anhidrido de t-butoxicarbonilo (1,9 mmoles, 0,56 h) y dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,32 mmoles) y la mezcla de la reacción se continua agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con diclorometano (40 ml) y la fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y

solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

Se obtienen 0,42 g (75 % de la teoría) del terc.-butil-(5R)-2-oxo-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-1-pirrolidin-carboxilato (V-1), que se hace reaccionar a continuación a modo de producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,32 (93,1 % de pureza).



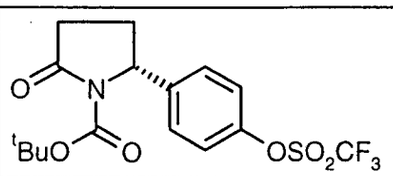
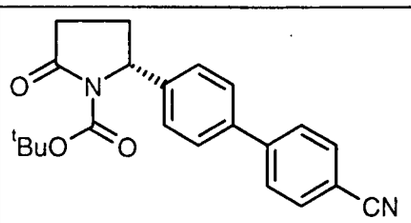
(V-2)

Se dispone la (5R)-5-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona (VII-2) (1,38 g, 5,7 mmoles) en diclorometano (40 ml). Se añaden anhidrido de terc.-butoxicarbonilo (6,9 mmoles, 1,50 g) y dimetilaminopiridina (0,14 g, 1,14 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando a temperatura ambiente durante 2 días. La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se agita con isopropanol y se separa mediante filtración por succión.

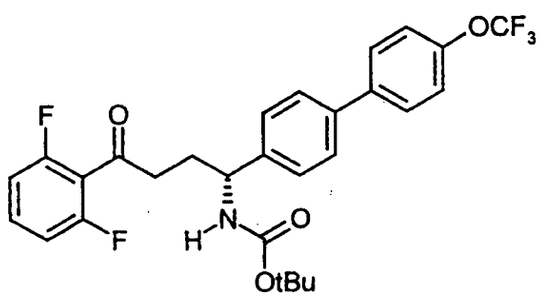
Se obtienen 0,71 g (35 % de la teoría) del terc.-butil-(2R)-2-(4-bromofenil)-5-oxo-12-pirrolidincarboxilato (V-2).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,04 (96,5 % de pureza).

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	Estructura	Log P (pH 2.3)
V-3		3,31
V-4		3,02

Reacción de N-Boc-lactamas de la fórmula (V) para dar N-Boc-aminocetonas de la fórmula (IV).

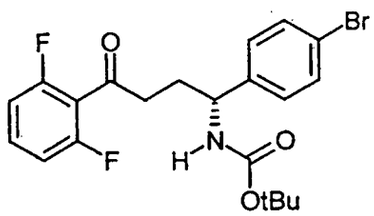


(IV-1)

Se dispone 1,3-diflúorbenceno (0,29 g, 2,55 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C, bajo argon. A esta solución se añaden, gota a gota, sucesivamente n-BuLi (1,6 M en hexano, 2,55 mmoles, 1,59 ml) y tetrametiletilendiamina (2,55 mmoles, 0,38 ml). Se continua agitando durante 20 minutos a –78°C y a continuación se añaden, gota a gota, a esta temperatura, el compuesto (V-1) (1,70 mmoles, 0,72 g) en THF (2 ml). La mezcla de la reacción se deja que llegue hasta la temperatura ambiente durante la noche y a continuación se vierte sobre agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

Se obtienen 0,52 g (30 % de la teoría) del terc.-butil-(1R)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxo-1-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butilcarbamato (IV-1), que se hace reaccionar a continuación como producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 5,18 (52,9 % de pureza).



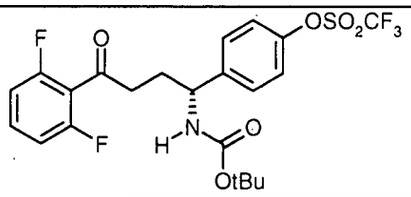
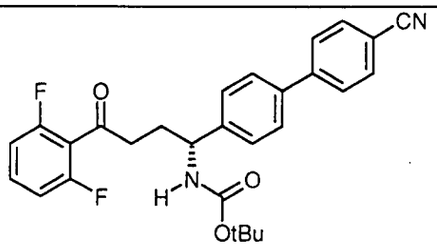
(IV-2)

Se disponen 1,3-diflúorbenceno (0,31 g, 2,7 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C, bajo argon. A esta solución se añade, gota a gota N-BuLi (1,6 M en hexano, 2,7 mmoles, 1,69 ml). Se continuó agitando durante 15 minutos a –78°C y a continuación se añade, gota a gota, a esta temperatura el compuesto V-2 (1,80 mmoles, 0,60 g) en THF (2 ml). La mezcla de la reacción se deja que llegue hasta la temperatura ambiente durante la noche y se vierte a continuación sobre agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida.

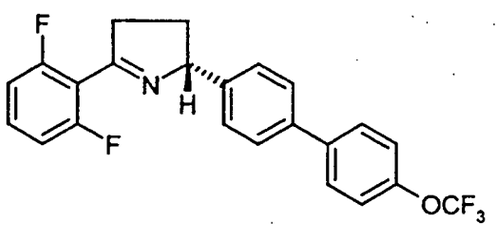
Se obtienen 0,65 g (60 % de la teoría) del terc.-butil-(1R)-1-(4-bromofenil)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxobutilcarbamato (IV-2), que se hace reaccionar a continuación como producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,22 (75,3 % de pureza).

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	Estructura	Log P (pH 2.3)
IV-3		4,37
IV-4		4,10

Reacción de N-Boc-aminocetonas de la fórmula (IV) para dar pirrolinas de la fórmula (I).



(I-3)

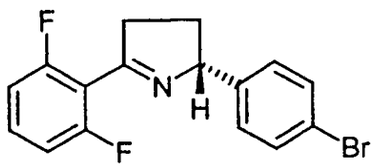
Se dispone el compuesto (IV-1) (0,10 g, 0,19 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Se añade, gota a gota ácido trifluoracético (0,14 ml, 18,7 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación a sequedad. El residuo se recoge en diclorometano y se ajusta a pH 12 con NaOH 2M. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

Se obtienen 0,09 g (aproximadamente 100 % de la teoría) del 82R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2,3)= 4,13 (90,4 % de pureza)

Indice rotación: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0,9, MeOH); 20°C

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,0 %.



(I-15)

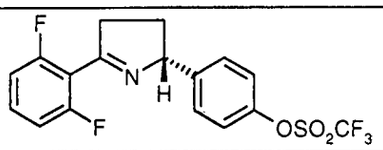
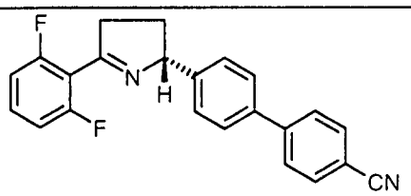
Se dispone el compuesto (IV-2) (0,65 g, al 75,3 %) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añade, gota a gota, ácido trifluoracético (1,08 ml, 14,0 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y se ajusta a pH 11 con NaOH 1M. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 8:1 v/v).

Se obtienen 0,19 g (53 % de la teoría) del (2R)-2-(4-bromofenil)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-15).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,74 (96,69 % de pureza)

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,9 %.

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	Estructura	Indice de rotación [•]$_D$	Log P (pH 2.3)
I-16		+34,1 (c = 0,92, $CHCl_3$); 20°C	3,55
I-17		+48,9 (c = 0,94, MeOH); 20°C	2,85

Procedimiento γ.

Obtención de las lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII) mediante separación del racemato.

La separación del racemato se lleva a cabo a temperatura ambiente mediante cromatografía líquida sobre fase estacionaria quiral de poliamida-gel de sílice con empleo de acetato de etilo como eluyente y detección fotométrica. La fase quiral empleada está basada sobre el monómero N-metilacriloil-L-leucin-d-metilamida, que está presente, tras polimerización por medio de radicales, de forma covalentemente enlazada sobre un gel de sílice modificado. Las fases de este tipo se han descrito por ejemplo en la EP-A 0 379 917. En primer lugar se eluye el enantiómero dextrógiro bajo las condiciones anteriormente indicadas.

Fase de separación:	1000 g de gel de sílice-CSP; 10 µm como se ha descrito anteriormente
Columna:	450 mm x 75 mm
Eluyente:	Acetato de etilo
Caudal:	100 ml/minuto
Detección UV:	254 nm
Alimentación de muestras:	6 g de racemato (= 150 ml de una solución de 40 g de racemato en 1 litro de acetato de etilo).

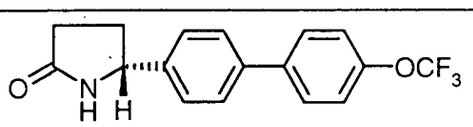
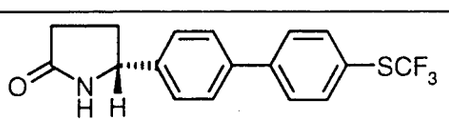
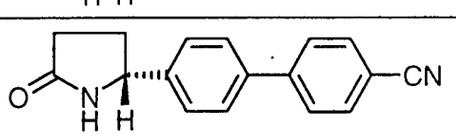
Las condiciones de separación cromatográfica se ajustan de tal manera que la elusión del segundo enantiómero se acelere por medio de un gradiente corto con 100 % de metanol y el tiempo total de elusión pueda reducirse por ello considerablemente.

Las fracciones de eluato se combinan de manera correspondiente tras verificación analítica con relación a la pureza del enantiómero, se concentran ampliamente por evaporación en vacío, los residuos se separan por filtración y se secan, tras lavado con n-heptano.

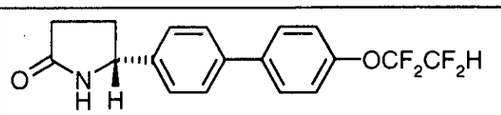
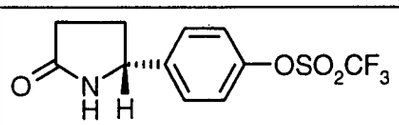
La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinan por medio de HPLC de la manera siguiente:

Columna:	CSP análoga a la separación preparativa (10 µm; 250 x 4,6 mm)
Eluyente:	Acetato de etilo/metanol 25:1w (v7v)
Caudal:	1 ml/minuto
Detección UV:	280 nm.

Las lactamas siguientes de la fórmula (VII) se obtienen por medio del procedimiento γ:

Nr.	**Estructura**	**Indice de rotación**	**Valor ee**
VII-1		+18,5 (c = 1,5, $CHCl_3$); 20°C	99,9 %
VII-3		+23,2 (c = 0,5, MeOH); 20°C	99,4 %
VII-4		+23,7 (c = 0,7, MeOH); 20°C	98,0 %

Nr.	Estructura	Indice de rotación	Valor ee

Nr.	Estructura	Indice de rotación	Valor ee
VII-5		+22,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C	99,4 %
VII-6		+26,0 (c = 0,5, MeOH); 20°C	99,0 %

Procedimiento δ: síntesis asimétrica de lactamas de la fórmula (VII).

(3S,7aS)-3-fenil-7a-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-tetrahidropirrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-ona (IX-1).

Se calientan a reflujo durante 3,5 horas el ácido 4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butírico (VIII-1) (11,00 g, 32,5 mmoles), el 2-(S)-2-amino-2-feniletanol (4,46 g, 32,5 mmoles), el ácido 4-toluenosulfónico (1,10 g, 5,8 mmoles) y el tolueno (400 ml) con empleo de un separador de agua. La mezcla de la reacción se refrigera, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se agita con diisopropiléter y se separa mediante filtración por succión.

Rendimiento: 5,56 g, 39 % de la teoría

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,55 (92,8 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +75,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C

Punto de fusión: 104°C.

(3S,7aS)-7a-(4-bromofenil)-3-feniltetrahidropirrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-ona (IX-2).

Se calienta a reflujo el ácido 3-(4-bromobenzoil)-propiónico (VIII-2) (18,75 g, 72,9 mmoles), el 2(S)-2-amino-2-feniletanol (10,0 , 72,9 mmoles), el ácido 4-toluenosulfónico (2,47 g, 123,0 mmoles) y el tolueno (400 ml) con empleo de un separador de agua, durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se refrigera, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 6:1 Viv.).

Rendimiento: 15,47 g, 55 % de la teoría

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,36 (92,3 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +82,0 (c = 1,0, MeOH); 20°C

Punto de fusión: 111-113°C.

(5R)-1-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (X-1).

Se dispone el compuesto (IX-1) (3,81 g, 8,7 mmoles) en diclorometano (75 ml) y se añaden, gota a gota, a –78°C, sucesivamente, trietilsilano (3,37 g, 29 mmoles) y $TiCl_4$ (solución 1 M en CH_2Cl_2, 19,1 ml, 19 mmoles). Se continúa agitando durante 2 horas a –78°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se refrigera a 0°C y se añade, gota a gota, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,63 g (95 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,80 (96,9 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-[(1D)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-pirrolidinona (X-2).

Se dispone el compuesto (IX-2) (3,12 g, 8,7 mmoles) en diclorometano (75 ml) y se añaden, gota a gota, a –78°C, sucesivamente, trietilsilano (3,37 g, 29 mmoles) y $TiCl_4$ (solución 1M en CH_2Cl_2, 19,1 ml, 19 mmoles). Se continúa agitando durante 2 horas a –78°C y, a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se refrigera a 0°C y se añade, gota a gota, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,12 g (~ 100 % de la teoría).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,58 (100 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 1,0, MeOH); 20°C.

(5R)-1-[(1S)-2-Cloro-1-feniletil]-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XI-1).

Se dispone el compuesto (X-1) (0,44 g, 1,0 mmoles) en THF (10 ml) y se añade, gota a gota, cloruro de tionilo (0,29 g, 2,42 mmoles). La mezcla de la reacción se continúa agitando durante 1,5 horas y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,38 g (83 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,78 (93,1 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-[(1S)-2-cloro-1-feniletil]-2-pirrolidinona (XI-2).

Se dispone el compuesto (X-2) (2,00 g, 5,0 mmoles) en THF (10 ml) y se añade, gota a gota, cloruro de tionilo (1,19 g, 10,0 mmoles). La mezcla de la reacción se agita durante 1,5 horas mas y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,69 g (82 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,612 (91,8 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +42,0 (c = 0,85, MeOH); 20°C.

(5R)-1-(1-Fenilvinil)-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XII-1).

Se dispone el compuesto (XI-1) (0,50 g, 1,1 mmoles) en tBuOH (5 ml) y se añade KOtBu (0,26 g, 2,4 mmoles). La mezcla de la reacción se continúa agitando durante la noche a 60°C, se refrigera y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava, sucesivamente con HCl 1M y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,34 g (74 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,35 (98,4 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-(1-fenilvinil)-2-pirrolidinona (XII-2).

Se dispone el compuesto (XI-2) (1,00 g, 2,6 mmoles) en tBuOH (10 ml) y se añade KOtBu (0,64 g, 5,7 mmoles). Las mezcla de la reacción se continúa agitando durante la noche a 60°C, se refrigera y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo, y se lava sucesivamente con HCl 1M y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,67 g (34 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,18 (45,75 % de pureza).

(5R)-5-[4'-(Triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (VII-1).

Se dispone el compuesto (XII-1) (0,98 g, 2,3 mmoles) en THF (5 ml). Se añade HCl 1M (5 ml) y la mezcla de la reacción se continua agitando durante 1 hora a 60°C, se refrigera hasta la temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,51 g (74 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,95 (77,9 % de pureza)

Exceso de enantiómero (valor ee): 97,1 % (según el método 1 para lactamas).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-2-pirrolidinona (VII-2).

Se dispone el compuesto (XII-2) (0,57 g, 1,7 mmoles) en THF (3 ml). Se añade HCl 1M (3 ml) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 1 hora a 60°C, se refrigera hasta la temperatura ambiente y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en diclorometano (30 ml) y se ajusta a pH 11, a 0°C, con NaOH 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y

se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,36 g (84 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,54 (95,3 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +33,6 (c = 1,0, MeOH); 20°C

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,8 % (según el método 1 para lactamas).

Procedimiento ε: síntesis asimétrica de lactamas de la fórmula (VII).

Metil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanoato (VIII-a-1).

Se disuelve un producto en bruto del ácido 4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butírico (25 g, contenido: 65 %, GC, sililado, método al 100 %) en una mezcla constituida por metanol (50 ml) y 2,2-dimetoxipropano (11,5 g, 110 mmoles), se combina con cloruro de trimetilsililo (0,75 g, 7 mmoles) y se agita durante 16 horas a 50°C. A continuación se concentra por evaporación la mezcla de la reacción y el residuo se recristaliza en tolueno.

Rendimiento: 18,2 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,01.

N-Alil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XV-1).

Se combina el metil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanoato (VIII-a-1) (18,2 g, 52 mmoles) con alilamina (41,6 g, 730 mmoles) y cloruro de amonio (1,8 g, 33 mmoles) y se calienta durante 6 horas a reflujo. Para la elaboración se vierte la carga sobre HCl acuoso helado (2M) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunida se secan (Na_2O_4) y se concentran por evaporación. El producto en bruto (17,7 g, contenido: 84,5 %, HPLC, método 100 %) se recristaliza en tolueno.

Rendimiento: 8,6 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,34, 3,42.

(4S)-N-Alil-4-hidroxi-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XVI-

1).

Se disuelve en un recipiente de Schlenk, calentado, bajo argon, N-alil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida anhidra (XV-1) (2,26 g, 6 mmoles) en THF anhidra (40 ml) y se combina, a 0°C, con una solución de (3aR)-1-metil-3,3,6-trifeniltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (600 µl, 1 M en tolueno). Se añade, gota a gota, a esta solución, a 0°C, una solución del complejo BH_3*SMe_2 (7,1 ml, 0,59 M) durante 30 minutos. La carga se agita durante 1 hora a 0°C. Tras la eliminación del baño de hielo se agita la carga durante otras 6 horas a temperatura ambiente. Tras la adición cuidadosa de MeOH (10 ml) la carga se concentra por evaporación. Para la purificación se filtra el residuo a través de gel de sílice 60 (eluyente: CH_3OH / CH_2Cl_2, 10:1).

Rendimiento: 1,24 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,99

Exceso de enantiómero (valor ee): 87 % (método GC).

(5R)-1-Alil-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XVII-1).

Se suspende en un recipiente de Schlenk, calentado, bajo argon, KO^{t}Bu (0,64 g, 5,7 mmoles) en THF (5 ml, anhidro). Se añade, a 0°C, una solución de la (4S)-N-alil-4-hidroxi-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XVI-1) (0,99 g, 2,6 mmoles) en THF (8 ml, anhidro). La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a 0°C y a continuación se combina, en el transcurso de 20 minutos, con una solución de cloruro de tosilo (0,52 g, 2,7 mmoles) en THF (5 ml, anhidro). La carga se agita durante 2 horas a 0°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se combina la mezcla con agua, se ajusta a pH 5 con HCl y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentra por evaporación. El residuo (0,85 g, contenido: 81 %, HPLC, método 100 %) se purifica adicionalmente mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/éter de

petróleo (40/60), 1:1).

Rendimiento: 0,55 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,88.

Exceso de enantiómero (valor ee): 85 % (método GC).

(5R)-5-[4'-(Triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (VII-1).

Se disponen, bajo argon, en un recipiente de Schlenk la (5R)-1-1alil-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XVII-1) (0,41 g, 1,14 mmoles) con $Pd[PPh_3]_4$ (131,7 mg, 0,114 mmoles) y con hidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,52 g, 2,74 mmoles) y se combina con THF (2 ml, desgasificado) así como un 1 ml de H_2O. La suspensión amarilla se calienta durante 3 horas a reflujo. Para la elaboración se diluye con solución de $NaHCO_3$ la carga, refrigerada hasta la temperatura ambiente, y se combina con acetato de etilo y se filtra a través de gel de sílice. Las fases orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentran por evaporación bajo presión reducida.

Rendimiento: 0,5 g (89 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,00

Exceso de enantiómero (valor ee): 85 % (según el método 2 para lactamas).

Una prueba de la lactama, purificada mediante cromatografía, se recristalizó en éter de petróleo (40/60)/tolueno.

Punto de fusión: 164°C

HPLC: 99 % de pureza

Exceso de enantiómero (valor ee): 99 % (según el método 2 para lactamas).

La determinación de los valores logP indicados en las tablas anteriores y en los ejemplos de obtención se lleva a cabo según la Directiva EEC 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C 18). Temperatura: 43°C.

La determinación se lleva a cabo, en el intervalo ácido, a pH 2,3 con ácido fosfórico acuoso a 0,1 % y acetonitrilo como eluyente; gradiente lineal desde 10 % de acetonitrilo hasta 90 % de acetonitrilo.

El calibrado se lleva a cabo con alcan-2-onas no ramificadas (con 3 hasta 16 átomos de carbono), cuyos valores logP son conocidos (determinación de los valores logP por medio de los tiempos de retención con ayuda de la interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

Los valores lambda-máximos se determinaron por medio de los espectros UV de 200 nm hasta 400 nm en los máximos de las señales de cromatografía.

La pureza de los enantiómeros de las pirrolinas de la fórmula (I) se determinó por medio de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes:

Fase de separación:	Chiralcel OD® (Daicel, Japón); 5 µm
Columna:	250 mm x 4,6 mm (I.D.)
Eluyente:	n-heptano/2-propanol 10:1
Caudal:	1 ml/min.
Detección UV:	254 nm.

La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinó con ayuda de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes (método 1):

Fase de separación:	gel de sílice-CSP; 10 µm
Columna:	250 mm x 4,6 mm (I.D.)
Eluyente:	acetato de etilo/metanol 25:1 (v/v)
Caudal:	1 ml/min.
Detección UV:	280 nm.

La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinó con ayuda de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes (método 2):

Fase de separación: Chiralcel OD-H® (Daicel, Japón); 5 µm

Columna: 250 mm x 4,6 mm (I.D.)

Eluyente: n-heptano/2-propanol 19:1 (v/v)

Caudal: 0,5 ml/min.

Detección UV: 220 nm.

La pureza de los enantiómeros de las butanamidas de la fórmula (XVI) y de las pirrolidinonas de la fórmula (XVII) se determinó mediante GC analítica bajo las condiciones siguientes:

Fase de separación: Hydrodex-β-6TBDM

Columna: 25 m x 0,25 mm (I.D.)

Gas portador: helio

Presión: 120 kPa

Temperatura del inyector: 220°C

Detector: FID

Progresión de la temperatura: 13 min 120°C, 1°C/min hasta 220°C.

Ejemplos de aplicación

Ejemplo A

Ensayo con Heliothis armigera

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan brotes de soja (Glycine max) mediante inmersión en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano del

capullo del algodón (Heliothis armigera), mientras que las hojas estén aún húmedas.

Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

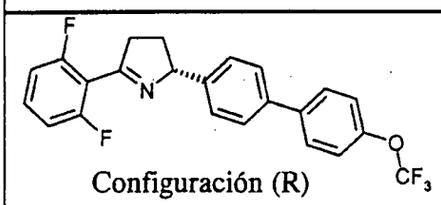
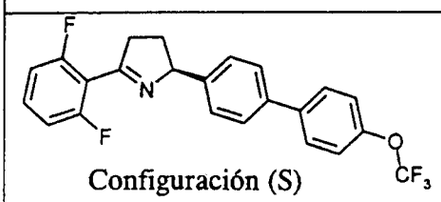
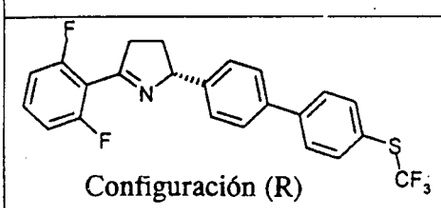
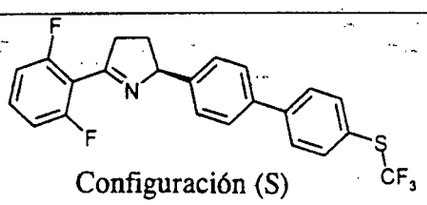
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente:

En este ensayo muestran una buenas actividad, por ejemplo, los compuestos siguientes de los ejemplos de obtención.

Tabla A

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Heliothis armigera

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	8	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0

Ejemplo B

Ensayo con Heliothis virescens.

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan brotes de soja (Glycine max) mediante inmersión en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas de Heliothis virescens, mientras que las hojas estén aún húmedas.

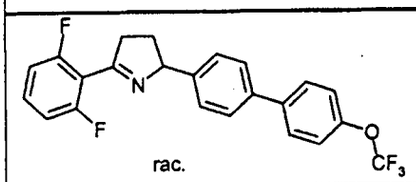
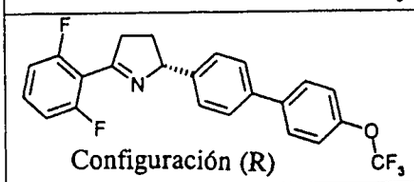
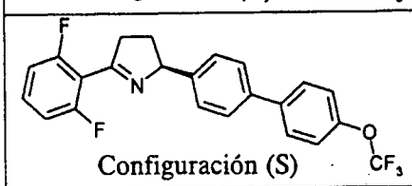
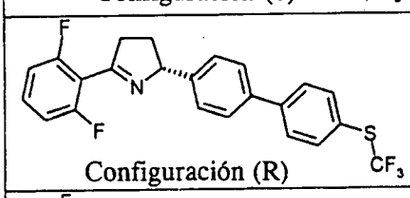
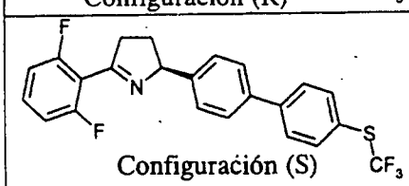
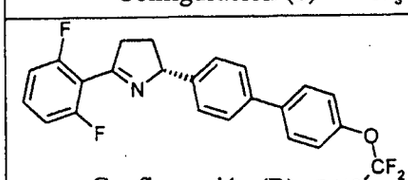
Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

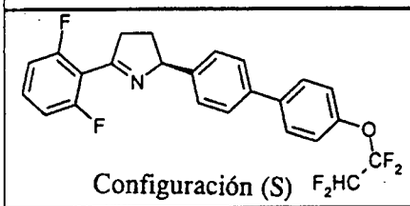
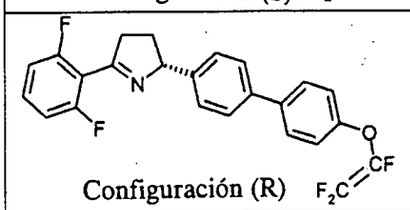
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla B

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Heliothis virescens

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción nen % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,32	. 20
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	90
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	1.6	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	15
 Configuración (R)	Según la invención	8	100

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción nen % al cabo de 6 días
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	40	100

Ejemplo C.

Ensayo con Plutella.

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión con la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas de cucaracha de repollo (Plutella maculipennis), mientras que las hojas están aún húmedas.

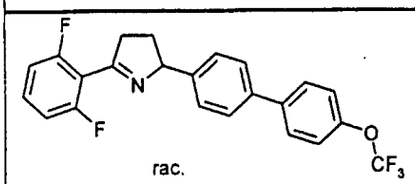
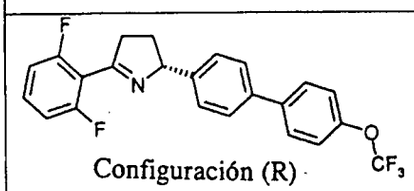
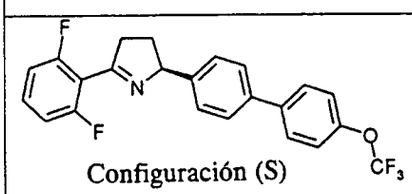
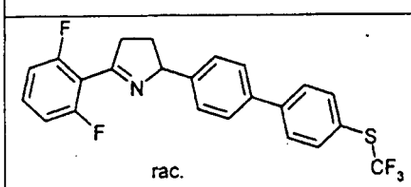
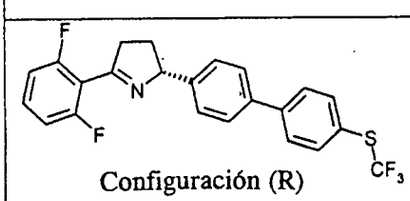
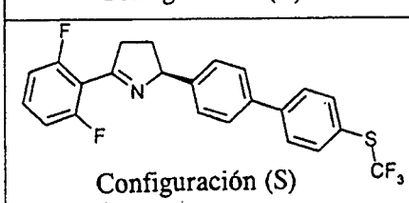
Tras el tiempo deseado se determina en % el grado de muertes. En este caso 100 % significa que todas las orugas fueron destruidas; 0 % significa que no fue destruida ninguna oruga.

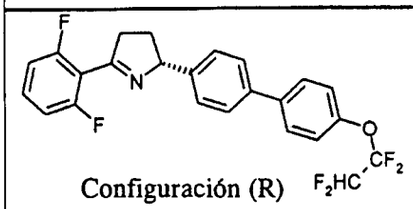
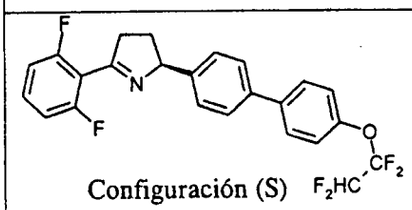
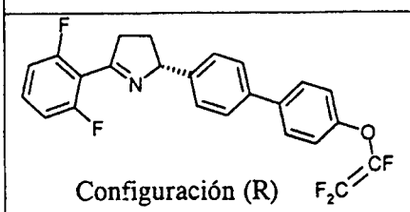
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla C

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con **Plutella**

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % bal cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,01	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,01	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	0
 rac.	Conocido	0,0128	10
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	45
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	5

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % bal cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	0,32	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,064	100

Ejemplo D

Ensayo con Spodoptera exigua

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso del producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano invasor (Spodoptera exigua), en tanto en cuanto las hojas estén aún húmedas.

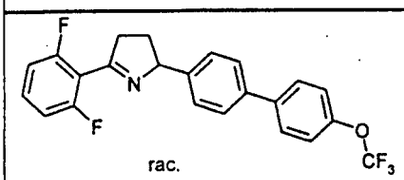
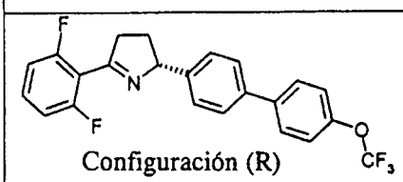
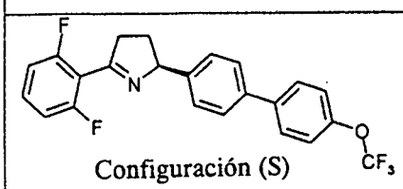
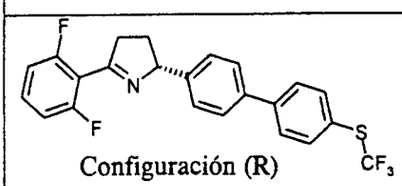
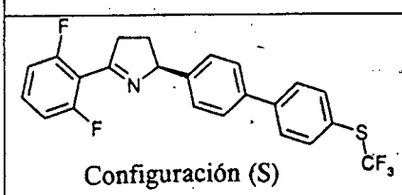
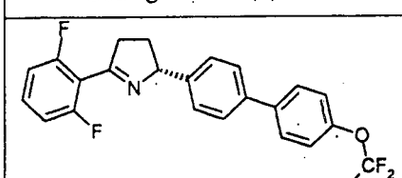
Al cabo del tiempo deseado se determina el efecto en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

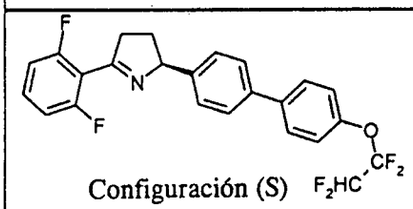
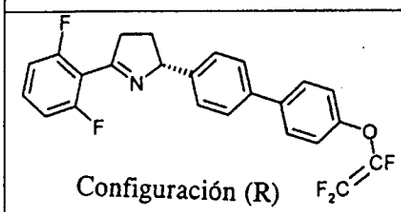
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente

Tabla D

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Spodoptera exigua

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,04	55
 Configuración (R)	Según la invención	0,04	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invneción	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	8	100

Ejemplo E

Ensayo con Spodoptera frugiperda

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano invasor (Spodoptera frugiperda), en tanto en cuanto las hojas estén aún húmedas.

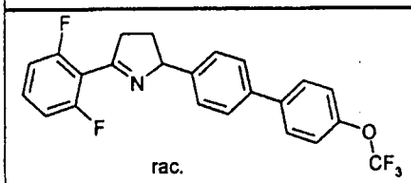
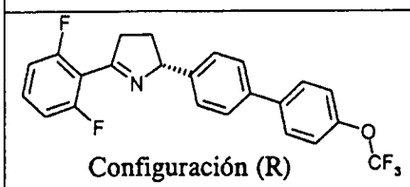
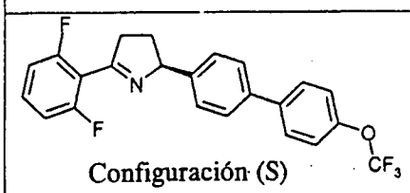
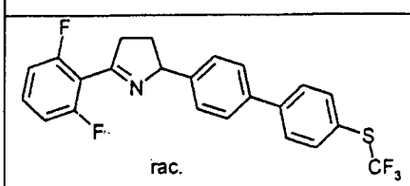
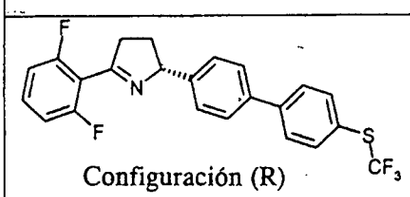
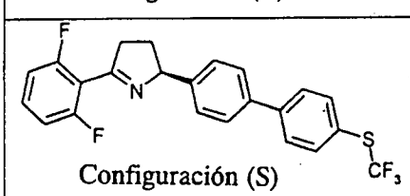
Al cabo del tiempo deseado se determina el efecto en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

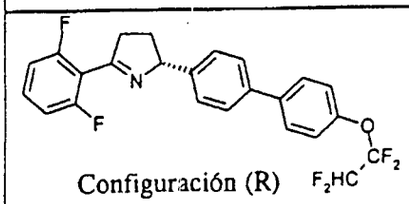
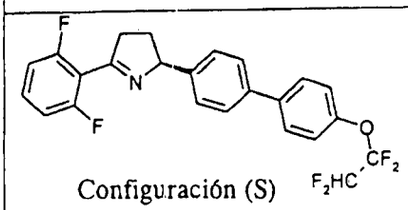
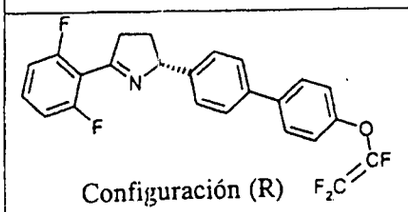
Los productos activos, las concentraciones en productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla E

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Spodoptera frugiperda

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucciópn en % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,02	25
 Configuración (R)	Según la invención	0,02	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 rac.	Conocido	0,0128	20
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	65
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	10

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucciópn en % al cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100

Ejemplo F

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente/tratamiento por inmersión).

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso del producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

Se sumergen plantas de judías (Phaseolus vulgaris), que están fuertemente atacadas por todos los estadios de desarrollo del ácaro de la arañuela roja común (Tetranychus urticae), en una preparación del producto activo de la concentración deseada.

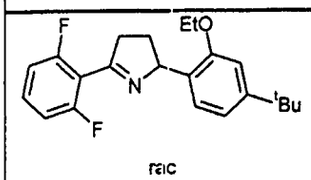
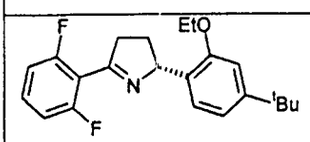
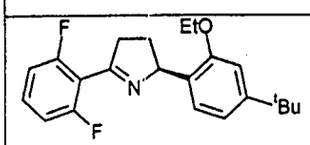
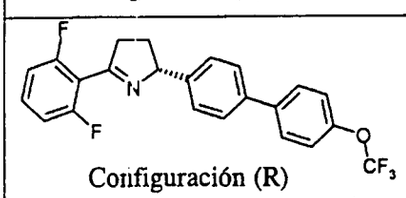
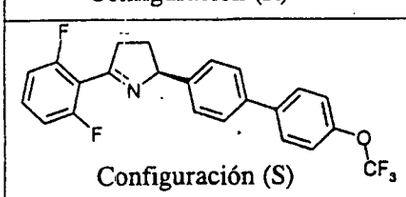
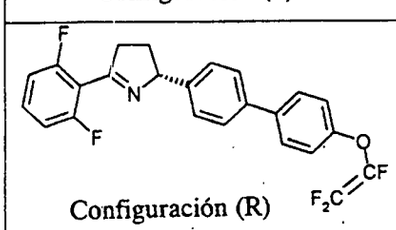
Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se han destruido todos los ácaros de la arañuela roja; 0 % significa que no se ha destruido ningún ácaro de la arañuela roja.

Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla F

Acaros dañinos para la plantas

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente/tratamiento por inmersión)

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 7 días
	Conocido	0,32	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	90
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	95
 Configuración (S)	Substancia comparativa	0,0128	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,01	98

Ejemplo G

Ensayo con de Diabrotica balteata (larvas en el terreno)

Ensayo de concentración límite/insectos del terreno. Tratamiento de plantas transgénicas.

Disolvente: 7 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con la cantidad indicada de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se riega sobre el terreno la preparación del producto activo. En este caso prácticamente no juega ningún papel la concentración del producto activo en la preparación, siendo únicamente decisiva la cantidad de producto activo por unidad de volumen de terreno, que se indica en ppm (mg/l). Se rellenan con el terreno tiestos de 0,25 litros y se dejan reposar a 20°C.

Inmediatamente después de la carga se disponen, en cada tiesto, 5 granos de maíz pregerminados de la variedad YIELD GUARD (marca registrada de Monsanto Comp., USA). Al cabo de 2 días se disponen los insectos de ensayo correspondientes en los terrenos tratados. Al cabo de otros 7 días se determina el grado de actividad del producto activo por conteo de las plantas de maíz desarrolladas (1 planta = 20 % de actividad).

Ejemplo H

Ensayo con Heliothis virescens (tratamiento de plantas transgénicas).

Disolvente: 7 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con la cantidad indicada de disolvente y con la

cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan brotes de soja (Glycine max) de la variedad Roundup Ready (marca registrada de Monsanto Comp. USA), mediante inmersión, en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del capullo del tabaco Heliothis virescens, mientras que las hojas estén aún húmedas.

Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción de los insectos en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

Ejemplo I

Amblyomma hebraeum (EH) (ninfas de garrapatas multihuésped/ensayo por inmersión).

Animales de ensayo: Ninfas hinchadas de *Amblyomma hebraeum*

Disolvente: Dimetilsulfóxido.

Se disuelven 20 mg de producto activo en 1 ml de dimetilsulfóxido. Para la obtención de una formulación adecuada de diluye la solución de producto activo con agua hasta la concentración deseada en cada caso.

Se sumergen 10 ninfas completamente hinchadas en la preparación del producto activo a ser ensayado durante 1 minuto. Los animales se transfieren a cápsulas de Petri (diámetro 9,5 cm) equipadas con discos de papel de filtro y se cubren. Al cabo de 4 semanas de mantenimiento en un recinto climatizado se determina la proporción de cambio de muda.

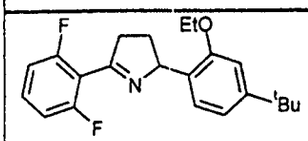
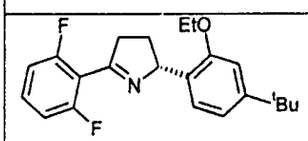
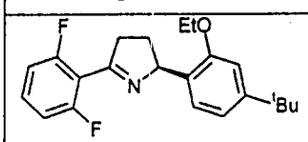
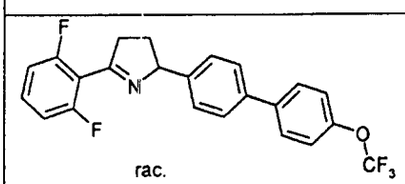
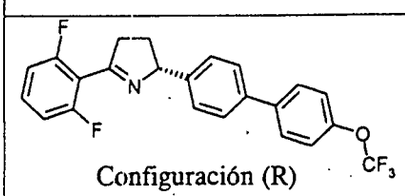
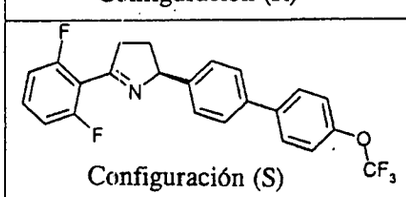
En este caso 100 % significa que ningún animal ha cambiado de muda de forma normal. 0 % significa que todos los animales han cambiado de muda.

Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla I

Amglyomma hebraeum (EH)

(Ninfas de garrapatas multihuésped /procedimiento por inmersión)

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Efecto sobre la muda de la piel en %
 rac.	Conocido	10	100
 Configuración (R)	Según la invención	10	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	10	0
 rac.	Conocido	10	100
 Configuración (R)	Según la invención	10	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	10	0

Ejemplo K

Amblyomma hebraeum (EH) (ninfas de garrapatas multihuésped/ensayo por inmersión, determinación de la ED50).

Animales de ensayo: Ninfas hinchadas de Amblyomma hebraeum

Disolvente: Dimetilsulfóxido.

Se disuelven 20 mg de producto activo en 1 ml de dimetilsulfóxido. Para la obtención de una formulación adecuada de diluye la solución de producto activo con agua hasta la concentración deseada en cada caso.

Para la determinación de la ED50 se establece una curva dosis-efecto con el espectro de concentración 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 ppm.

Se sumergen 10 ninfas completamente hinchadas en la preparación del producto activo a ser ensayado durante 1 minuto. Los animales se transfieren a cápsulas de Petri (diámetro 9,5 cm) equipadas con discos de papel de filtro y se cubren. Al cabo de 4 semanas de mantenimiento en un recinto climatizado se determina la proporción de cambio de muda.

En este caso 100 % significa que ningún animal ha cambiado de muda de forma normal. 0 % significa que todos los animales han cambiado de muda.

Los datos se calculan por medio de una adaptación logística de 4 parámetros con XLfit(ID Business Solutions Ltd.). Cuando no se alcance una mortalidad del 50 % con 1000 ppm, la ED50 se considerará como no determinable

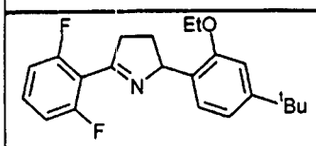
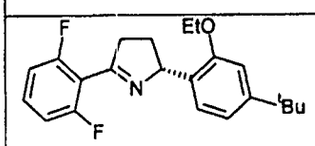
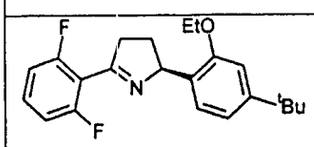
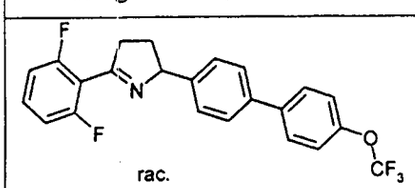
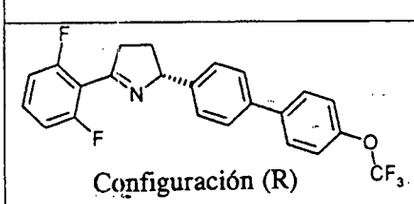
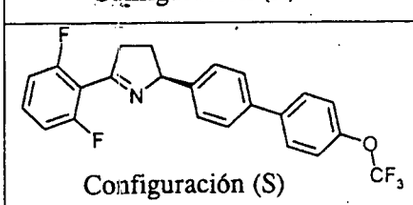
Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla K

Amglyomma hebraeum (EH)

determinación de la ED50

(Ninfas de garrapatas multihuésped /procedimiento por inmersión)

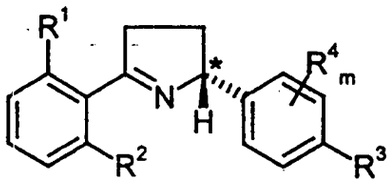
Producto activo		ED 50 (ppm)
 rac.	Conocido	0,27
 Configuración (R)	Según la invención	0,14
 Configuración (S)	Substancia comparativa	No medible
 rac.	Conocido	0,58
 Configuración (R)	Según la invención	0,20
 Configuración (S)	Substancia comparativa	549,86

Se hace constar que , con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I)



(I)

en la que

* significa un átomo de carbono quiral con la configuración (R),

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

R^1 significa halógeno o metilo,

R^2 significa hidrógeno o halógeno,

R^3 significa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, alcoxi, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bisalcoxiborano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

R^4 significa halógeno, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi o $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi, alquenilo, halógenoalquenilo, alqueniloxi, halógenoalqueniloxi, alcoxicarbonilo, trialquilsililo, trialquilsililoxi, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$

o significa 0, 1 o 2,

R^6 significa hidrógeno, alquilo o halógenoalquilo,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o conjuntamente significan alquileno o alcoxialquileno.

2.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

m significa 0, 1, 2 o 3,

R^1 significa flúor, cloro, bromo o metilo,

R^2 significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bis(alcoxi con 4 a 8 átomos de carbono)borano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

R^4 significa halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililo, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililoxi, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$,

o significa 0, 1 o 2,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o conjuntamente significan alquileno con 2 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquileno con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo morfolina).

3.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

m significa 0, 1, o 2,

R^1 significa flúor, cloro o metilo,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro; significa $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1,

R^4 significa flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro o significa $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro, significa alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$,

o significa 0, 1 o 2,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos

de carbono, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro, o conjuntamente significan alquileno con 4 a 5 átomos de carbono.

4.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

m significa 0, 1 o 2,

R^1 significa flúor, cloro o metilo,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro,

R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, 2-propenilo, butenilo, propargilo, butinilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1,

R^3 significa isopropoxi,

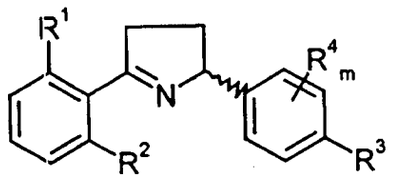
R^4 significa flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, triflúormetilo, diflúormetoxi, triflúormetoxi o $-SO_2CF_3$,

W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, triflúormetoxi, diflúormetoxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF{=}CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-Osi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ o $-CO_2Et$,

W^1 significa además isopropoxi.

5.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, caracterizado porque

A) se cromatografían compuestos racémicos de la fórmula (I-rac)



(I-rac)

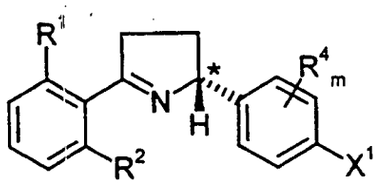
en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

en una fase de gel de sílice estacionaria quiral, en presencia de un eluyente o de una mezcla de eluyentes a modo de fase líquida,

o

B) (i) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

X^1 significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

con compuestos organometálicos de la fórmula (II)

A—M **(II)**

en la que

A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados indicados en la reivindicación 1,

M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

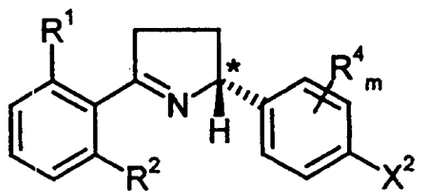
M significa además MgCl,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de

ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(ii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-b)



(I-b)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

X^1 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

en la que

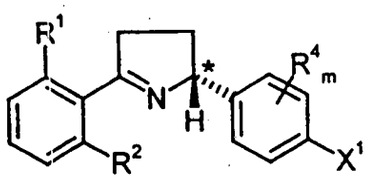
A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados indicados en la reivindicación 1,

T significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(iii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4, X^1 y mtienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

con aromatos de la fórmula (III)

T—A **(III)**

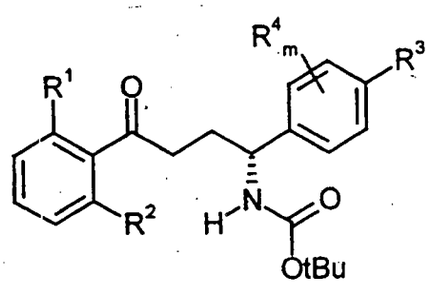
en la que

A y T tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxoborilano o de 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o de 2,2'-bi-1,3,2-benzodioxaborol y, en caso dado, en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente, en una reacción tandem,

o

C) se desprotegen aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



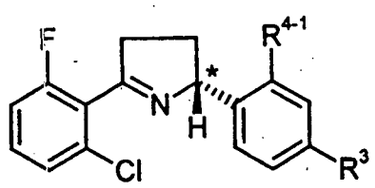
(IV)

en la que

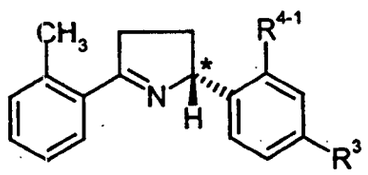
R^1, R^2, R^3, R^4 y mtienen los significados indicados en la reivindicación 1,

mediante tratamiento con un ácido de Lewis o bien con un ácido protónico y la amina, formada in situ, se cicla en presencia de un ácido.

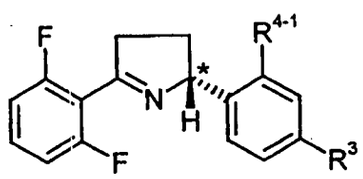
6.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas, según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas por las fórmulas (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) y (I-g)



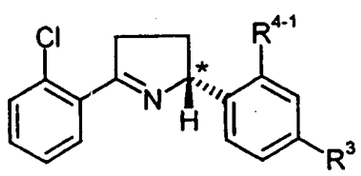
(I-c)



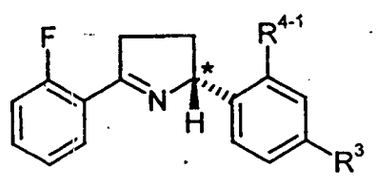
(I-d)



(I-e)



(I-f)



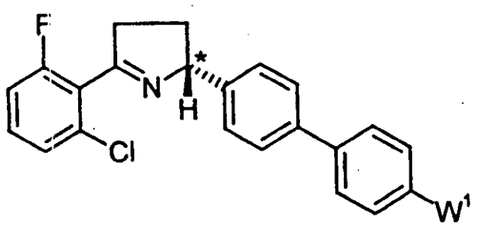
(I-g)

en las cuales, respectivamente

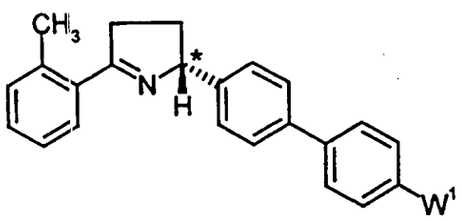
R^3 tiene los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 4 y

R^{4-1} significa hidrógeno, metoxi o etoxi.

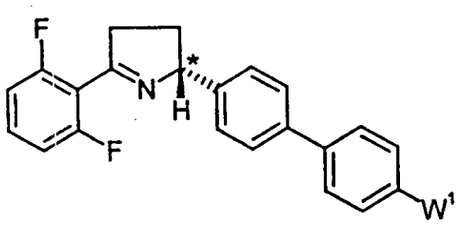
7.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas por las fórmulas (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) y (I-l)



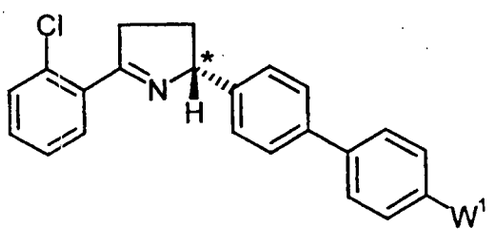
(I-h)



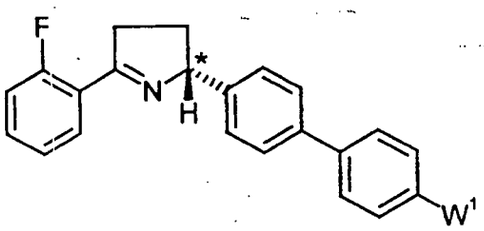
(I-i)



(I-j)



(I-k)

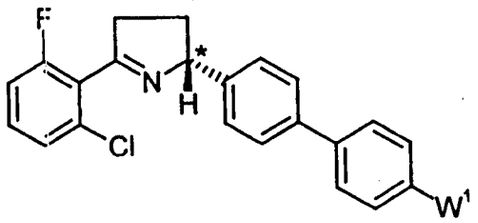


(I-l)

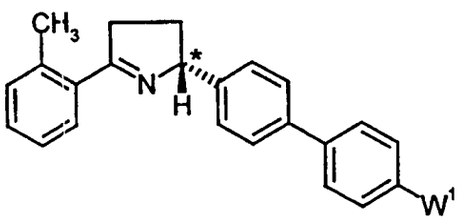
en las cuales, respectivamente

W^1 tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3.

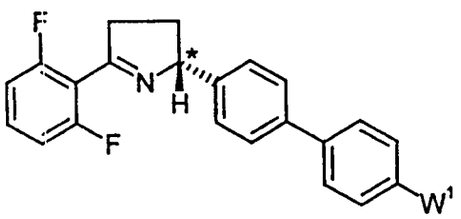
8.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas, según la reivindicación 7, caracterizadas por las fórmulas (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) y (I-l)



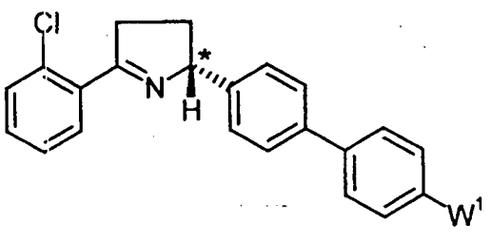
(I-h)



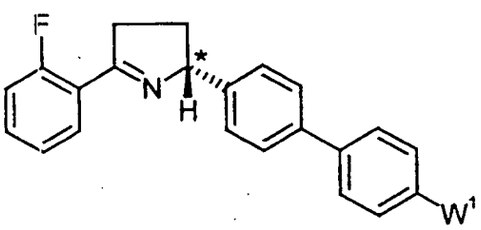
(I-i)



(I-j)



(I-k)



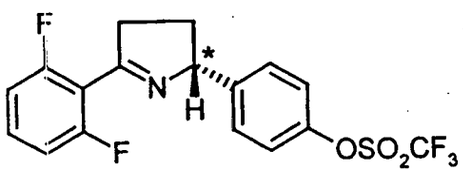
(I-l)

en las cuales, respectivamente

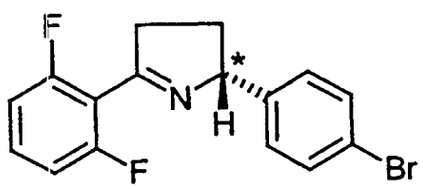
W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, triflúormetoxi, diflúormetoxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$,

$-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF{=}CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-Osi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ o $-CO_2Et$.

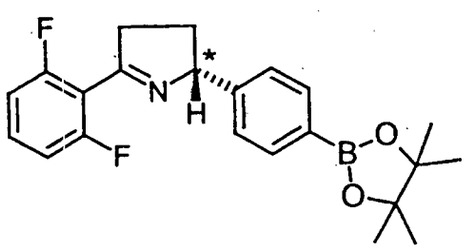
9.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



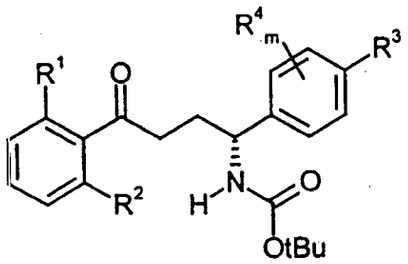
10.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



11.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



12.- Aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)

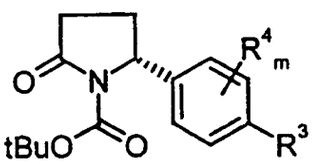


(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y mtienen los significados indicados en la reivindicación 1.

13.- N-Boc-lactamas ópticamente activas de la fórmula (V)

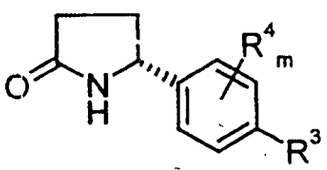


(V)

en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

14.- Lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII)

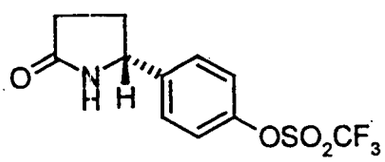


(VII)

en la que

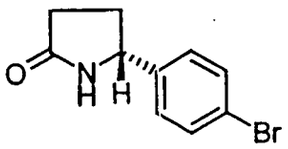
R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15.- Lactamas ópticamente activas según la reivindicación 14, caracterizadas por la fórmula siguiente



16.- Lactamas ópticamente activas según la reivindicación 14, caracterizadas

por la fórmula siguiente



17.- Agentes pesticidas, caracterizados porque tienen un contenido en al menos un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, junto a extendedores y/o productos tensioactivos.

18.- Empleo de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para la lucha contra las pestes.

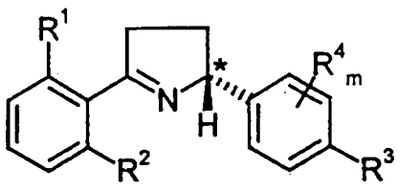
19.- Procedimiento para la lucha contra las pestes caracterizado porque se dejan actuar compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, sobre las pestes y/o sobre su medio ambiente.

20.- Procedimiento para la fabricación de agentes pesticidas, caracterizado porque se mezclan compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, con extendedores y/o con productos tensioactivos.

21.- Empleo de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para la fabricación de agentes pesticidas.

RESUMEN

Nuevas Δ^1-pirrolinas ópticas de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la descripción,

varios procedimientos para la obtención de estos productos y su empleo para la lucha contra las pestes.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

202
266

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	100 47 110.2
Anmeldetag:	22. September 2000
Anmelder/Inhaber:	Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE
Bezeichnung:	Optisch aktive 2,5-Bisaryl-Δ^1-Pyrroline
IPC:	C 07 D, A 01 N, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Juni 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

LA 34684

Optisch aktive 2,5-Bisaryl-Δ^1-Pyrroline

Die Erfindung betrifft neue optisch aktive 2,5-Bisaryl-Δ^1-Pyrroline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel.

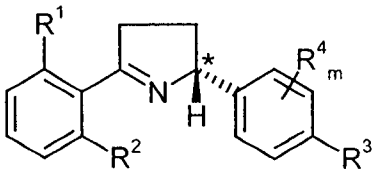
In WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438 sind bereits racemische Δ^1-Pyrroline als Schädlingsbekämpfungsmittel beschrieben.

Die Wirkungshöhe und/oder Wirkungsdauer dieser vorbekannten Racemate ist jedoch, insbesondere gegen bestimmte Organismen und/oder bei niedrigen Aufwandmengen, nicht in allen Anwendungsgebieten völlig zufriedenstellend.

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Schädlingsbekämpfungsmittel, beispielsweise was Wirkhöhe, Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination mit anderen Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln oder die Synthese angeht, und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung solcher Stoffe jedoch nie als abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Verbindungen, die zumindest in Teilaspekten Vorteile gegenüber den bekannten Verbindungen bringen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bereitzustellen. Dadurch kann die Aufwandmenge bei einer Verwendung als Schädlingsbekämpfungsmittel reduziert werden.

Es wurden nun neue optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I)



(I)

gefunden, in welcher

* für ein chirales Kohlenstoffatom mit (R)-Konfiguration steht,

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

R^1 für Halogen oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bisalkoxyboran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkenyloxy, Halogenalkenyloxy, Alkoxycarbonyl, Trialkylsilyl, Trialkylsilyloxy, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

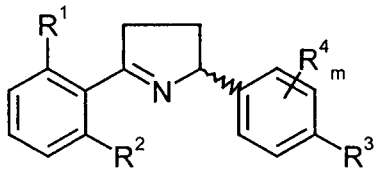
R^6 für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder gemeinsam für Alkylen oder Alkoxyalkylen stehen.

In allen voranstehend und nachfolgend beschriebenen Verbindungen bezeichnet ein Stern (*) in den Formeln jeweils ein chirales Kohlenstoffatom, an dem (R)-Konfiguration vorliegt.

Es wurde außerdem gefunden, dass man optisch aktive Verbindungen der Formel (I) erhält, indem man

A) racemische Verbindungen der Formel (I-rac)



(I-rac)

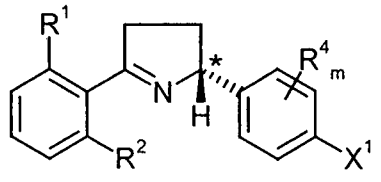
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

an einer stationären chiralen Kieselgelphase in Gegenwart eines Eluenten oder eines Eluenten-Gemisches als flüssiger Phase chromatographiert,

oder

B) (i) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

mit metallorganischen Verbindungen der Formel (II)

A—M (II)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei

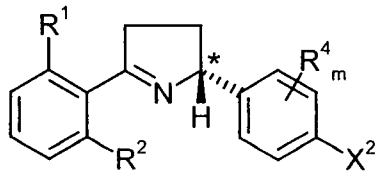
W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

M für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(ii) Verbindungen der Formel (I-b)



(I-b)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

X^2 für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

mit Aromaten der Formel (III)

(III)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei

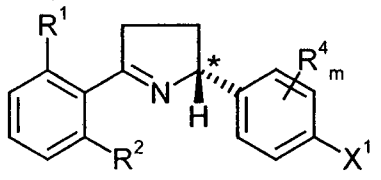
W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, und

T für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(iii) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4, X^1 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

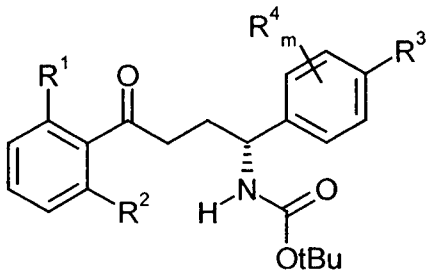
in welcher

A und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Katalysators, in Gegenwart von 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan oder von 5,5,5',5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 4,4,4',4',6,6'-Hexamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 2,2'-Bi-1,3,2-benzodioxaborol und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in einer Tandem-Reaktion umsetzt,

oder

C) optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)



(IV)

in welcher R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

durch Behandlung mit eine Lewissäure bzw. Protonsäure entschützt und das *in situ* entstandene Amin in Gegenwart einer Säure cyclisieren lässt.

Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sehr gute insektizide Eigenschaften besitzen und sich sowohl im Pflanzenschutz als auch im Materialschutz zur Bekämpfung unerwünschter Schädlinge, wie Insekten, verwenden lassen.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eine wesentlich bessere insektizide Wirksamkeit als die entsprechenden Racemate, die auch als hoch wirksame Verbindungen mit insektiziden Eigenschaften bekannt sind, und als die (S)-konfigurierten Analoga.

Überraschenderweise liefert das in Verfahren (A) eingesetzte, aus einer Vielzahl getesteter, kommerziell erhältlicher fester Phasen ausgewählte Säulenmaterial zur Trennung der racemischen Verbindungen der Formel (I-rac) als einziges die entsprechenden Enantiomere in hoher Reinheit und mit hoher Ausbeute.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugte Substituenten bzw. Bereiche der in den oben und nachstehend erwähnten Formeln aufgeführten Reste werden im folgenden erläutert.

m steht bevorzugt für 0, 1, 2 oder 3.

R^1 steht bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom oder Methyl.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom.

R^3 steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_2-C_6-Halogenalkenyl, C_1-C_6-Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bis(C_4-C_8-alkoxy)boran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

R^4 steht bevorzugt für Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$.

W^1 steht bevorzugt für Cyano, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Halogenalkyl, C_1-C_6-Halogenalkoxy, C_2-C_6-Halogenalkenyloxy, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyl, Tri(C_1-C_4-alkyl)silyloxy, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$.

o steht bevorzugt für 0, 1 oder 2.

R^6 steht bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Halogenalkyl.

R^7 und R^8 stehen unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Halogenalkyl oder gemeinsam für C_2-C_6-Alkylen oder C_1-C_4-Alkoxy-C_1-C_4-alkylen (z.B. Morpholin).

m steht besonders bevorzugt für 0, 1, oder 2.

R^1 steht besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Methyl.

R^2 steht besonders bevorzugt Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

R^3 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Alkoxy; für jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_2-C_6-Alkenyl; für $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

R^4 steht besonders bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy oder für $-S(O)_oR^6$.

W^1 steht besonders bevorzugt für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_2-C_6-Alkenyloxy, für C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, $-OSi(Me_2)t$-Bu, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$.

o steht besonders bevorzugt für 0, 1, oder 2.

R^6 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder für durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl.

R^7 und R^8 stehen unabhängig voneinander besonders bevorzugt für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_6-Alkyl, oder gemeinsam für C_4-C_5-Alkylen.

m steht ganz besonders bevorzugt für 0, 1 oder 2.

R^1 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor oder Methyl.

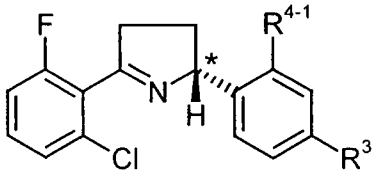
R^2 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

R^3 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, 2-Propenyl, Butenyl, Propargyl, Butinyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $-B(OH)_2$ oder für jeweils durch Fluor oder Chlor substituiertes C_1-C_4-Alkyl oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

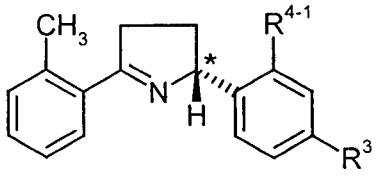
R^4 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder $-SO_2CF_3$.

W^1 steht ganz besonders bevorzugt für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF{=}CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ oder $-CO_2Et$.

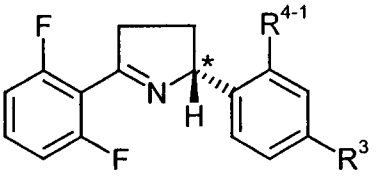
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) und (I-g)



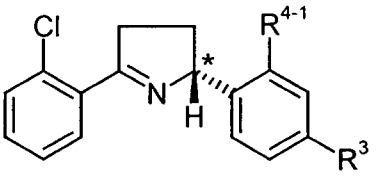
(I-c)



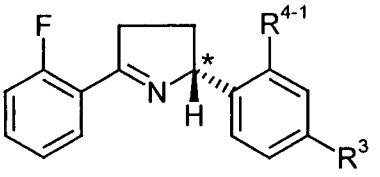
(I-d)



(I-e)



(I-f)



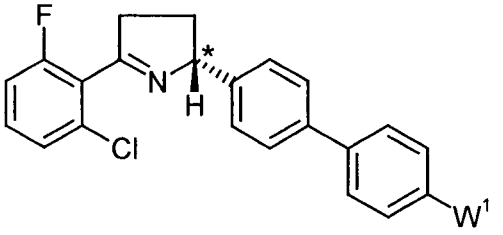
(I-g)

in welchen jeweils

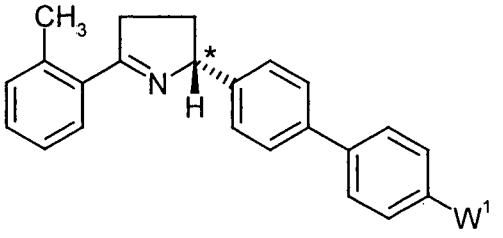
R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

R^{4-1} für Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy steht.

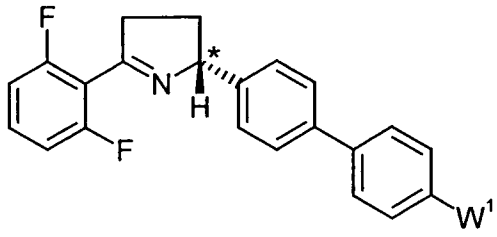
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) und (I-l)



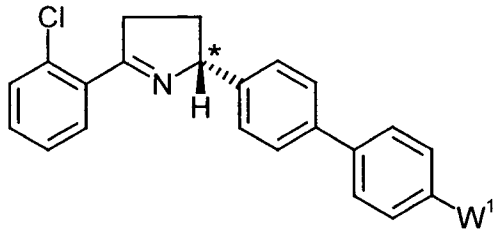
(I-h)



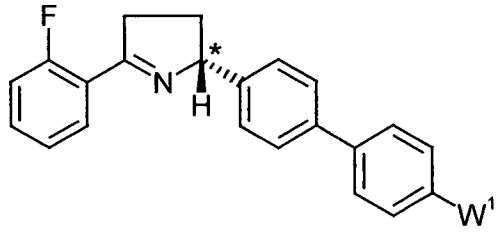
(I-i)



(I-j)



(I-k)



(I-l)

in welchen jeweils

W^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat.

In den oben genannten Definitionen stehen Oxyalkylen bzw. Thioalkylen für -O-Alkyl- bzw. -S-Alkyl- und Alkylenoxy bzw. Alkylenthio für -Alkyl-O- bzw. -Alkyl-S-, Oxyalkylenoxy steht für -O-Alkyl-O.

Bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, welche die unter bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt genannten Substituenten tragen.

Gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Alkyl oder Alkenyl können, auch in Verbindung mit Heteroatomen, wie z.B. in Alkoxy, soweit möglich, jeweils geradkettig oder verzweigt sein.

Gegebenenfalls substituierte Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein, wobei bei Mehrfachsubstitutionen die Substituenten gleich oder verschieden sein können. Mehrere Reste mit denselben Indizes wie beispielsweise m Reste R^4 für $m > 1$, können gleich oder verschieden sein.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restedefinitionen bzw. Erläuterungen können jedoch auch untereinander, also zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Erläuterung der Verfahren und Zwischenprodukte:

Verfahren A

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A als Ausgangsstoffe benötigten racemischen Verbindungen sind durch die Formel (I-rac) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1, R^2, R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

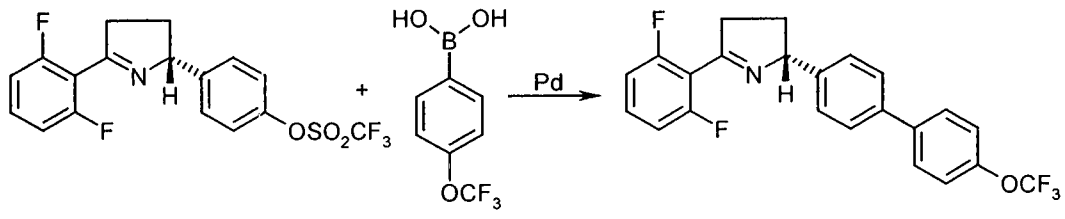
Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A eingesetzten racemischen Verbindungen der Formel (I-rac) sind bekannt und lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438).

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A arbeitet man nach Methoden der präparativen Chromatographie, vorzugsweise nach der Methode der High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Dabei wird eine chirale stationäre Kieselgelphase verwendet. Als besonders geeignet für die Trennung der Verbindungen der Formel (I-rac) in die beiden Enantiomere hat sich ein mit Tris(3,5-

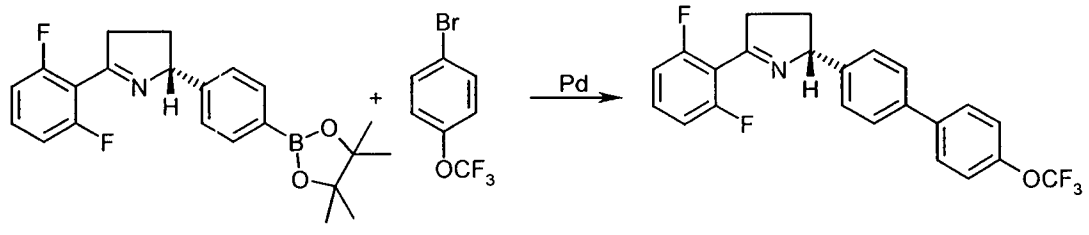
dimethylphenylcarbamat)-cellulose modifiziertes Kieselgel erwiesen. Dieses Trennmaterial ist kommerziell erhältlich.

Verfahren B

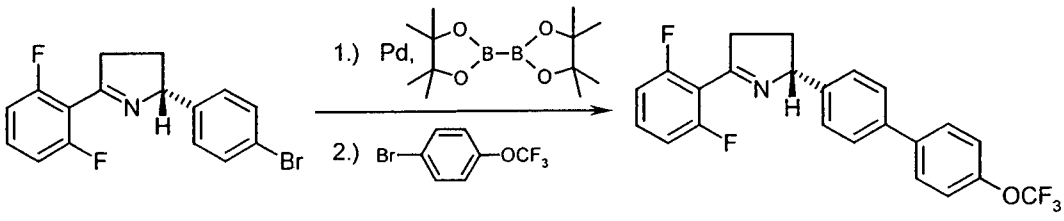
Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-(4-trifluormethylsulfonyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure und einen Palladiumkatalysator als Ausgangsstoffe so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (i) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxy-bromphenyl und einen Palladiumkatalysator so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (ii) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Verwendet man (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-(4-brom-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol, 4-Trifluormethoxy-bromphenyl, einen Palladiumkatalysator und 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan als Ausgangsstoffe so kann das erfindungsgemäße Verfahren B (iii) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen sind durch die Formeln (I-a) und (I-b) allgemein definiert. In diesen Formeln stehen R^1, R^2, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

X^1 steht bevorzugt für Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ oder $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

X^1 steht besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

X^1 steht ganz besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

X^2 steht bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl.

X^2 steht besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl oder 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl.

X^2 steht ganz besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl oder (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl.

Dabei haben die Reste R^6, R^7 und R^8 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der

Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive cyclische Imine der Formeln (I-a) und (I-b) sind neu und werden analog zu den Verfahren A oder C hergestellt.

Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) als Ausgangsstoffe benötigten metallorganischen Verbindungen sind durch die Formel (II) allgemein definiert.

A steht bevorzugt für unsubstituiertes oder einfach bis vierfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

A steht besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach bis zweifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

A steht ganz besonders bevorzugt für einfach bis zweifach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl.

Dabei steht W^1 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

M steht bevorzugt für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl.

M steht besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$ oder $Sn(^nBu)_3$.

M steht ganz besonders bevorzugt für $-B(OH)_2$.

Metallorganische Verbindungen der Formel (II) sind zum Teil bekannt. Zum Beispiel können Boronsäuren [z.B. wenn M = $-B(OH)_2$] aber auch ausgehend von (Brom)-Aromaten durch Lithiierung bzw. Br-Li (Mg)-austausch und anschließende Umsetzung mit tris-Alkoxyborverbindungen hergestellt werden (vgl. z.B. Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8237-8240).

Die bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren B (ii) und B (iii) als Ausgangsstoffe benötigten Aromaten sind durch die Formel (III) allgemein definiert. Dabei steht A bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Reste, die bereits bei der Beschreibung der Verbindungen der Formel (II) als bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt genannt wurden.

T steht bevorzugt für Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ oder $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

T steht besonders bevorzugt für Cl, Br oder $-OSO_2CF_3$.

T steht ganz besonders bevorzugt für Br oder $-OSO_2CF_3$.

Aromaten der Formel (III) sind allgemein bekannt bzw. kommerziell erhältlich.

Das erfindungsgemäße Verfahren B (iii) kann in zwei Varianten durchgeführt werden. Es kann entweder eine Verbindung der Formel (I-a) oder eine Verbindung der Formel (III) vorgelegt werden. Verfahren B (iii) ist als Tandem-Reaktion der Verfahren B (i) und B (ii) anzusehen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) setzt man im allgemeinen einen Palladium-Katalysator ein, der wiederum mit oder ohne Zusatz von weiteren Liganden verwendet werden kann. Vorzugsweise verwendet man als Katalysator $PdCl_2$(dppf) [dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene], $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$ [dba = Dibenzylidenaceton] oder $Pd(OAc)_2$,

besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, oder $Pd(OAc)_2$, ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$ oder $Pd(PPh_3)_4$.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) werden insbesondere ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd(OAc)_2$ eingesetzt.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (ii) wird insbesondere ganz besonders bevorzugt $Pd_2(dba)_3$ eingesetzt.

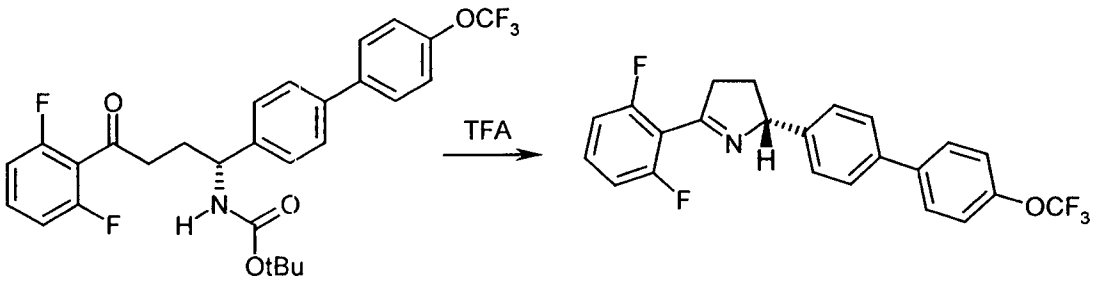
Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (iii) werden insbesondere ganz besonders bevorzugt $PdCl_2(dppf)$ im ersten Schritt, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd(OAc)_2$ im zweiten Schritt der Tandem-Reaktion eingesetzt.

Als Liganden kommen Triarylphosphine, Trialkylphosphine oder Arsine in Frage. Vorzugsweise verwendet man dppf, PPh_3, $P(t\text{-}Bu)_3$, Pcy_3 oder $AsPh_3$, besonders bevorzugt dppf.

Verbindungen der Formel (I) können ausgehend von Verbindungen der Formel (I-b) [X^2 = (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl] auch analog bekannten Methoden (J. Org. Chem. 1995, **60**, 7508; Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 3841) hergestellt werden.

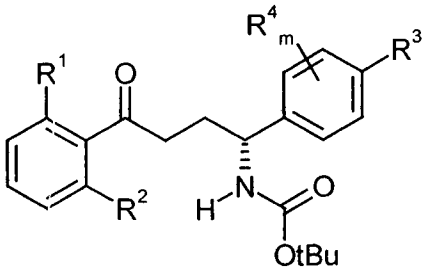
Verfahren C

Verwendet man tert-Butyl-(1R)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxo-1-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butylcarbamat und Trifluoressigsäure als Ausgangsstoffe, so kann der Verlauf des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens C als Ausgangsstoffe benötigten Aminoketone sind durch die Formel (IV) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1, R^2, R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)

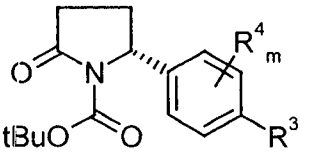


(IV)

in welcher R^1, R^2, R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sind neu. Sie lassen sich herstellen, indem man

α) optisch aktive N-Boc-Lactame der Formel (V)

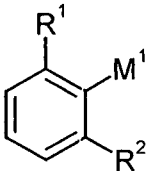


(V)

in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit metallierten Aromaten der Formel (VI)



(VI)

worin

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

M^1 für Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen –70°C und +70°C umsetzt.

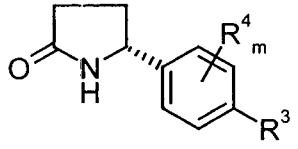
Die bei der Durchführung des Verfahrens α als Ausgangsstoffe benötigten metallierten Aromaten sind durch die Formel (VI) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^1 und R^2 bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden. M^1 steht bevorzugt für Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl, besonders bevorzugt für Li, MgCl, MgBr, MgI, ganz besonders bevorzugt für Li, MgCl, MgBr.

Metallierte Aromaten der Formel (VI) sind zum Teil bekannt oder können nach bekannten Methoden, wie z.B. Lithiierung oder Grignard-Reaktion, aus den entsprechenden Aromaten oder Halogenaromaten hergestellt werden.

Die bei der Durchführung des Verfahrens α als Ausgangsstoffe benötigten N-Boc-Lactame sind durch die Formel (V) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

N-Boc-Lactame der Formel (V) sind neu. Sie lassen sich beispielsweise herstellen, indem man

β) optisch aktive Lactame der Formel (VII)



(VII)

in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

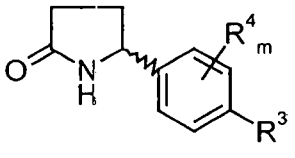
nach üblichen Methoden z.B. mit Di-*tert.*-butyl-dicarbonat in Anwesenheit einer Base umsetzt (vgl. M.M. Hansen und J.R. Riggs, Tetrahedron Lett., **1998**, *39*, 2705-2706).

Die bei der Durchführung des Verfahrens β als Ausgangsstoffe benötigten Lactame sind durch die Formel (VII) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der

erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Optisch aktive Lactame der Formel (VII) sind neu. Sie lassen sich herstellen, indem man

γ) racemische Lactame der Formel (VII-rac)



(VII-rac)

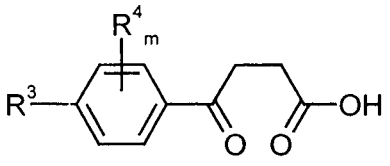
in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

an einer chiralen stationären Kieselgelphase chromatographiert und das Eluat unter vermindertem Druck einengt,

oder

δ) γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII)



(VIII)

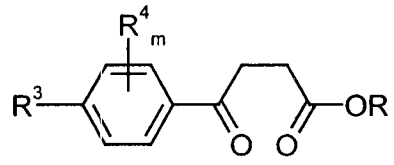
in welcher

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer mehrstufigen Synthese umsetzt,

oder

ε) γ-Ketocarbonsäureester der Formel (VIII-a)



(VIII-a)

in welcher

R für Alkyl steht und

R^3, R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer mehrstufigen Synthese umsetzt.

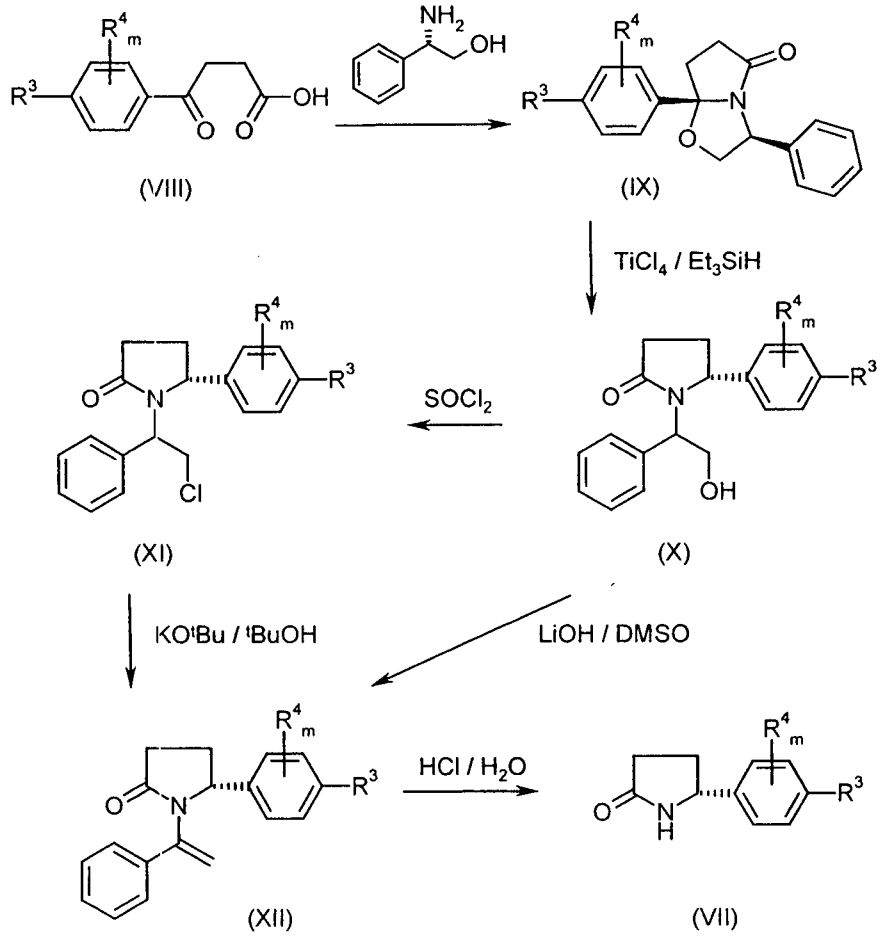
Die bei der Durchführung des Verfahrens γ als Ausgangsstoffe benötigten racemischen Lactame sind durch die Formel (VII-rac) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Racemische Lactame der Formel (VII-rac) sind bekannt und lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (WO 99/59968, WO 99/59967 und WO 98/22438).

Bei der Durchführung des Verfahrens γ arbeitet man nach Methoden der präparativen Chromatographie, vorzugsweise nach der Methode der High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Dabei wird eine chirale stationäre Kieselgelphase verwendet. Als besonders geeignet für die Trennung der Verbindungen der Formel (VII-rac) hat sich ein Kieselgel-Derivat (z.B. Mercaptopropyl-Kieselgel), das mit N-Methacryloyl-L-leucin-D-menthylamid modifiziert ist, erwiesen. Dieses Trennmaterial ist bekannt (vgl. EP-A 0 379 917).

Überraschenderweise lassen sich die racemischen Lactame der Formel (VII-rac) an relativ kleinen Säulen [450 mm × 75 mm, (I.D.)] in kurzer Zeit (Gradienten kürzer als 20 min) durch wiederholte Chromatographie im kg-Maßstab trennen, wodurch dieses Verfahren auch großtechnisch eingesetzt werden kann. Gegenüber kommerziell erhältlichen stationären Chiralphasen zeigt das eingesetzte Material deutlich höhere Enantioselektivitätswerte α (α = 16 gegenüber α = 3 bis 4; je größer der α-Wert, desto besser werden die Enantiomeren voneinander getrennt).

Das erfindungsgemäße mehrstufige Verfahren δ lässt sich durch folgendes Formelschema darstellen.



γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) werden mit 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol zu bicyclischen Lactamen der Formel (IX), die man überwiegend als ein Diastereomer erhält, kondensiert.

Reduktive Spaltung von bicyclischen Lactamen der Formel (IX) unter Verwendung einer Lewis Säure (z.B. $TiCl_4$) und eines Reduktionsmittels (z.B. Et_3SiH) liefert N-geschützte γ–Lactame der Formel (X) (vgl. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 1656).

Die Hydroxygruppe in γ–Lactamen der Formel (X) lässt sich durch Behandlung mit einem Chlorierungsmittel (z.B. Thionylchlorid) in eine Abgangsgruppe umwandeln (i.B. ein Chloratom, vgl. Tetrahedron Asymmetry **1996**, *7*, 1835), wodurch man Chloride der Formel (XI) erhält.

Dehydrohalogenierung von (XI) durch Behandlung mit eine Base (z.B. KO'Bu) liefert N-Vinyllactame der Formel (XII).

γ-Lactame der Formel (X) können z.B. durch Behandlung mit eine Base (z.B. LiOH) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DMSO) bei Temperaturen zwischen 60°C und 140°C auch direkt in die N-Vinyllactame der Formel (XII) überführt werden (vgl. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

Säurevermittelte Hydrolyse von (XII) (z.B. Verwendung von 1 M HCl) liefert γ–Lactame der Formel (VII) (vgl. J. Org. Chem. 1996, **61**, 5813).

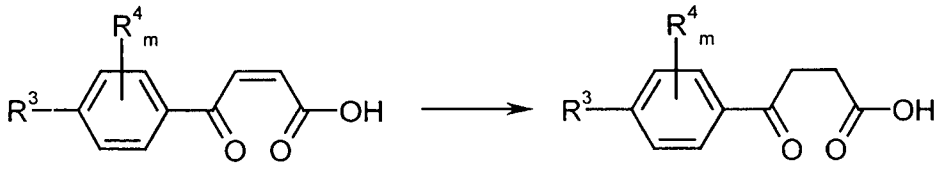
Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens δ als Ausgangsstoffe benötigten γ-Ketocarbonsäuren sind durch die Formel (VIII), die Zwischenprodukte sind durch die Formeln (IX), (X), (XI) und (XII) allgemein definiert. In diesen Formeln stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

Die γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) sind zum Teil bekannt. Sie lassen sich nach teilweise bekannten Methoden herstellen. Man erhält γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) z.B. durch Umsetzung von entsprechenden Aromaten mit Bernsteinsäureanhydrid bzw. Bernsteinsäuremonoestersäurechlorid in Gegenwart einer Lewis-

Säure (z.B. Aluminiumchlorid) und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. 1,2-Dichlorethan) (vgl. z.B. Org. Prep. Proced. Int. **1995**, *27*, 550-552).

Für Aromaten, die eine Friedel-Crafts-Acylierung nicht zulassen, kann man als Alternative ein entsprechendes organometallisches Derivat wie beispielsweise ein Grignard-Reagenz einsetzten (vgl. Syn. Commun. **1996**, *26*, 3897).

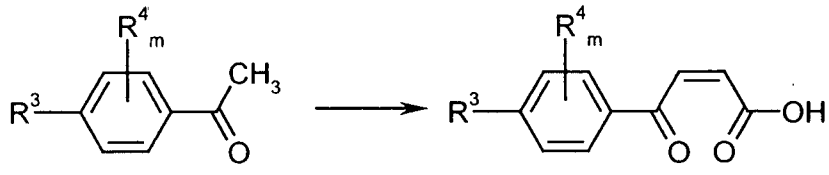
γ-Ketocarbonsäuren der Formel (VIII) lassen sich auch herstellen, indem man α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen der Formel (XIII) z.B. durch Verwendung von Zn-Staub in Eisessig gemäß dem folgenden Reaktionsschema reduziert (vgl. Chem. Pharm. Bull. **1988**, *36*, 2050).



(XIII) (VIII)

Die Carbonyl-Verbindungen sind durch die Formel (XIII) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden.

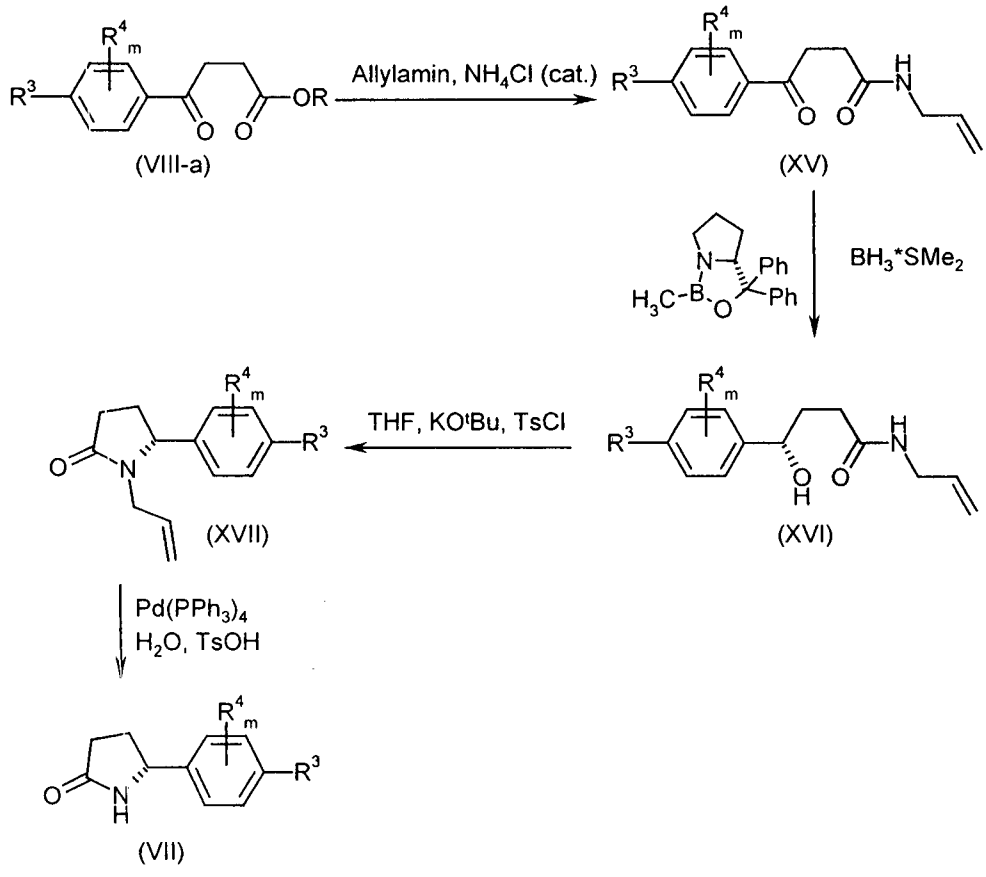
α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen der Formel (XIII) sind teilweise bekannt und/oder lassen sich z.B. durch Kondensation von Acetophenonen der Formel (XIV) mit Glyoxalsäure in Gegenwart einer Base (z.B. NaOH) und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. Wasser, EtOH) gemäß dem folgenden Reaktionsschema herstellen (vgl. z.B. J. Med. Chem. **1996**, *39*, 4396).



(XIV) (XIII)

Die Acetophenone sind durch die Formel (XIV) allgemein definiert. In dieser Formel stehen R^3, R^4 und m bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt für diejenigen Bedeutungen, die bereits in Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) für diese Reste als bevorzugt, besonders bevorzugt etc. genannt wurden. Acetophenone der Formel (XIV) sind bekannt.

Das mehrstufige Verfahren ε lässt sich durch folgendes Formelschema darstellen.



(VIII-a) (XV) (XVI) (XVII) (VII)

Die Umsetzung eines γ-Ketocarbonsäureesters der Formel (VIII-a) mit Allylamin in Gegenwart von Ammoniumchlorid führt zu Allylamiden der Formel (XV) (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Band VIII, Kapitel 6, S. 653 ff).

Die Ketofunktionalität in Verbindungen der Formel (XV) kann nach dem *Corey, Bakshi & Shibata*-Protokoll (*CBS*-Reduktion) in Anwesenheit eines Katalysators (z.B. (3aR)-1-Methyl-3,3,6-triphenyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, käuflich) enantioselektiv reduziert werden (vgl. Angew. Chem. 1998, **110**, 2093 und hierin zitierte Referenzen).

Die anschließende Cyclisierung von Verbindungen der Formel (XVI) zu N-Allyl-Lactamen der Formel (XVII) gelingt durch eine doppelte Deprotonierung mit KOtBu und Umsetzung mit Tosylchlorid (vgl. Synth. Commun., 1988, **18**, 1159) ohne erkennbaren Verlust an stereochemischer Information. Überraschenderweise kann im Gegensatz zur Literaturangabe auf die Verwendung von kanzerogenem Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) als Kosolvenz verzichtet werden.

Die Abspaltung der Allylschutzgruppe erfolgt in einer wässrigen THF-Lösung in Gegenwart von Toluolsulfonsäure unter Zusatz von 10 mol % $Pd(Ph_3P)_4$ (vgl. Heterocycles 1997, **44**, 213 und hierin zitierte Referenzen), worauf man die Lactame der Formel (VII) erhält. Eine Anreicherung des gewünschten Enantiomers kann durch Umkristallisation aus Petrolether (40/60) / Toluol erfolgen.

Als Säurebindemittel kommen bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrens (B) jeweils alle für derartige Reaktionen üblichen anorganischen und organischen Basen in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Erdalkali- oder Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumhydroxid, oder auch Ammoniumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Alkali- oder Erdalkalimetallacetate wie Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Alkalimetallfluoride, sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen

(DBU). Es ist jedoch auch möglich, ohne zusätzliches Säurebindemittel zu arbeiten, oder die Aminkomponente in einem Überschuss einzusetzen, so dass sie gleichzeitig als Säurebindemittel fungiert. Besonders bevorzugt verwendet man Bariumhydroxid, Trikaliumphosphat, Caesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumacetat, Triethylamin, KOtBu, Caesiumfluorid oder Kaliumfluorid.

Als Verdünnungsmittel kommen bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren (B) und (C) jeweils alle üblichen inerten, organischen Solventien in Frage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls halogenierte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethan; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-t-butylether, Methyl-t-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, n- oder i-Butyronitril oder Benzonitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester, Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid oder Sulfone, wie Sulfolan.

Als Eluenten kommen bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahren (A) jeweils alle üblichen inerten, organischen Solventien sowie Gemische von diesen in Frage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls halogenierte aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan; Dichlormethan, Chloroform; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol; Nitrile, wie Acetonitril; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester. Besonders bevorzugt verwendet man aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan oder Heptan, und Alkohole, wie Methanol oder Propanol, ganz besonders bevorzugt n-Heptan und Isopropanol bzw. Gemische von diesen.

Als Verdünnungsmittel verwendet man bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) besonders bevorzugt Aceton, Dimethoxyethan, Dioxan, THF, DMF, Dimethylacetamid, DMSO, Ethanol, Toluol oder gegebenenfalls Gemische dieser genannten Verdünnungsmittel mit Wasser.

Als Verdünnungsmittel verwendet man bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) besonders bevorzugt Methylenchlorid, Chloroform, Toluol, Methanol oder Ethanol.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) kommen jeweils alle üblichen Lewissäuren bzw. Protonsäuren in Frage. Methoden zur Boc-Abspaltung sind allgemein bekannt (vgl. z.B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. 3, New York, Wiley & Sons, 1999, S. 520-525). Bevorzugt setzt man Trifluoressigsäure, HCl oder HBr zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe ein.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (A) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 10°C und 60°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 40°C, besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (B) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 140°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 120°C, besonders bevorzugt zwischen 20°C und 120°C.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (C) jeweils in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen –20°C und +120°C, vorzugsweise zwischen –10°C und 60°C.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens A wird im allgemeinen eine ca. 1%ige Lösung der racemischen Verbindung (I-rac) für die chromatographische Trennung eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, andere Konzentrationen zu verwenden. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Eluat weitgehend einengt, feste Bestandteile abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan trocknet. Der Rückstand wird gegebenenfalls chromatographisch von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit. Dabei werden als Eluenten Gemische aus n-Hexan bzw. Cyclohexan und Essigsäureethylester verwendet, deren Zusammensetzung der jeweils zu reinigenden Verbindung angepasst werden müssen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (i) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-a) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss an metallorganischer Verbindung der Formel (II) ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester aufnimmt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (ii) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-b) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss an Aromat der Formel (III) ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester aufnimmt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens B (iii) setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (I-a) im allgemeinen 1 Mol oder einen leichten Überschuss einer Diborverbindung und 1 Mol oder einen leichten Überschuss an (Hetero)aromat der Formel (III) ein, sowie 3 % eines Palladiumkatalysators. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Es kann wahlweise die Verbindung der Formel (I-a) oder die Verbindung der Formel (III) zuerst vorgelegt werden. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens C setzt man auf 1 Mol an Verbindung der Formel (IV) im allgemeinen 100 Mol einer Protonsäure ein. Es ist jedoch auch möglich, die Reaktionskomponenten in anderen Verhältnissen einzusetzen. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, dass man das Reaktionsgemisch einengt, in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt, mit Natriumhydroxid auf pH 12 einstellt und die organische Phase mit Wasser wäscht, über Natriumsulfat trocknet, filtriert und einengt. Der Rückstand wird gegebenenfalls nach üblichen Methoden, wie Chromatographie oder Umkristallisation, von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich bei guter Pflanzenverträglichkeit und günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen, insbesondere Insekten, Spinnentieren und Nematoden, die in der Landwirtschaft, in Forsten, im Vorrats- und Materialschutz sowie auf dem Hygienesektor vorkommen. Sie können vorzugsweise als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden. Sie sind gegen

normal sensible und resistente Arten sowie gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien wirksam. Zu den oben erwähnten Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Isopoda z.B. Oniscus asellus, Armadillidium vulgare, Porcellio scaber.

Aus der Ordnung der Diplopoda z.B. Blaniulus guttulatus.

Aus der Ordnung der Chilopoda z.B. Geophilus carpophagus, Scutigera spp.

Aus der Ordnung der Symphyla z.B. Scutigerella immaculata.

Aus der Ordnung der Thysanura z.B. Lepisma saccharina.

Aus der Ordnung der Collembola z.B. Onychiurus armatus.

Aus der Ordnung der Orthoptera z.B. Acheta domesticus, Gryllotalpa spp., Locusta migratoria migratorioides, Melanoplus spp., Schistocerca gregaria.

Aus der Ordnung der Blattaria z.B. Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae, Blattella germanica.

Aus der Ordnung der Dermaptera z.B. Forficula auricularia.

Aus der Ordnung der Isoptera z.B. Reticulitermes spp..

Aus der Ordnung der Phthiraptera z.B. Pediculus humanus corporis, Haematopinus spp., Linognathus spp., Trichodectes spp., Damalinia spp..

Aus der Ordnung der Thysanoptera z.B. Hercinothrips femoralis, Thrips tabaci, Thrips palmi, Frankliniella accidentalis.

Aus der Ordnung der Heteroptera z.B. Eurygaster spp., Dysdercus intermedius, Piesma quadrata, Cimex lectularius, Rhodnius prolixus, Triatoma spp.

Aus der Ordnung der Homoptera z.B. Aleurodes brassicae, Bemisia tabaci, Trialeurodes vaporariorum, Aphis gossypii, Brevicoryne brassicae, Cryptomyzus ribis, Aphis fabae, Aphis pomi, Eriosoma lanigerum, Hyalopterus arundinis, Phylloxera vastatrix, Pemphigus spp., Macrosiphum avenae, Myzus spp., Phorodon humuli, Rhopalosiphum padi, Empoasca spp., Euscelis bilobatus, Nephotettix cincticeps, Lecanium corni, Saissetia oleae, Laodelphax striatellus, Nilaparvata lugens, Aonidiella aurantii, Aspidiotus hederae, Pseudococcus spp., Psylla spp.

Aus der Ordnung der Lepidoptera z.B. Pectinophora gossypiella, Bupalus piniarius, Cheimatobia brumata, Lithocolletis blancardella, Hyponomeuta padella, Plutella xylostella, Malacosoma neustria, Euproctis chrysorrhoea, Lymantria spp.,

Bucculatrix thurberiella, Phyllocnistis citrella, Agrotis spp., Euxoa spp., Feltia spp., Earias insulana, Heliothis spp., Mamestra brassicae, Panolis flammea, Spodoptera spp., Trichoplusia ni, Carpocapsa pomonella, Pieris spp., Chilo spp., Pyrausta nubilalis, Ephestia kuehniella, Galleria mellonella, Tineola bisselliella, Tinea pellionella, Hofmannophila pseudospretella, Cacoecia podana, Capua reticulana, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Homona magnanima, Tortrix viridana, Cnaphalocerus spp., Oulema oryzae.

Aus der Ordnung der Coleoptera z.B. Anobium punctatum, Rhizopertha dominica, Bruchidius obtectus, Acanthoscelides obtectus, Hylotrupes bajulus, Agelastica alni, Leptinotarsa decemlineata, Phaedon cochleariae, Diabrotica spp., Psylliodes chrysocephala, Epilachna varivestis, Atomaria spp., Oryzaephilus surinamensis, Anthonomus spp., Sitophilus spp., Otiorrhynchus sulcatus, Cosmopolites sordidus, Ceuthorrhynchus assimilis, Hypera postica, Dermestes spp., Trogoderma spp., Anthrenus spp., Attagenus spp., Lyctus spp., Meligethes aeneus, Ptinus spp., Niptus hololeucus, Gibbium psylloides, Tribolium spp., Tenebrio molitor, Agriotes spp., Conoderus spp., Melolontha melolontha, Amphimallon solstitialis, Costelytra zealandica, Lissorhoptrus oryzophilus.

Aus der Ordnung der Hymenoptera z.B. Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp.

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Drosophila melanogaster, Musca spp., Fannia spp., Calliphora erythrocephala, Lucilia spp., Chrysomyia spp., Cuterebra spp., Gastrophilus spp., Hyppobosca spp., Stomoxys spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Tabanus spp., Tannia spp., Bibio hortulanus, Oscinella frit, Phorbia spp., Pegomyia hyoscyami, Ceratitis capitata, Dacus oleae, Tipula paludosa, Hylemyia spp., Liriomyza spp..

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus spp..

Aus der Klasse der Arachnida z.B. Scorpio maurus, Latrodectus mactans, Acarus siro, Argas spp., Ornithodoros spp., Dermanyssus gallinae, Eriophyes ribis, Phyllocoptruta oleivora, Boophilus spp., Rhipicephalus spp., Amblyomma spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Sarcoptes spp.,

Tarsonemus spp., Bryobia praetiosa, Panonychus spp., Tetranychus spp., Hemitarsonemus spp., Brevipalpus spp..

Zu den pflanzenparasitären Nematoden gehören z.B. Pratylenchus spp., Radopholus similis, Ditylenchus dipsaci, Tylenchulus semipenetrans, Heterodera spp., Globodera spp., Meloidogyne spp., Aphelenchoides spp., Longidorus spp., Xiphinema spp., Trichodorus spp., Bursaphelenchus spp..

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich insbesondere durch eine hervorragende Wirkung gegen Raupen, Käferlarven, Spinnmilben, Blattläuse und Minierfliegen aus.

Die erfindunsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls in bestimmten Konzentrationen bzw. Aufwandmengen auch als Herbizide und Mikrobizide, beispielsweise als Fungizide, Antimykotika und Bakterizide verwendet werden. Sie lassen sich gegebenenfalls auch als Zwischen- oder Vorprodukte für die Synthese weiterer Wirkstoffe einsetzen.

Erfindungsgemäß können alle Pflanzen und Pflanzenteile behandelt werden. Unter Pflanzen werden hierbei alle Pflanzen und Pflanzenpopulationen verstanden, wie erwünschte und unerwünschte Wildpflanzen oder Kulturpflanzen (einschließlich natürlich vorkommender Kulturpflanzen). Kulturpflanzen können Pflanzen sein, die durch konventionelle Züchtungs- und Optimierungsmethoden oder durch biotechnologische und gentechnologische Methoden oder Kombinationen dieser Methoden erhalten werden können, einschließlich der transgenen Pflanzen und einschließlich der durch Sortenschutzrechte schützbaren oder nicht schützbaren Pflanzensorten. Unter Pflanzenteilen sollen alle oberirdischen und unterirdischen Teile und Organe der Pflanzen, wie Sproß, Blatt, Blüte und Wurzel verstanden werden, wobei beispielhaft Blätter, Nadeln, Stengel, Stämme, Blüten, Fruchtkörper, Früchte und Samen sowie Wurzeln, Knollen und Rhizome aufgeführt werden. Zu den Pflanzenteilen gehört auch Erntegut sowie vegetatives und generatives

Vermehrungsmaterial, beispielsweise Stecklinge, Knollen, Rhizome, Ableger und Samen.

Die erfindungsgemäße Behandlung der Pflanzen und Pflanzenteile mit den Wirkstoffen erfolgt direkt oder durch Einwirkung auf deren Umgebung, Lebensraum oder Lagerraum nach den üblichen Behandlungsmethoden, z.B. durch Tauchen, Sprühen, Verdampfen, Vernebeln, Streuen, Aufstreichen und bei Vermehrungsmaterial, insbesondere bei Samen, weiterhin durch ein- oder mehrschichtiges Umhüllen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Spritzpulver, Suspensionen, Pulver, Stäubemittel, Pasten, lösliche Pulver, Granulate, Suspensions-Emulsions-Konzentrate, Wirkstoff-imprägnierte Natur- und synthetische Stoffe sowie Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen.

Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaumerzeugenden Mitteln.

Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z.B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol, Toluol, oder Alkylnaphthaline, chlorierte Aromaten und chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole, Chlorethylene oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z.B. Erdölfraktionen, mineralische und pflanzliche Öle, Alkohole, wie Butanol oder Glykol sowie deren Ether und Ester, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon,

stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, sowie Wasser.

Als feste Trägerstoffe kommen in Frage:
z.B. Ammoniumsalze und natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate, als feste Trägerstoffe für Granulate kommen in Frage: z.B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnußschalen, Maiskolben und Tabakstengeln;

als Emulgier- und/oder schaumerzeugende Mittel kommen in Frage: z.B. nichtionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, z.B. Alkylaryl-polyglykolether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Einweißhydrolysate;

als Dispergiermittel kommen in Frage: z.B. Lignin-Sulfitablaugen und Methylcellulose.

Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische pulvrige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, sowie natürliche Phospholipide, wie Kephaline und Lecithine und synthetische Phospholipide. Weitere Additive können mineralische und vegetabile Öle sein.

Es können Farbstoffe wie anorganische Pigmente, z.B. Eisenoxid, Titanoxid, Ferrocyanblau und organische Farbstoffe, wie Alizarin-, Azo- und Metallphthalocyaninfarbstoffe und Spurennährstoffe wie Salze von Eisen, Mangan, Bor, Kupfer, Kobalt, Molybdän und Zink verwendet werden.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 %.

Der erfindungsgemäße Wirkstoff kann in seinen handelsüblichen Formulierungen sowie in den aus diesen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen in Mischung mit anderen Wirkstoffen, wie Insektiziden, Lockstoffen, Sterilantien, Bakteriziden, Akariziden, Nematiziden, Fungiziden, wachstumsregulierenden Stoffen oder Herbiziden vorliegen. Zu den Insektiziden zählen beispielsweise Phosphorsäureester, Carbamate, Carbonsäureester, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Phenylharnstoffe, durch Mikroorganismen hergestellte Stoffe u.a.

Besonders günstige Mischpartner sind z.B. die folgenden:

Fungizide:

Aldimorph, Ampropylfos, Ampropylfos-Kalium, Andoprim, Anilazin, Azaconazol, Azoxystrobin,

Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Benzamacril, Benzamacryl-isobutyl, Bialaphos, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazol, Bupirimat, Buthiobat,

Calciumpolysulfid, Capsimycin, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Carvon, Chinomethionat (Quinomethionat), Chlobenthiazon, Chlorfenazol, Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Clozylacon, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazol, Cyprodinil, Cyprofuram,

Debacarb, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithione, Ditalimfos, Dithianon, Dodemorph, Dodine, Drazoxolon,

Ediphenphos, Epoxiconazol, Etaconazol, Ethirimol, Etridiazol,

Famoxadon, Fenapanil, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzon, Fluazinam, Flumetover, Fluoromid, Fluquinconazol, Flurprimidol, Flusilazol, Flusulfamid, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Alminium, Fosetyl-Natrium,

Fthalid, Fuberidazol, Furalaxyl, Furametpyr, Furcarbonil, Furconazol, Furconazol-cis, Furmecyclox, Guazatin, Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol,

Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iminoctadinealbesilat, Iminoctadinetriacetat, Iodocarb, Ipconazol, Iprobenfos (IBP), Iprodione, Irumamycin, Isoprothiolan, Isovaledione,

Kasugamycin, Kresoxim-methyl, Kupfer-Zubereitungen, wie: Kupferhydroxid, Kupfernaphthenat, Kupferoxychlorid, Kupfersulfat, Kupferoxid, Oxin-Kupfer und Bordeaux-Mischung,

Mancopper, Mancozeb, Maneb, Meferimzone, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metomeclam, Metsulfovax, Mildiomycin, Myclobutanil, Myclozolin,

Nickel-dimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol,

Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxolinicacid, Oxycarboxim, Oxyfenthiin,

Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Polyoxorim, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propanosine-Natrium, Propiconazol, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Pyroxyfur,

Quinconazol, Quintozen (PCNB),

Schwefel und Schwefel-Zubereitungen,

Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetcyclacis, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thifluzamide, Thiophanate-methyl, Thiram, Tioxymid, Tolclofos-methyl, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazbutil, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Triflumizol, Triforin, Triticonazol,

Uniconazol,

Validamycin A, Vinclozolin, Viniconazol,

Zarilamid, Zineb, Ziram sowie

Dagger G, OK-8705, OK-8801,

α-(1,1-Dimethylethyl)-ß-(2-phenoxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,

α-(2,4-Dichlorphenyl)-ß-fluor-b-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,

α-(2,4-Dichlorphenyl)-ß-methoxy-a-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,

α-(5-Methyl-1,3-dioxan-5-yl)-ß-[[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methylen]-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol,

(5RS,6RS)-6-Hydroxy-2,2,7,7-tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-octanon,

(E)-a-(Methoxyimino)-N-methyl-2-phenoxy-phenylacetamid,

{2-Methyl-1-[[[1-(4-methylphenyl)-ethyl]-amino]-carbonyl]-propyl}-carbaminsäure-1-isopropylester

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanon-O-(phenylmethyl)-oxim,

1-(2-Methyl-1-naphthalenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,

1-(3,5-Dichlorphenyl)-3-(2-propenyl)-2,5-pyrrolidindion,

1-[(Diiodmethyl)-sulfonyl]-4-methyl-benzol,

1-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-methyl]-1H-imidazol,

1-[[2-(4-Chlorphenyl)-3-phenyloxiranyl]-methyl]-1H-1,2,4-triazol,

1-[1-[2-[(2,4-Dichlorphenyl)-methoxy]-phenyl]-ethenyl]-1H-imidazol,

1-Methyl-5-nonyl-2-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinol,

2',6'-Dibrom-2-methyl-4'-trifluormethoxy-4'-trifluor-methyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid,

2,2-Dichlor-N-[1-(4-chlorphenyl)-ethyl]-1-ethyl-3-methyl-cyclopropancarboxamid,

2,6-Dichlor-5-(methylthio)-4-pyrimidinyl-thiocyanat,

2,6-Dichlor-N-(4-trifluormethylbenzyl)-benzamid,

2,6-Dichlor-N-[[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methyl]-benzamid,

2-(2,3,3-Triiod-2-propenyl)-2H-tetrazol,

2-[(1-Methylethyl)-sulfonyl]-5-(trichlormethyl)-1,3,4-thiadiazol,

2-[[6-Deoxy-4-O-(4-O-methyl-ß-D-glycopyranosyl)-a-D-glucopyranosyl]-amino]-4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

2-Aminobutan,

2-Brom-2-(brommethyl)-pentandinitril,

2-Chlor-N-(2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-inden-4-yl)-3-pyridincarboxamid,

2-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(isothiocyanatomethyl)-acetamid,

2-Phenylphenol(OPP),

3,4-Dichlor-1-[4-(difluormethoxy)-phenyl]-1H-pyrrol-2,5-dion,

3,5-Dichlor-N-[cyan[(1-methyl-2-propynyl)-oxy]-methyl]-benzamid,

3-(1,1-Dimethylpropyl-1-oxo-1H-inden-2-carbonitril,

3-[2-(4-Chlorphenyl)-5-ethoxy-3-isoxazolidinyl]-pyridin,

4-Chlor-2-cyan-N,N-dimethyl-5-(4-methylphenyl)-1H-imidazol-1-sulfonamid,

4-Methyl-tetrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-on,

8-(1,1-Dimethylethyl)-N-ethyl-N-propyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-methanamin,

8-Hydroxychinolinsulfat,

9H-Xanthen-9-carbonsäure-2-[(phenylamino)-carbonyl]-hydrazid,

bis-(1-Methylethyl)-3-methyl-4-[(3-methylbenzoyl)-oxy]-2,5-thiophendicarboxylat,

cis-1-(4-Chlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-cycloheptanol,

cis-4-[3-[4-(1,1-Dimethylpropyl)-phenyl-2-methylpropyl]-2,6-dimethyl-morpholin-hydrochlorid,

Ethyl-[(4-chlorphenyl)-azo]-cyanoacetat,

Kaliumhydrogencarbonat,

Methantetrathiol-Natriumsalz,

Methyl-1-(2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1H-inden-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxylat,

Methyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(5-isoxazolylcarbonyl)-DL-alaninat,

Methyl-N-(chloracetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)-DL-alaninat,

N-(2,3-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-1-methyl-cyclohexancarboxamid.

N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methoxy-N-(tetrahydro-2-oxo-3-furanyl)-acetamid,

N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-methoxy-N-(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)-acetamid,

N-(2-Chlor-4-nitrophenyl)-4-methyl-3-nitro-benzolsulfonamid,

N-(4-Cyclohexylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinamin,

N-(4-Hexylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinamin,

N-(5-Chlor-2-methylphenyl)-2-methoxy-N-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-acetamid,

N-(6-Methoxy)-3-pyridinyl)-cyclopropancarboxamid,

N-[2,2,2-Trichlor-1-[(chloracetyl)-amino]-ethyl]-benzamid,

N-[3-Chlor-4,5-bis-(2-propinyloxy)-phenyl]-N'-methoxy-methanimidamid,

N-Formyl-N-hydroxy-DL-alanin -Natriumsalz,

O,O-Diethyl-[2-(dipropylamino)-2-oxoethyl]-ethylphosphoramidothioat,

O-Methyl-S-phenyl-phenylpropylphosphoramidothioate,

S-Methyl-1,2,3-benzothiadiazol-7-carbothioat,

spiro[2H]-1-Benzopyran-2,1'(3'H)-isobenzofuran]-3'-on,

Bakterizide:

Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Nickel-Dimethyldithiocarbamat, Kasugamycin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Teclofta-
5 lam, Kupfersulfat und andere Kupfer-Zubereitungen.

Insektizide / Akarizide / Nematizide:

Abamectin, Acephate, Acetamiprid, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Aldoxycarb, Alpha-cypermethrin, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin,
10 Azamethiphos, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin,

Bacillus popilliae, Bacillus sphaericus, Bacillus subtilis, Bacillus thuringiensis, Baculoviren, Beauveria bassiana, Beauveria tenella, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Benzoximate, Betacyfluthrin, Bifenazate, Bifenthrin, Bioethanomethrin, Biopermethrin, BPMC, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butathiofos,
15 Butocarboxim, Butylpyridaben,

Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chlorethoxyfos, Chlorfenapyr, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron, Chlormephos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Chlovaporthrin, Cis-Resmethrin, Cispermethrin, Clocythrin, Cloethocarb, Clofentezine, Cyanophos, Cycloprene,
20 Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazine,

Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlorvos, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Diofenolan, Disulfoton, Docusat-sodium, Dofenapyn,

Eflusilanate, Emamectin, Empenthrin, Endosulfan, Entomopfthora spp.,
25 Eprinomectin, Esfenvalerate, Ethiofencarb, Ethion, Ethoprophos, Etofenprox, Etoxazole, Etrimfos,

Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatin oxide, Fenitrothion, Fenothiocarb, Fenoxacrim, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrithrin, Fenpyroximate, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flubrocythrinate, Flucycloxuron, Flucythrinate, Flufenoxuron,
30 Flutenzine, Fluvalinate, Fonophos, Fosmethilan, Fosthiazate, Fubfenprox, Furathiocarb,

Granuloseviren

Halofenozide, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydroprene,

Imidacloprid, Isazofos, Isofenphos, Isoxathion, Ivermectin,

Kernpolyederviren

Lambda-cyhalothrin, Lufenuron

Malathion, Mecarbam, Metaldehyd, Methamidophos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Methoxyfenozide, Metolcarb, Metoxadiazone, Mevinphos, Milbemectin, Monocrotophos,

Naled, Nitenpyram, Nithiazine, Novaluron

Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M

Paecilomyces fumosoroseus, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalone, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos A, Pirimiphos M, Profenofos, Promecarb, Propoxur, Prothiofos, Prothoat, Pymetrozine, Pyraclofos, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyridathion, Pyrimidifen, Pyriproxyfen,

Quinalphos,

Ribavirin

Salithion, Sebufos, Selamectin, Silafluofen, Spinosad, Sulfotep, Sulprofos,

Tau-fluvalinate, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Temivinphos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Theta-cypermethrin, Thiamethoxam, Thiapronil, Thiatriphos, Thiocyclam hydrogen oxalate, Thiodicarb, Thiofanox, Thuringiensin, Tralocythrin, Tralomethrin, Triarathene, Triazamate, Triazophos, Triazuron, Trichlophenidine, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,

Vamidothion, Vaniliprole, Verticillium lecanii

YI 5302

Zeta-cypermethrin, Zolaprofos

(1R-cis)-[5-(Phenylmethyl)-3-furanyl]-methyl-3-[(dihydro-2-oxo-3(2H)-furanyliden)-methyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

(3-Phenoxyphenyl)-methyl-2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxylat

1-[(2-Chlor-5-thiazolyl)methyl]tetrahydro-3,5-dimethyl-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imin

2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazol

2-(Acetlyoxy)-3-dodecyl-1,4-naphthalindion

2-Chlor-N-[[[4-(1-phenylethoxy)-phenyl]-amino]-carbonyl]-benzamid

2-Chlor-N-[[[4-(2,2-dichlor-1,1-difluorethoxy)-phenyl]-amino]-carbonyl]-benzamid

3-Methylphenyl-propylcarbamat

4-[4-(4-Ethoxyphenyl)-4-methylpentyl]-1-fluor-2-phenoxy-benzol

4-Chlor-2-(1,1-dimethylethyl)-5-[[2-(2,6-dimethyl-4-phenoxyphenoxy)ethyl]thio]-3(2H)-pyridazinon

4-Chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-[(6-iod-3-pyridinyl)methoxy]-3(2H)-pyridazinon

4-Chlor-5-[(6-chlor-3-pyridinyl)methoxy]-2-(3,4-dichlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon

Bacillus thuringiensis strain EG-2348

Benzoesäure [2-benzoyl-1-(1,1-dimethylethyl)-hydrazid

Butansäure 2,2-dimethyl-3-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ester

[3-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-2-thiazolidinyliden]-cyanamid

Dihydro-2-(nitromethylen)-2H-1,3-thiazine-3(4H)-carboxaldehyd

Ethyl-[2-[[1,6-dihydro-6-oxo-1-(phenylmethyl)-4-pyridazinyl]oxy]ethyl]-carbamat

N-(3,4,4-Trifluor-1-oxo-3-butenyl)-glycin

N-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(difluormethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-4-phenyl-1H-pyrazol-1-carboxamid

N-[(2-Chlor-5-thiazolyl)methyl]-N'-methyl-N''-nitro-guanidin

N-Methyl-N'-(1-methyl-2-propenyl)-1,2-hydrazindicarbothioamid

N-Methyl-N'-2-propenyl-1,2-hydrazindicarbothioamid

O,O-Diethyl-[2-(dipropylamino)-2-oxoethyl]-ethylphosphoramidothioat

Auch eine Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen, wie Herbiziden oder mit Düngemitteln und Wachstumsregulatoren ist möglich.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können ferner beim Einsatz als Insektizide in ihren handelsüblichen Formulierungen sowie in den aus diesen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen in Mischung mit Synergisten vorliegen. Synergisten sind Verbindungen, durch die die Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe gesteigert wird, ohne dass der zugesetzte Synergist selbst aktiv wirksam sein muß.

Der Wirkstoffgehalt der aus den handelsüblichen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen kann in weiten Bereichen variieren. Die Wirkstoffkonzentration der Anwendungsformen kann von 0,0000001 bis zu 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,0001 und 1 Gew.-% liegen.

Die Anwendung geschieht in einer den Anwendungsformen angepaßten üblichen Weise.

Bei der Anwendung gegen Hygiene- und Vorratsschädlinge zeichnet sich der Wirkstoff durch eine hervorragende Residualwirkung auf Holz und Ton sowie durch eine gute Alkalistabilität auf gekälkten Unterlagen aus.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe wirken nicht nur gegen Pflanzen-, Hygiene- und Vorratsschädlinge, sondern auch auf dem veterinärmedizinischen Sektor gegen tierische Parasiten (Ektoparasiten) wie Schildzecken, Lederzecken, Räudemilben, Laufmilben, Fliegen (stechend und leckend), parasitierende Fliegenlarven, Läuse, Haarlinge, Federlinge und Flöhe. Zu diesen Parasiten gehören:

Aus der Ordnung der Anoplurida z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp., Solenopotes spp..

Aus der Ordnung der Mallophagida und den Unterordnungen Amblycerina sowie Ischnocerina z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Damalina spp., Trichodectes spp., Felicola spp..

Aus der Ordnung Diptera und den Unterordnungen Nematocerina sowie Brachycerina z.B. Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Simulium spp., Eusimulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Culicoides spp., Chrysops spp., Hybomitra spp., Atylotus spp., Tabanus spp., Haematopota spp., Philipomyia spp., Braula spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomyia spp., Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp., Melophagus spp..

Aus der Ordnung der Siphonapterida z.B. Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..

Aus der Ordnung der Heteropterida z.B. Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp..

Aus der Ordnung der Blattarida z.B. Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blattela germanica, Supella spp..

Aus der Unterklasse der Acaria (Acarida) und den Ordnungen der Meta- sowie Mesostigmata z.B. Argas spp., Ornithodorus spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp..

Aus der Ordnung der Actinedida (Prostigmata) und Acaridida (Astigmata) z.B. Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

Beispielsweise zeigen sie eine hervorragende Wirksamkeit gegen die Entwicklungsstadien von Zecken wie zum Beispiel Amblyomma hebraeum, gegen parasitierende Fliegen wie zum Beispiel gegen Lucilia cuprina, gegen Flöhe wie zum Beispiel Ctenocephalides felis

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel (I) eignen sich auch zur Bekämpfung von Arthropoden, die landwirtschaftliche Nutztiere, wie z.B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Esel, Kamele, Büffel, Kaninchen, Hühner, Puten, Enten, Gänse, Bienen, sonstige Haustiere wie z.B. Hunde, Katzen, Stubenvögel, Aquarienfische sowie sogenannte Versuchstiere, wie z.B. Hamster, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse befallen. Durch die Bekämpfung dieser Arthropoden sollen Todesfälle und Leistungsminderungen (bei Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe geschieht im Veterinärsektor in bekannter Weise durch enterale Verabreichung in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Tränken, Drenchen, Granulaten, Pasten, Boli, des feed-through-Verfahrens, von Zäpfchen, durch parenterale Verabreichung, wie zum Beispiel durch Injektionen (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitonal u.a.), Implantate, durch nasale Applikation, durch dermale Anwendung in Form beispielsweise des Tauchens oder Badens (Dippen), Sprühens (Spray), Aufgießens (Pour-on und Spot-on), des Waschens, des Einpuderns sowie mit Hilfe von wirkstoffhaltigen Formkörpern, wie Halsbändern, Ohrmarken, Schwanzmarken, Gliedmaßenbändern, Halftern, Markierungsvorrichtungen usw.

Bei der Anwendung für Vieh, Geflügel, Haustiere etc. kann man die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel (I) als Formulierungen (beispielsweise Pulver, Emulsionen, fließfähige Mittel), die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in einer Menge von 1 bis 80 Gew.-% enthalten, direkt oder nach 100 bis 10 000-facher Verdünnung anwenden oder sie als chemisches Bad verwenden.

Außerdem wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe insektizide Wirkung gegen Insekten zeigen, die technische Materialien zerstören.

Beispielhaft und vorzugsweise - ohne jedoch zu limitieren - seien die folgenden Insekten genannt:

Käfer wie
Hylotrupes bajulus, Chlorophorus pilosis, Anobium punctatum, Xestobium rufovillosum, Ptilinus pecticornis, Dendrobium pertinex, Ernobius mollis, Priobium carpini, Lyctus brunneus, Lyctus africanus, Lyctus planicollis, Lyctus linearis, Lyctus pubescens, Trogoxylon aequale, Minthes rugicollis, Xyleborus spec. Tryptodendron spec. Apate monachus, Bostrychus capucins, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec. Dinoderus minutus.

Hautflügler wie
Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus gigas taignus, Urocerus augur.

Termiten wie
Kalotermes flavicollis, Cryptotermes brevis, Heterotermes indicola, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes santonensis, Reticulitermes lucifugus, Mastotermes darwiniensis, Zootermopsis nevadensis, Coptotermes formosanus.

Borstenschwänze wie Lepisma saccharina.

Unter technischen Materialien sind im vorliegenden Zusammenhang nicht-lebende Materialien zu verstehen, wie vorzugsweise Kunststoffe, Klebstoffe, Leime, Papiere und Kartone, Leder, Holz, Holzverarbeitungsprodukte und Anstrichmittel.

Ganz besonders bevorzugt handelt es sich bei dem vor Insektenbefall zu schützenden Material um Holz und Holzverarbeitungsprodukte.

Unter Holz und Holzverarbeitungsprodukten, welche durch das erfindungsgemäße Mittel bzw. dieses enthaltende Mischungen geschützt werden kann, ist beispielhaft zu verstehen:

Bauholz, Holzbalken, Eisenbahnschwellen, Brückenteile, Bootsstege, Holzfahrzeuge, Kisten, Paletten, Container, Telefonmasten, Holzverkleidungen, Holzfenster und -türen, Sperrholz, Spanplatten, Tischlerarbeiten oder Holzprodukte, die ganz allgemein beim Hausbau oder in der Bautischlerei Verwendung finden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als solche, in Form von Konzentraten oder allgemein üblichen Formulierungen wie Pulver, Granulate, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder Pasten angewendet werden.

Die genannten Formulierungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. durch Vermischen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, Emulgator, Dispergier- und/oder Binde- oder Fixiermittels, Wasser-Repellent, gegebenenfalls Sikkative und UV-Stabilisatoren und gegebenenfalls Farbstoffen und Pigmenten sowie weiteren Verarbeitungshilfsmitteln.

Die zum Schutz von Holz und Holzwerkstoffen verwendeten insektiziden Mittel oder Konzentrate enthalten den erfindungsgemäßen Wirkstoff in einer Konzentration von 0,0001 bis 95 Gew.-%, insbesondere 0,001 bis 60 Gew.-%.

Die Menge der eingesetzten Mittel bzw. Konzentrate ist von der Art und dem Vorkommen der Insekten und von dem Medium abhängig. Die optimale Einsatzmenge kann bei der Anwendung jeweils durch Testreihen ermittelt werden. Im allgemeinen ist es jedoch ausreichend 0,0001 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 10 Gew.-%, des Wirkstoffs, bezogen auf das zu schützende Material, einzusetzen.

Als Lösungs- und/oder Verdünnungsmittel dient ein organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder ein öliges oder ölartiges schwer flüchtiges organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder ein polares organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und/oder Wasser und gegebenenfalls einen Emulgator und/oder Netzmittel.

Als organisch-chemische Lösungsmittel werden vorzugsweise ölige oder ölartige Lösungsmittel mit einer Verdunstungszahl über 35 und einem Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, eingesetzt. Als derartige schwerflüchtige, wasserunlösliche, ölige und ölartige Lösungsmittel werden entsprechende Mineralöle oder deren Aromatenfraktionen oder mineralölhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise Testbenzin, Petroleum und/oder Alkylbenzol verwendet.

Vorteilhaft gelangen Mineralöle mit einem Siedebereich von 170 bis 220°C, Testbenzin mit einem Siedebereich von 170 bis 220°C, Spindelöl mit einem Siedebereich von 250 bis 350°C, Petroleum bzw. Aromaten vom Siedebereich von 160 bis 280°C, Terpentinöl und dgl. zum Einsatz.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden flüssige aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einem Siedebereich von 180 bis 210°C oder hochsiedende Gemische von aromatischen und aliphatischen Kohlenwasserstoffen mit einem Siedebereich von 180 bis 220°C und/oder Spindeöl und/oder Monochlornaphthalin, vorzugsweise α-Monochlornaphthalin, verwendet.

Die organischen schwerflüchtigen öligen oder ölartigen Lösungsmittel mit einer Verdunstungszahl über 35 und einem Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, können teilweise durch leicht oder mittelflüchtige organisch-chemische Lösungsmittel ersetzt werden, mit der Maßgabe, dass das Lösungsmittelgemisch ebenfalls eine Verdunstungszahl über 35 und einen Flammpunkt oberhalb 30°C, vorzugsweise oberhalb 45°C, aufweist und dass das Insektizid-Fungizid--Gemisch in diesem Lösungsmittelgemisch löslich oder emulgierbar ist.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Teil des organisch-chemischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisches oder ein aliphatisches polares organisch-chemisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ersetzt. Vorzugsweise gelangen Hydroxyl- und/oder Ester- und/oder Ethergruppen enthaltende aliphatische organisch-chemische Lösungsmittel wie beispielsweise Glycolether, Ester oder dgl. zur Anwendung.

Als organisch-chemische Bindemittel werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung die an sich bekannten wasserverdünnbaren und/oder in den eingesetzten organisch-chemischen Lösungsmitteln löslichen oder dispergier- bzw. emulgierbaren Kunstharze und/oder bindende trocknende Öle, insbesondere Bindemittel bestehend aus oder enthaltend ein Acrylatharz, ein Vinylharz, z.B. Polyvinylacetat, Polyesterharz, Polykondensations- oder Polyadditionsharz, Polyurethanharz, Alkydharz bzw. modifiziertes Alkydharz, Phenolharz, Kohlenwasserstoffharz wie Inden-Cumaronharz, Siliconharz, trocknende pflanzliche und/oder trocknende Öle und/oder physikalisch trocknende Bindemittel auf der Basis eines Natur- und/oder Kunstharzes verwendet.

Das als Bindemittel verwendete Kunstharz kann in Form einer Emulsion, Dispersion oder Lösung, eingesetzt werden. Als Bindemittel können auch Bitumen oder bituminöse Substanzen bis zu 10 Gew.-%, verwendet werden. Zusätzlich können an sich bekannte Farbstoffe, Pigmente, wasserabweisende Mittel, Geruchskorrigentien und Inhibitoren bzw. Korrosionsschutzmittel und dgl. eingesetzt werden.

Bevorzugt ist gemäß der Erfindung als organisch-chemische Bindemittel mindestens ein Alkydharz bzw. modifiziertes Alkydharz und/oder ein trocknendes pflanzliches Öl im Mittel oder im Konzentrat enthalten. Bevorzugt werden gemäß der Erfindung Alkydharze mit einem Ölgehalt von mehr als 45 Gew.-%, vorzugsweise 50 bis 68 Gew.-%, verwendet.

Das erwähnte Bindemittel kann ganz oder teilweise durch ein Fixierungsmittel(gemisch) oder ein Weichmacher(gemisch) ersetzt werden. Diese Zusätze sollen einer Verflüchtigung der Wirkstoffe sowie einer Kristallisation bzw. Ausfällem vorbeugen. Vorzugsweise ersetzen sie 0,01 bis 30 % des Bindemittels (bezogen auf 100 % des eingesetzten Bindemittels).

Die Weichmacher stammen aus den chemischen Klassen der Phthalsäureester wie Dibutyl-, Dioctyl- oder Benzylbutylphthalat, Phosphorsäureester wie Tributylphosphat, Adipinsäureester wie Di-(2-ethylhexyl)-adipat, Stearate wie Butylstearat oder Amylstearat, Oleate wie Butyloleat, Glycerinether oder höhermolekulare Glykolether, Glycerinester sowie p-Toluolsulfonsäureester.

Fixierungsmittel basieren chemisch auf Polyvinylalkylethern wie z.B. Polyvinylmethylether oder Ketonen wie Benzophenon, Ethylenbenzophenon.

Als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel kommt insbesondere auch Wasser in Frage, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren der oben genannten organisch-chemischen Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, Emulgatoren und Dispergatoren.

Ein besonders effektiver Holzschutz wird durch großtechnische Imprägnierverfahren, z.B. Vakuum, Doppelvakuum oder Druckverfahren, erzielt.

Die anwendungsfertigen Mittel können gegebenenfalls noch weitere Insektizide und gegebenenfalls noch ein oder mehrere Fungizide enthalten.

Als zusätzliche Zumischpartner kommen vorzugsweise die in der WO 94/29 268 genannten Insektizide und Fungizide in Frage. Die in diesem Dokument genannten Verbindungen sind ausdrücklicher Bestandteil der vorliegenden Anmeldung.

Als ganz besonders bevorzugte Zumischpartner können Insektizide, wie Chlorpyriphos, Phoxim, Silafluofin, Alphamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin,

Permethrin, Imidacloprid, NI-25, Flufenoxuron, Hexaflumuron, Transfluthrin, Thiacloprid, Methoxyphenoxid und Triflumuron,
sowie Fungizide wie Epoxyconazole, Hexaconazole, Azaconazole, Propiconazole, Tebuconazole, Cyproconazole, Metconazole, Imazalil, Dichlorfluanid, Tolylfluanid, 3-Iod-2-propinyl-butylcarbamat, N-Octyl-isothiazolin-3-on und 4,5-Dichlor-N-octylisothiazolin-3-on, sein.
Zugleich können die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Schutz vor Bewuchs von Gegenständen, insbesondere von Schiffskörpern, Sieben, Netzen, Bauwerken, Kaianlagen und Signalanlagen, welche mit See- oder Brackwasser in Verbindung kommen, eingesetzt werden.

Bewuchs durch sessile Oligochaeten, wie Kalkröhrenwürmer sowie durch Muscheln und Arten der Gruppe Ledamorpha (Entenmuscheln), wie verschiedene Lepas- und Scalpellum-Arten, oder durch Arten der Gruppe Balanomorpha (Seepocken), wie Balanus- oder Pollicipes-Species, erhöht den Reibungswiderstand von Schiffen und führt in der Folge durch erhöhten Energieverbrauch und darüber hinaus durch häufige Trockendockaufenthalte zu einer deutlichen Steigerung der Betriebskosten.

Neben dem Bewuchs durch Algen, beispielsweise Ectocarpus sp. und Ceramium sp., kommt insbesondere dem Bewuchs durch sessile Entomostraken-Gruppen, welche unter dem Namen Cirripedia (Rankenflußkrebse) zusammengefaßt werden, besondere Bedeutung zu.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, eine hervorragende Antifouling (Antibewuchs)-Wirkung aufweisen.

Durch Einsatz von erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, kann auf den Einsatz von Schwermetallen wie z.B. in Bis-(trialkylzinn)-sulfiden, Tri-*n*-butylzinnlaurat, Tri-*n*-butylzinnchlorid, Kupfer(I)-oxid, Triethylzinnchlorid, Tri-*n*-butyl(2-phenyl-4-chlorphenoxy)-zinn, Tributylzinnoxid,

Molybdändisulfid, Antimonoxid, polymerem Butyltitanat, Phenyl-(bispyridin)-wismutchlorid, Tri-*n*-butylzinnfluorid, Manganethylenbisthiocarbamat, Zinkdimethyldithiocarbamat, Zinkethylenbisthiocarbamat, Zink- und Kupfersalze von 2-Pyridinthiol-1-oxid, Bisdimethyldithiocarbamoylzinkethylenbisthiocarbamat, Zinkoxid, Kupfer(I)-ethylen-bisdithiocarbamat, Kupferthiocyanat, Kupfernaphthenat und Tributylzinnhalogeniden verzichtet werden oder die Konzentration dieser Verbindungen entscheidend reduziert werden.

Die anwendungsfertigen Antifoulingfarben können gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe, vorzugsweise Algizide, Fungizide, Herbizide, Molluskizide bzw. andere Antifouling-Wirkstoffe enthalten.

Als Kombinationspartner für die erfindungsgemäßen Antifouling-Mittel eignen sich vorzugsweise:

Algizide wie

2-*tert.*-Butylamino-4-cyclopropylamino-6-methylthio-1,3,5-triazin, Dichlorophen, Diuron, Endothal, Fentinacetat, Isoproturon, Methabenzthiazuron, Oxyfluorfen, Quinoclamine und Terbutryn;

Fungizide wie

Benzo[*b*]thiophencarbonsäurecyclohexylamid-S,S-dioxid, Dichlofluanid, Fluorfolpet, 3-Iod-2-propinyl-butylcarbamat, Tolylfluanid und Azole wie

Azaconazole, Cyproconazole, Epoxyconazole, Hexaconazole, Metconazole, Propiconazole und Tebuconazole;

Molluskizide wie

Fentinacetat, Metaldehyd, Methiocarb, Niclosamid, Thiodicarb und Trimethacarb;

oder herkömmliche Antifouling-Wirkstoffe wie

4,5-Dichlor-2-octyl-4-isothiazolin-3-on, Diiodmethylparatrylsulfon, 2-(N,N-Dimethylthiocarbamoylthio)-5-nitrothiazyl, Kalium-, Kupfer-, Natrium- und Zinksalze von 2-Pyridinthiol-1-oxid, Pyridin-triphenylboran, Tetrabutyldistannoxan, 2,3,5,6-

Tetrachlor-4-(methylsulfonyl)-pyridin, 2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitril, Tetramethylthiuramdisulfid und 2,4,6-Trichlorphenylmaleinimid.

Die verwendeten Antifouling-Mittel enthalten die erfindungsgemäßen Wirkstoff der erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration von 0,001 bis 50 Gew.-%, insbesondere von 0,01 bis 20 Gew.-%.
Die erfindungsgemäßen Antifouling-Mittel enthalten desweiteren die üblichen Bestandteile wie z.B. in Ungerer, *Chem. Ind.* **1985**, *37*, 730-732 und Williams, Antifouling Marine Coatings, Noyes, Park Ridge, **1973** beschrieben.

Antifouling-Anstrichmittel enthalten neben den algiziden, fungiziden, molluskiziden und erfindungsgemäßen insektiziden Wirkstoffen insbesondere Bindemittel.

Beispiele für anerkannte Bindemittel sind Polyvinylchlorid in einem Lösungsmittelsystem, chlorierter Kautschuk in einem Lösungsmittelsystem, Acrylharze in einem Lösungsmittelsystem insbesondere in einem wäßrigen System, Vinylchlorid/Vinylacetat-Copolymersysteme in Form wäßriger Dispersionen oder in Form von organischen Lösungsmittelsystemen, Butadien/Styrol/Acrylnitril-Kautschuke, trocknende Öle, wie Leinsamenöl, Harzester oder modifizierte Hartharze in Kombination mit Teer oder Bitumina, Asphalt sowie Epoxyverbindungen, geringe Mengen Chlorkautschuk, chloriertes Polypropylen und Vinylharze.

Gegebenenfalls enthalten Anstrichmittel auch anorganische Pigmente, organische Pigmente oder Farbstoffe, welche vorzugsweise in Seewasser unlöslich sind. Ferner können Anstrichmittel Materialien, wie Kolophonium enthalten, um eine gesteuerte Freisetzung der Wirkstoffe zu ermöglichen. Die Anstriche können ferner Weichmacher, die rheologischen Eigenschaften beeinflussende Modifizierungsmittel sowie andere herkömmliche Bestandteile enthalten. Auch in Self-Polishing-Antifouling-Systemen können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder die oben genannten Mischungen eingearbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich auch zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen, insbesondere von Insekten, Spinnentieren und Milben, die in geschlossenen Räumen, wie beispielsweise Wohnungen, Fabrikhallen, Büros, Fahrzeugkabinen u.ä. vorkommen. Sie können zur Bekämpfung dieser Schädlinge allein oder in Kombination mit anderen Wirk- und Hilfsstoffen in Haushaltsinsektizid-Produkten verwendet werden. Sie sind gegen sensible und resistente Arten sowie gegen alle Entwicklungsstadien wirksam. Zu diesen Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Scorpionidea z.B. Buthus occitanus.

Aus der Ordnung der Acarina z.B. Argas persicus, Argas reflexus, Bryobia ssp., Dermanyssus gallinae, Glyciphagus domesticus, Ornithodorus moubat, Rhipicephalus sanguineus, Trombicula alfreddugesi, Neutrombicula autumnalis, Dermatophagoides pteronissimus, Dermatophagoides forinae.

Aus der Ordnung der Araneae z.B. Avicullariidae, Araneidae.

Aus der Ordnung der Opiliones z.B. Pseudoscorpiones chelifer, Pseudoscorpiones cheiridium, Opiliones phalangium.

Aus der Ordnung der Isopoda z.B. Oniscus asellus, Porcellio scaber.

Aus der Ordnung der Diplopoda z.B. Blaniulus guttulatus, Polydesmus spp..

Aus der Ordnung der Chilopoda z.B. Geophilus spp..

Aus der Ordnung der Zygentoma z.B. Ctenolepisma spp., Lepisma saccharina, Lepismodes inquilinus.

Aus der Ordnung der Blattaria z.B. Blatta orientalies, Blattella germanica, Blattella asahinai, Leucophaea maderae, Panchlora spp., Parcoblatta spp., Periplaneta australasiae, Periplaneta americana, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Supella longipalpa.

Aus der Ordnung der Saltatoria z.B. Acheta domesticus.

Aus der Ordnung der Dermaptera z.B. Forficula auricularia.

Aus der Ordnung der Isoptera z.B. Kalotermes spp., Reticulitermes spp.

Aus der Ordnung der Psocoptera z.B. Lepinatus spp., Liposcelis spp.

Aus der Ordnung der Coleptera z.B. Anthrenus spp., Attagenus spp., Dermestes spp., Latheticus oryzae, Necrobia spp., Ptinus spp., Rhizopertha dominica, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum.

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes taeniorhynchus, Anopheles spp., Calliphora erythrocephala, Chrysozona pluvialis, Culex quinquefasciatus, Culex pipiens, Culex tarsalis, Drosophila spp., Fannia canicularis, Musca domestica, Phlebotomus spp., Sarcophaga carnaria, Simulium spp., Stomoxys calcitrans, Tipula paludosa.

Aus der Ordnung der Lepidoptera z.B. Achroia grisella, Galleria mellonella, Plodia interpunctella, Tinea cloacella, Tinea pellionella, Tineola bisselliella.

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis, Pulex irritans, Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis.

Aus der Ordnung der Hymenoptera z.B. Camponotus herculeanus, Lasius fuliginosus, Lasius niger, Lasius umbratus, Monomorium pharaonis, Paravespula spp., Tetramorium caespitum.

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Phthirus pubis.

Aus der Ordnung der Heteroptera z.B. Cimex hemipterus, Cimex lectularius, Rhodinus prolixus, Triatoma infestans.

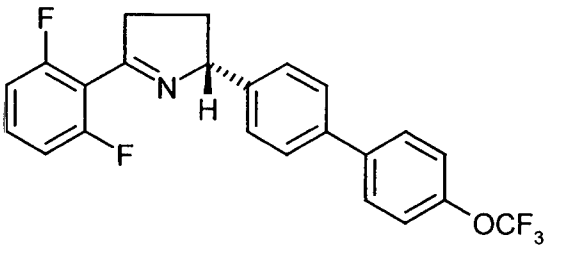
Die Anwendung im Bereich der Haushaltsinsektizide erfolgt allein oder in Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen wie Phosphorsäureestern, Carbamaten, Pyrethroiden, Wachstumsregulatoren oder Wirkstoffen aus anderen bekannten Insektizidklassen.

Die Anwendung erfolgt in Aerosolen, drucklosen Sprühmitteln, z.B. Pump- und Zerstäubersprays, Nebelautomaten, Foggern, Schäumen, Gelen, Verdampferprodukten mit Verdampferplättchen aus Cellulose oder Kunststoff, Flüssigverdampfern, Gel- und Membranverdampfern, propellergetriebenen Verdampfern, energielosen bzw. passiven Verdampfungssystemen, Mottenpapieren, Mottensäckchen und Mottengelen, als Granulate oder Stäube, in Streuködern oder Köderstationen.

Herstellungsbeispiele

Verfahren A

Racemat-Trennung: Δ^1-Pyrroline der Formel (I)

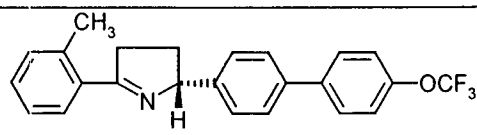
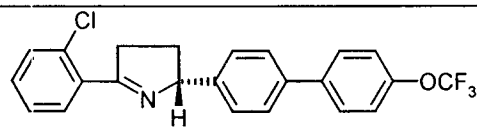
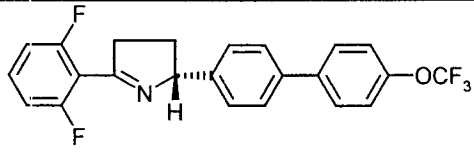
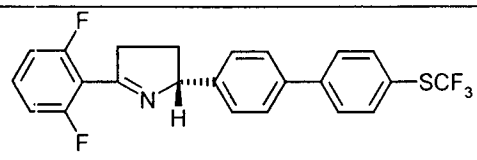
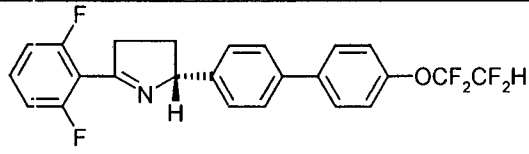
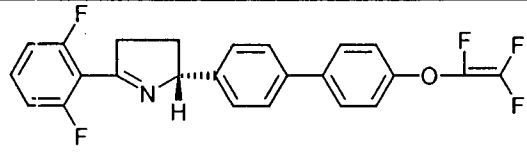
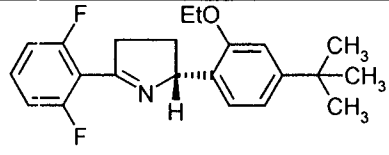


(I-3)

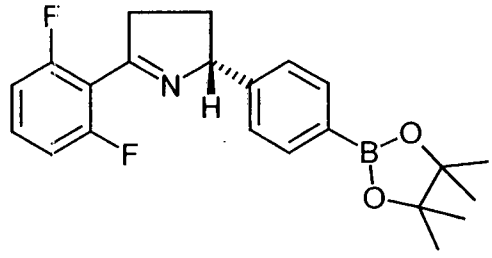
(+/–)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3) (8 g) werden in 1 l n-Heptan/Isopropanol 9:1 (v/v = Volumen/Volumen) gelöst. Anschließend chromatographiert man die Lösung fraktionierend an der Kieselgelphase Chiralcel OD® [Hersteller: Daicel (Japan), Säulendimension: 500 mm × 40 mm (I.D.), Partikelgröße: 20 µm, Flussrate: 40 ml/min] mit n-Heptan/Isopropanol 9:1 (v/v) als Eluent nach dem Prinzip der High Performance Liquid Chromatography. Zur Trennung der gesamten Menge werden alle 30 min je 5 ml (entsprechend je 40 mg des Racemats) auf die Säule aufgegeben. Der Nachweis der Verbindungen erfolgt mit einem UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 254 nm. Die Eluatfraktionen werden nach analytischer Prüfung auf Enantiomerenreinheit entsprechend zusammengefasst, im Vakuum weitestgehend eingedampft, die Rückstände abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 1:9 → 1:4, jeweils v/v) aufgereinigt.

Man erhält 7 g (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

Folgende optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) werden über Verfahren A erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	ee-Wert
I-1		+44,07 (c = 0.91, CH_3CN); 23°C	99.4 %
I-2		+2,80 (c = 1.0, MeOH); 20°C	99.7 %
I-3		+7,70 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.5 %
I-4		+31,29 (c = 0.62, MeOH); 20°C	99.5 %
I-5		+36,7 (c = 1.0, MeOH); 20°C	99.0 %
I-6		+32,2 (c = 1.1, MeOH); 20°C	99.6 %
I-7		+45,9 (c = 0.30, $CHCl_3$); 20°C	99.4 %

Verfahren B: Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen



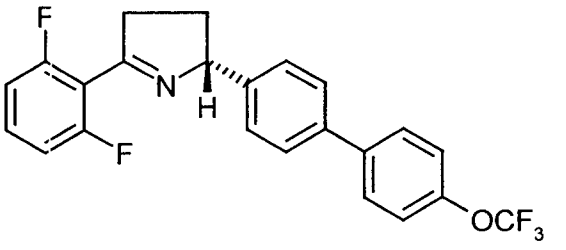
(I-b-1)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (0.76 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und Dimethoxyethan (15 ml) werden 3.5 h bei 80°C unter Argonatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, 5 g Florasil werden zugegeben und die Lösung eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 4:1 v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.55 g (57 % d. Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-b-1).

HPLC: Log P (pH 7) = 4.47 (96.6 % Reinheit).

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +24,8 (c = 0.9, MeOH); 20°C.



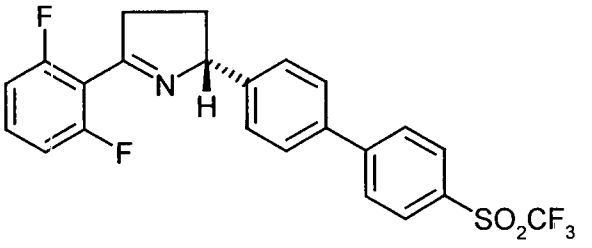
(I-3)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (0.76 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und Dimethoxyethan (15 ml) werden 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend gibt man 4-Trifluormethoxyphenylbrombenzol (III-1) (0.72 g, 3 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und 2 M wässrige Na_2CO_3-Lösung (7.5 ml) zu und rührt 16 h bei 80°C nach. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Man gibt Florasil (4 g) zu und engt die Lösung unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird chromatogaphisch an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 1:9 → 1:4, jeweils v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.61 g (59 % d.Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.08 (94.4 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0.9, MeOH); 20°C



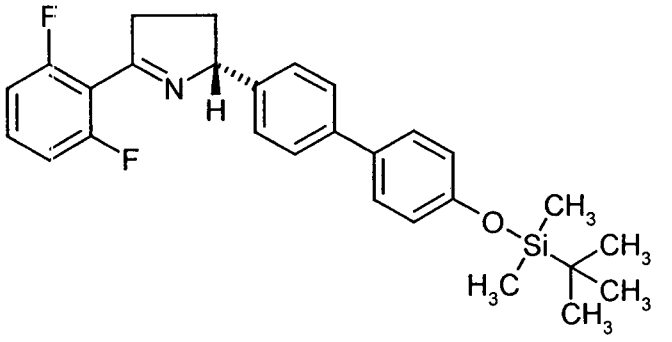
(I-11)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]sphenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (1.01 g, 2.5 mmol), Bis(neopentylglycolato)diboron (0.68 g, 3.0 mmol), KOAc (0.74 g, 7.5 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und N,N-Dimethylacetamid (15 ml) werden 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend gibt man 4-Bromphenyl-trifluormethylsulfon (III-11) (0.72 g, 3 mmol), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0.075 mmol) und 2 M wässrige Na_2CO_3-Lösung (7.5 ml) zu und rührt 16 h bei 80°C nach. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Man gibt Florasil (4 g) zu und engt die Lösung unter vermindertem Druck ein. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester, 4:1, jeweils v/v) aufgereinigt.

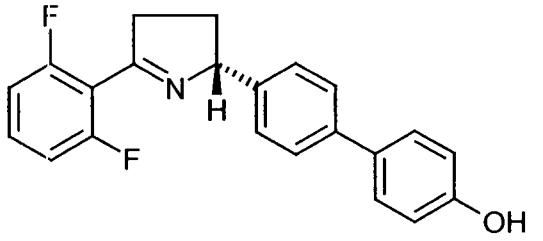
Man erhält 0.60 g (52 % d. Th.) (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-{4'-[(trifluormethyl)-sulfonyl]-1,1'-biphenyl-4-yl}-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-11).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.92 (100 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +36.0 (c = 0.35, Methanol); 20°C



(I-8)



(I-9)

4-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]phenyl-trifluormethansulfonat (I-a-1) (9.00 g, 22.2 mmol), 4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenylboronsäure (II-1) (8.40 g, 33.3 mmol), K_2CO_3 (6.14 g, 44.4 mmol), $Pd[PPh_3]_4$ (1.28 g, 1.1 mmol), Dimethoxyethan (150 ml), und dest. Wasser (50 ml) werden bei 80°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in Essigsäureethylester (300 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Die Rohprodukte werden mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Toluol/ Essigsäureethylester, 4:1 v/v) aufgereinigt.

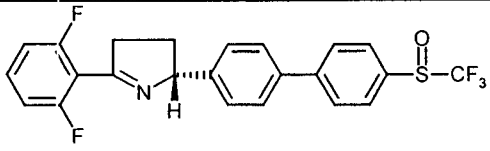
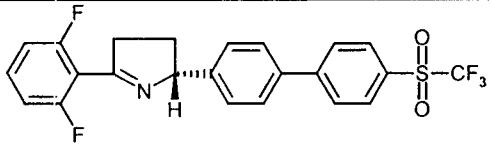
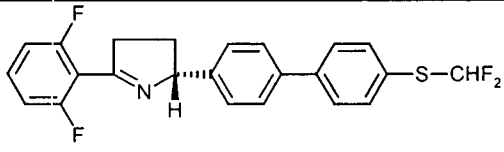
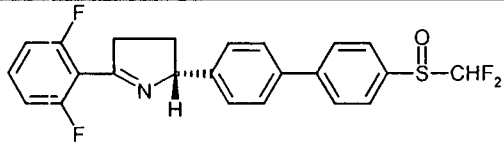
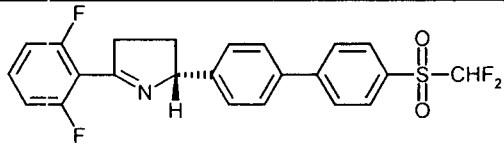
Man erhält 7.67 g (75 % d. Th.) (2R)-2-(4'-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1,1'-biphenyl-4-yl)-5-(2,6-difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-8) vom Schmelzpunkt 33°C.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 6.20 (93.68 % Reinheit)

Man erhält 1.80 g (23 % d. Th) 4'-[(2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl]-1,1'-biphenyl-4'-ol (I-9) vom Schmelzpunkt 217°C.

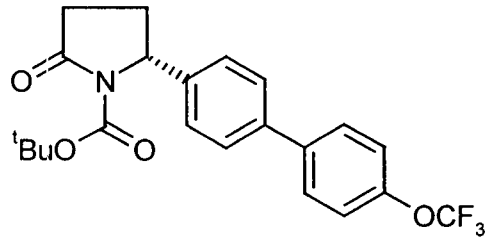
HPLC: Log P (pH 2.3) = 1.93 (98.48 % Reinheit)

Folgende weitere optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I) werden über Verfahren B erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	Log P/Fp.
I-10			Fp. 146-148°C
I-11		+36.0 (c = 0.35, MeOH); 20°C	Log P 3.92
I-12			
I-13			
I-14			Fp. 148-150°C

Verfahren C

Umsetzung von Lactamen der Formel (VII) zu N-Boc-Lactamen der Formel (V)

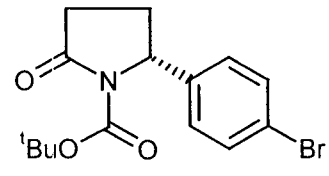


(V-1)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1) (0.51 g, 77.9%ig, ca. 1.23 mmol) wird in Dichlormethan (10 ml) vorgelegt. t-Butoxycarbonylanhydrid (1.9 mmol, 0.56 g) und Dimethylaminopyridin (0.02 g, 0.32 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Es wird mit Dichlormethan (40 ml) verdünnt und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.42 g (75 % d. Th.) tert-Butyl-(5R)-2-oxo-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-1-pyrrolidin-carboxylat (V-1), das als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.32 (93.1 % Reinheit)



(V-2)

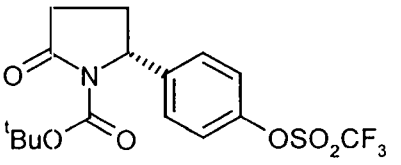
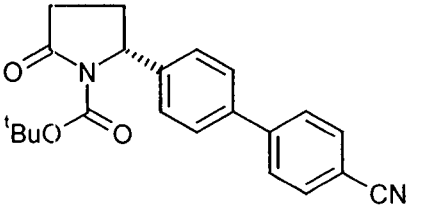
(5R)-5-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon (VII-2) (1.38 g, 5.7 mmol) wird in Dichlormethan (40 ml) vorgelegt. tert-Butoxycarbonylanhydrid (6.9 mmol, 1.50 g) und

Dimethylaminopyridin (0.14 g, 1.14 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur zwei Tage nachgerührt. Die organische Phase wird nacheinander mit 1 M HCl, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mit Isopropanol verrührt und abgesaugt.

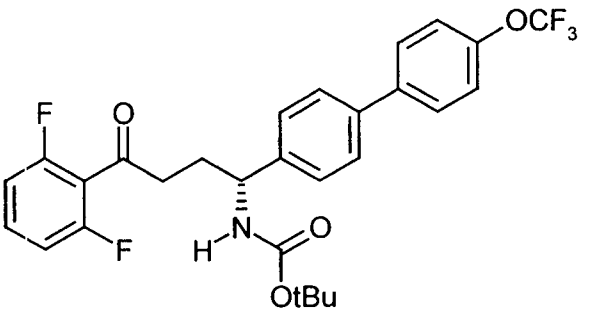
Man erhält 0.71 g (35 % d. Th.) tert-Butyl-(2R)-2-(4-bromphenyl)-5-oxo-1-pyrrolidincarboxylat (V-2).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.04 (96.5 % Reinheit)

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Log P (pH 2.3)
V-3		3.31
V-4		3.02

Umsetzung von N-Boc-Lactamen der Formel (V) zu N-Boc-Aminoketonen der Formel (IV)

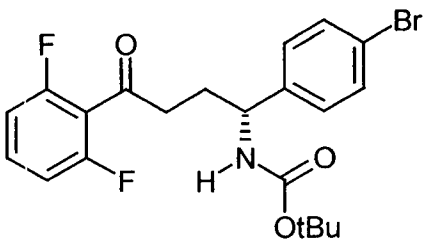


(IV-1)

1,3-Difluorbenzol (0.29 g, 2.55 mmol) wird in THF (30 ml) bei –78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Lösung werden nacheinander n-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.55 mmol, 1.59 ml) und Tetramethylethylendiamin (2.55 mmol, 0.38 ml) zugetropft. Es wird 20 min bei –78°C nachgerührt und anschließend bei dieser Temperatur Verbindung (V-1) (1.70 mmol, 0.72 g) in THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man über Nacht auf Raumtemperatur kommen und gießt es dann auf Wasser (10 ml). Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.52 g (30 % d. Th.) tert-Butyl-(1R)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxo-1-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butylcarbamat (IV-1), welches als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 5.18 (52.9 % Reinheit)



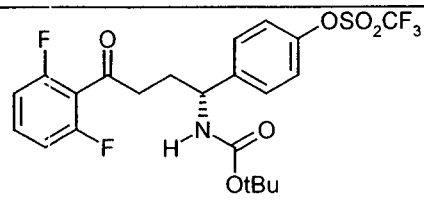
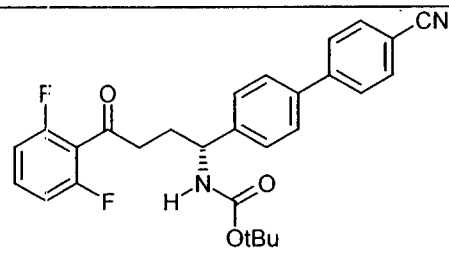
(IV-2)

1,3-Difluorbenzol (0.31 g, 2.7 mmol) wird in THF (20 ml) bei –78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt. Zu dieser Lösung wird n-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.7 mmol, 1.69 ml) zugetropft. Es wird 15 min bei –78°C nachgerührt und anschließend bei dieser Temperatur Verbindung V-2 (1.80 mmol, 0.60 g) in THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch lässt man über Nacht auf Raumtemperatur kommen und gießt es dann auf Wasser (10 ml). Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (100 ml) extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

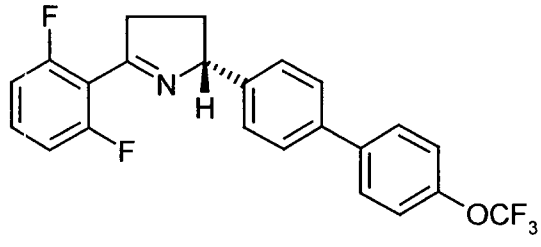
Man erhält 0.65 g (60 % d. Th.) tert-Butyl-(1R)-1-(4-bromphenyl)-4-(2,6-difluorphenyl)-4-oxobutylcarbamat (IV-2), welches als Rohprodukt ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.22 (75.3 % Reinheit)

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Log P (pH 2.3)
IV-3		4.37
IV-4		4.10

Umsetzung von N-Boc-Aminoketonen der Formel (IV) zu Pyrrolinen der Formel (I)



(I-3)

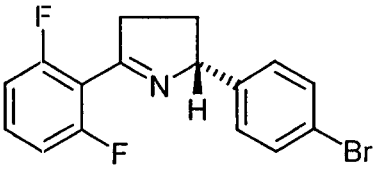
Verbindung (IV-1) (0.10 g, 0.19 mmol) wird in Dichlormethan (5 ml) bei 0°C vorgelegt. Trifluoressigsäure (0.14 ml, 18.7 mmol) wird zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 M NaOH auf pH 12 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält 0.09 g (~100 % d. Th.) an (2R)-5-(2,6-Difluorphenyl)-2-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.13 (90.4 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0.9, MeOH); 20°C

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.0 %



(I-15)

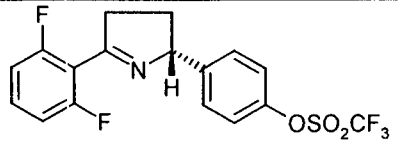
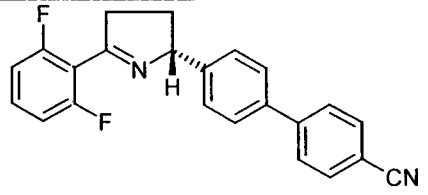
Verbindung (IV-2) (0.65 g, 75.3%ig) wird in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C vorgelegt. Trifluoressigsäure (1.08 ml, 14.0 mmol) wird zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 1 M NaOH auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 8:1 v/v) aufgereinigt.

Man erhält 0.19 g (53 % d. Th.) an (2R)-2-(4-Bromphenyl)-5-(2,6-difluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (I-15).

HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.74 (96.69 % Reinheit)

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.9 %

Folgende Verbindungen werden analog synthetisiert:

Nr.	Struktur	Drehwert $[\alpha]_D$	Log P (pH 2.3)
I-16		+34,1 (c = 0.92, $CHCl_3$); 20°C	3.55
I-17		+48,9 (c = 0.94, MeOH); 20°C	2.85

Verfahren γ

Herstellung der optisch aktiven Lactame der Formel (VII) durch Racemat-Trennung

Die Trennung des Racemats erfolgt bei Raumtemperatur flüssigchromatographisch an der chiralen stationären Polyamid-Kieselgelphase unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel und photometrischer Detektion. Die verwendete chirale Phase basiert auf dem Monomer N-Methacryloyl-L-leucin-d-menthylamid, das nach radikalischer Polymerisation kovalent gebunden an einem modifizierten Kieselgel vorliegt. Phasen solcher Art sind z.B. in EP-A 0 379 917 beschrieben. Unter den oben angegebenen Bedingungen eluiert das rechtsdrehende Enantiomer zuerst.

Trennphase:	1000g Kieselgel-CSP; 10 µm, wie oben beschrieben
Säule:	450 mm × 75 mm
Eluent:	Ethylacetat
Flussrate:	100 ml/min
UV-Detektion:	254 nm
Probenaufgabe:	6 g Racemat (= 150 ml einer Lösung von 40 g Racemat in 1 L Ethylacetat)

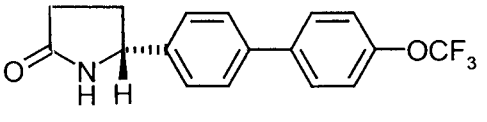
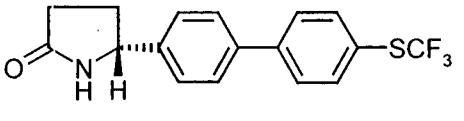
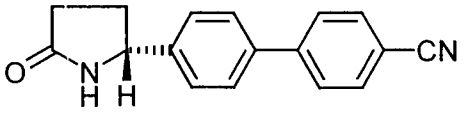
Die chromatographischen Trennbedingungen werden so eingestellt, dass die Elution des zweiten Enantiomers durch einen kurzen Gradienten mit 100 % Methanol beschleunigt wird und die Gesamtelutionszeit dadurch erheblich verkürzt werden kann.

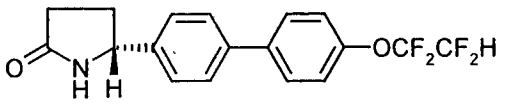
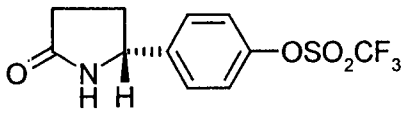
Die Eluatfraktionen werden nach analytischer Prüfung auf Enantiomerenreinheit entsprechend zusammengefasst, im Vakuum weitestgehend eingedampft, die Rückstände abfiltriert und nach dem Waschen mit n-Heptan getrocknet.

Die Enantiomerenreinheiten der Lactame der Formel (VII) werden mittels HPLC wie folgt bestimmt:

Säule:	CSP analog der präparativen Trennung (10 µm; 250 × 4,6 mm)
Elutionsmittel:	Essigsäureethylester / Methanol 25:1 (v/v)
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	280 nm

Folgende Lactame der Formel (VII) werden über Verfahren γ erhalten:

Nr.	Struktur	Drehwert	ee-Wert
VII-1		+18.5 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.9 %
VII-3		+23.2 (c = 0.5, MeOH); 20°C	99.4 %
VII-4		+23.7 (c = 0.7, MeOH); 20°C	98.0 %

Nr.	Struktur	Drehwert	ee-Wert
VII-5		+22.8 (c = 0.9, MeOH); 20°C	99.4 %
VII-6		+26.0 (c = 0.5, MeOH); 20°C	99.0 %

Verfahren δ: Asymmetrische Synthese von Lactamen der Formel (VII)

(3S,7aS)-3-Phenyl-7a-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-tetrahydropyrrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-on (IX-1)

4-Oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]buttersäure (VIII-1) (11.00 g, 32.5 mmol), 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol (4.46 g, 32.5 mmol), 4-Toluolsulfonsäure (1.10 g, 5.8 mmol) und Toluol (400 ml) wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders, 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropyläther verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 5.56 g, 39 % d. Th

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.55 (92.8 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +75,8 (c = 0.9, MeOH); 20°C

Schmelzpunkt: 104°C

(3S,7aS)-7a-(4-Bromphenyl)-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-on (IX-2)

3-(4-Brombenzoyl)-propionsäure (VIII-2) (18.75 g, 72.9 mmol), 2(S)-2-Amino-2-phenylethanol (10.0 g, 72.9 mmol), 4-Toluolsulfonsäure (2.47 g, 13.0 mmol) und Toluol (400 ml) wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders, 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester, 6:1 v/v) aufgereinigt.

Ausbeute: 15.47 g, 55 % d. Th.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.36 (92.3 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +82,0 (c = 1.0, MeOH); 20°C

Schmelzpunkt: 111-113°C

(5R)-1-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (X-1)

Verbindung (IX-1) (3.81 g, 8.7 mmol) wird in Dichlormethan (75 ml) vorgelegt und bei –78°C wird nacheinander Triethylsilan (3.37 g, 29 mmol) und $TiCl_4$ (1 M Lösung in CH_2Cl_2, 19.1 ml, 19 mmol) zugetropft. Es wird 2 h bei –78°C, und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) wird zugetropft. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.63 g (95 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.80 (96.9 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromophenyl)-1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-2-pyrrolidinon (X-2)

Verbindung (IX-2) (3.12 g, 8.7 mmol) wird in Dichlormethan (75 ml) vorgelegt und bei –78°C wird nacheinander Triethylsilan (3.37 g, 29 mmol) und $TiCl_4$ (1M Lösung in CH_2Cl_2, 19.1 ml, 19 mmol) zugetropft. Es wird 2 h bei –78°C, und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) wird zugetropft. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.12 g (~100 % d. Th.)
HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.58 (100 % Reinheit)
Drehwert: $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 1.0, MeOH); 20°C

(5R)-1-[(1S)-2-Chlor-1-phenylethyl]-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XI-1)

Verbindung (X-1) (0.44 g, 1.0 mmol) wird in THF (10 ml) vorgelegt und Thionylchlorid (0.29 g, 2.42 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h nachgerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.38 g (83 % d. Th.)
HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.78 (93.1 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-1-[(1S)-2-chlor-1-phenylethyl]-2-pyrrolidinon (XI-2)

Verbindung (X-2) (2.00 g, 5.0 mmol) wird in THF (10 ml) vorgelegt und Thionylchlorid (1.19 g, 10.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionsgemisch wird 1.5 h

nachgerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.69 g (82 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.61 (91.8 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +42,0 (c = 0.85, MeOH); 20°C

(5R)-1-(1-Phenylvinyl)-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XII-1)

Verbindung (XI-1) (0.50 g, 1.1 mmol) wird in tBuOH (5 ml) vorgelegt und KOtBu (0.26 g, 2.4 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C nachgerührt, abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit 1 M HCl und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.34 g (74 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.35 (98.4 % Reinheit)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-1-(1-phenylvinyl)-2-pyrrolidinon (XII-2)

Verbindung (XI-2) (1.00 g, 2.6 mmol) wird in tBuOH (10 ml) vorgelegt und KOtBu (0.64 g, 5.7 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C nachgerührt, abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, und nacheinander mit 1 M HCl und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.67 g (34 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.18 (45.75 % Reinheit)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1)

Verbindung (XII-1) (0.98 g, 2.3 mmol) wird in THF (5 ml) vorgelegt. 1 M HCl (5 ml) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 60°C nachgerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und Essigsäureethylester (100 ml) zugegeben. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.51 g (74 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.95 (77.9 % Reinheit)

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 97.1 % (nach der Methode 1 für Lactame)

(5R)-5-(4-Bromphenyl)-2-pyrrolidinon (VII-2)

Verbindung (XII-2) (0.57 g, 1.7 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. 1 M HCl (3 ml) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 60°C nachgerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen und bei 0°C mit 1 N NaOH auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.36 g (84 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.54 (95.3 % Reinheit)

Drehwert: $[\alpha]_D$ = +33,6 (c = 1.0, MeOH); 20°C

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99.8 % (nach der Methode 1 für Lactame)

Verfahren ε: Asymmetrische Synthese von Lactamen der Formel (VII)

Methyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanoat (VIII-a-1)

Eine Rohware der 4-Oxo-4-[4'-(trifluoromethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]buttersäure (25 g, Gehalt: 65 %, GC, silyliert, 100 %-Methode) wird in einem Gemisch aus Methanol (50 ml) und 2,2-Dimethoxypropan (11.5 g, 110 mmol) gelöst, mit Trimethylsilylchlorid (0.75 g, 7 mmol) versetzt und für 16 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 18.2 g
HPLC: Log P (pH 2.3) = 4.01

N-Allyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XV-1)

Methyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanoat (VIII-a-1) (18.2 g, 52 mmol) wird mit Allylamin (41.6 g, 730 mmol) und Ammoniumchlorid (1.8 g, 33 mmol) versetzt und für 6 h auf Rückfluss erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf eiskalte wässrige HCl (2 M) gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt (17.7 g, Gehalt: 84.5 %, HPLC, 100 %-Methode) wird aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute:	8.6 g
HPLC:	Log P (pH 2.3) = 3.34, 3.42

(4S)-N-Allyl-4-hydroxy-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XVI-1)

In einem ausgeheizten Schlenkgefäß werden unter Argon das wasserfreie N-Allyl-4-oxo-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamid (XV-1) (2.26 g, 6 mmol) in wasserfreiem THF (40 ml) gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von (3aR)-1-Methyl-3,3,6-triphenyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (600 µl, 1 M in Toluol) versetzt. Zu dieser Lösung wird bei 0°C eine Lösung des BH_3*SMe_2-Komplexes (7.1 ml, 0.59 M) über 30 min zugetropft. Der Ansatz wird für 1 h bei 0°C gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wird der Ansatz für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der vorsichtigen Zugabe von MeOH (10 ml) wird der Ansatz eingeengt. Zur Aufreinigung wird der Rückstand über Kieselgel 60 filtriert (Laufmittel: CH_3OH / CH_2Cl_2, 10:1).

Ausbeute: 1.24 g

HPLC: Log P (pH 2.3) = 2.99

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 87 % (GC-Methode)

(5R)-1-Allyl-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XVII-1)

In einem ausgeheizten Schlenkgefäß werden unter Argon KO^{t}Bu (0.64 g, 5.7 mmol) in THF (5 ml, wasserfrei) suspendiert. Bei 0°C wird hierzu eine Lösung des (4S)-N-Allyl-4-hydroxy-4-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]butanamids (XVI-1) (0.99 g, 2.6 mmol) in THF (8 ml, wasserfrei) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend innerhalb von 20 min mit einer Lösung von Tosylchlorid (0.52 g, 2.7 mmol) in THF (5 ml, wasserfrei) versetzt. Der Ansatz wird für 2 h bei 0°C und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Wasser versetzt, mit HCl auf pH 5 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Der Rückstand (0.85 g, Gehalt: 81 %, HPLC,

100 %-Methode) wird durch Flash-Chromatographie weiter aufgereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester / Petrolether (40/60), 1:1).

Ausbeute: 0.55 g

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.88

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 85 % (GC-Methode)

(5R)-5-[4'-(Trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (VII-1)

Unter Argon werden in einem Schlenkgefäß das (5R)-1-Allyl-5-[4'-(trifluormethoxy)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-pyrrolidinon (XVII-1) (0.41 g, 1.14 mmol) mit $Pd[PPh_3]_4$ (131.7 mg, 0.114 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-Hydrat (0.52 g, 2.74 mmol) vorgelegt und mit THF (2 ml, entgast) sowie 1 ml H_2O versetzt. Die gelbe Suspension wird für 3 h auf Rückfluss erwärmt. Zur Aufarbeitung wird der auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz mit $NaHCO_3$-Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester versetzt und über Kieselgur filtriert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 0.5 g (89 % d. Th.)

HPLC: Log P (pH 2.3) = 3.00

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 85 % (nach der Methode 2 für Lactame)

Eine chromatographisch aufgereinigte Probe des Lactams wurde aus Petrolether (40/60) / Toluol umkristallisiert.

Schmelzpunkt 164°C

HPLC: 99 % Reinheit

Enantiomerenüberschuss (ee-Wert): 99 % (nach der Methode 2 für Lactame)

Die Bestimmung der in den voranstehenden Tabellen und Herstellungsbeispielen angegebenen logP-Werte erfolgt gemäß EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 durch HPLC (High Performance Liquid Chromatography) an einer Phasenumkehrsäule (C 18). Temperatur: 43°C.

Die Bestimmung erfolgt im sauren Bereich bei pH 2.3 mit 0,1 % wässriger Phosphorsäure und Acetonitril als Eluenten; linearer Gradient von 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril.

Die Eichung erfolgt mit unverzweigten Alkan-2-onen (mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen), deren logP-Werte bekannt sind (Bestimmung der logP-Werte anhand der Retentionszeiten durch lineare Interpolation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Alkanonen).

Die lambda-max-Werte wurden an Hand der UV-Spektren von 200 nm bis 400 nm in den Maxima der chromatographischen Signale ermittelt.

Die Enantiomerenreinheit der Pyrroline der Formel (I) wurde mittels analytischer HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt:

Trennphase:	Chiralcel OD® (Daicel, Japan); 5 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)
Elutionsmittel:	n-Heptan/2-Propanol 10:1
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	254 nm

Die Enantiomerenreinheit der Lactame der Formel (VII) wurde mittels analytisher HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt (Methode 1):

Trennphase:	Kieselgel-CSP; 10 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)

Eluent:	Ethylacetat / Methanol 25:1 (v/v)
Flussrate:	1 ml/min
UV-Detektion:	280 nm

Die Enantiomerenreinheit der Lactame der Formel (VII) wurde mittels analytisher HPLC unter folgenden Bedingungen bestimmt (Methode 2):

Trennphase:	Chiralcel OD-H® (Daicel, Japan); 5 µm
Säule:	250 mm × 4.6 mm (I.D.)
Eluent:	n-Heptan / 2-Propanol 19:1 (v/v)
Flussrate:	0.5 ml/min
UV-Detektion:	220 nm

Die Enantiomerenreinheit der Butanamide der Formel (XVI) und der Pyrrolidinone der Formel (XVII) wurde mittels analytisher GC unter folgenden Bedingungen bestimmt:

Trennphase:	Hydrodex-ß-6TBDM
Säule:	25 m × 0.25 mm (I.D.)
Trägergas:	Helium
Druck:	120 kPa
Injektortemperatur:	220°C
Detektor:	FID
Temperaturprog.:	13 min 120°C, 1°C/min bis auf 220°C

Anwendungsbeispiele

Beispiel A

Heliothis armigera-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Sojatriebe (Glycine max) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Baumwollkapselwurms (Heliothis armigera) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

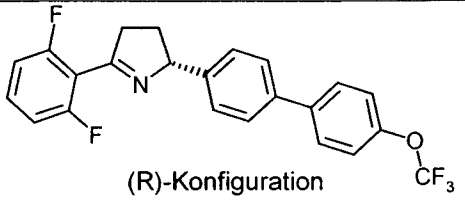
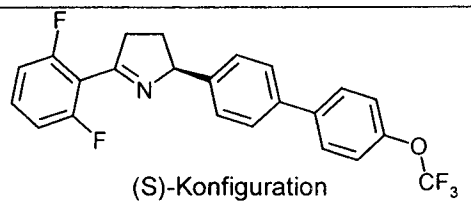
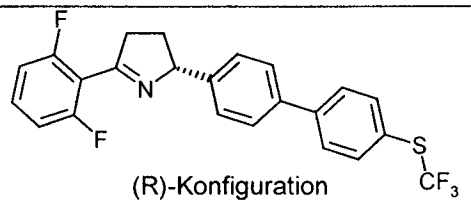
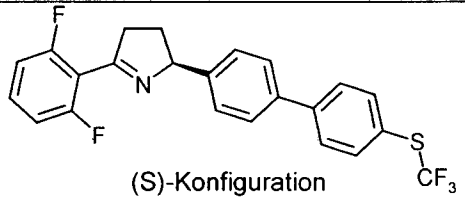
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle A

pflanzenschädigende Insekten

Heliothis armigera-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0

Beispiel B

Heliothis virescens-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Sojatriebe (Glycine max) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Heliothis virescens-Raupen besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

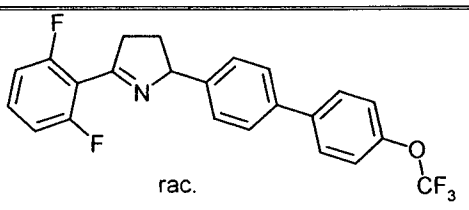
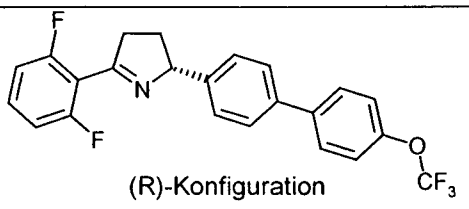
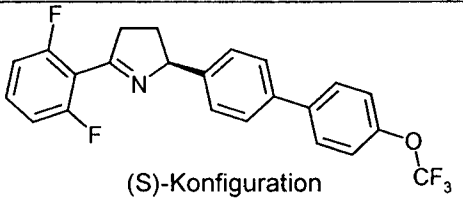
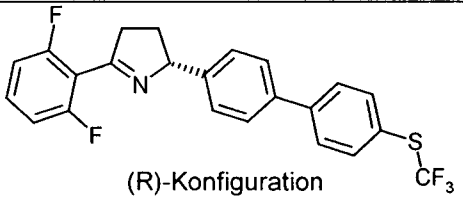
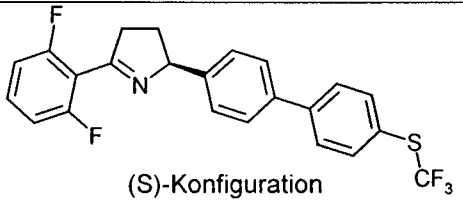
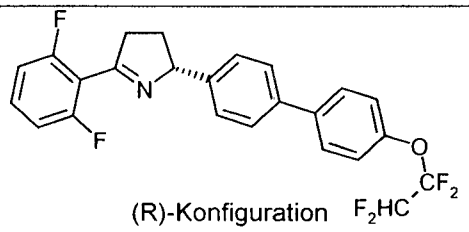
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

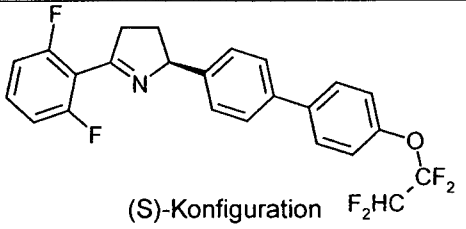
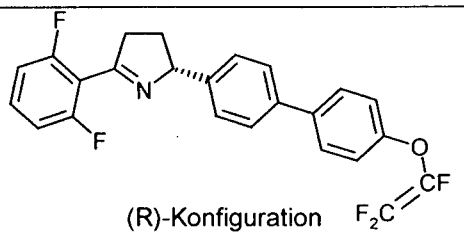
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle B

pflanzenschädigende Insekten

Heliothis virescens -Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.32	20
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	90
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	15
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	40	100

Beispiel C

Plutella-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen der Kohlschabe (Plutella xylostella) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

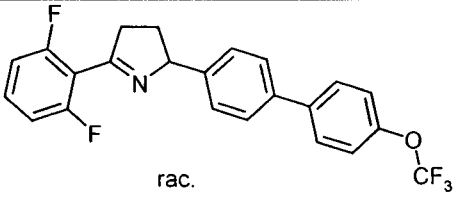
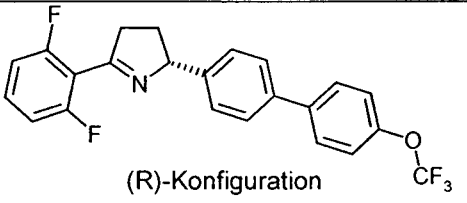
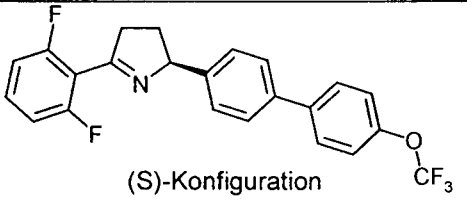
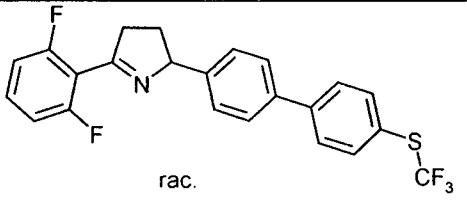
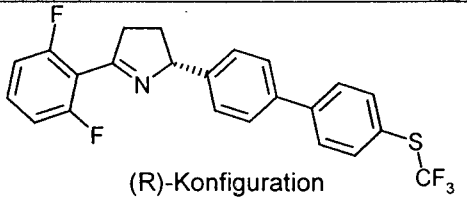
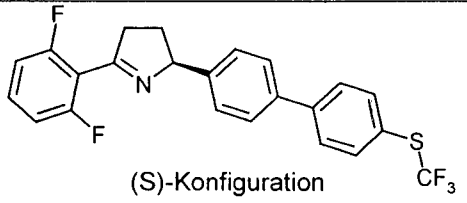
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

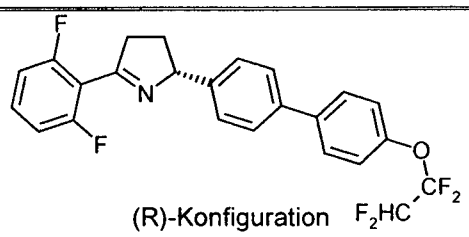
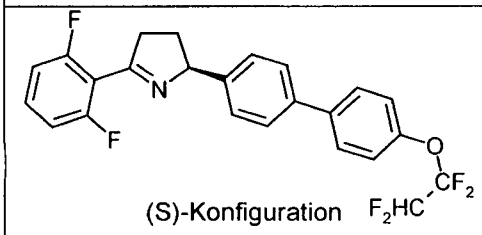
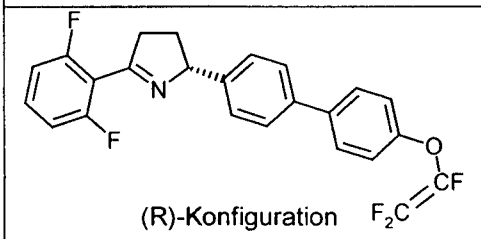
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle C

pflanzenschädigende Insekten

Plutella-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.01	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.01	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 rac.	bekannt	0.0128	10
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	45
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	5

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	0.32	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.064	100

Beispiel D

Spodoptera exigua-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Heerwurms (Spodoptera exigua) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

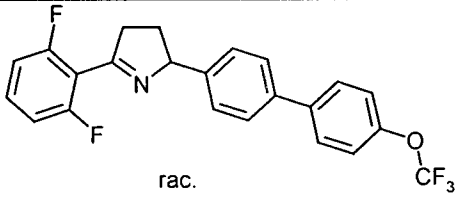
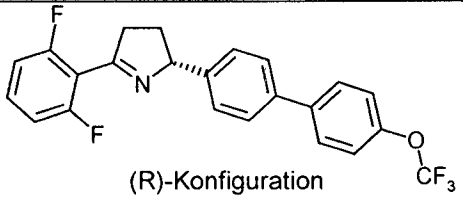
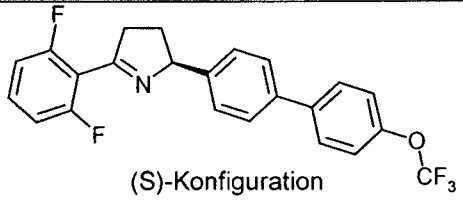
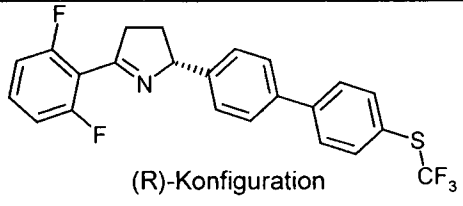
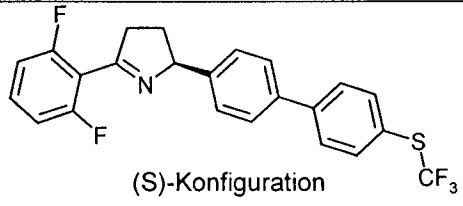
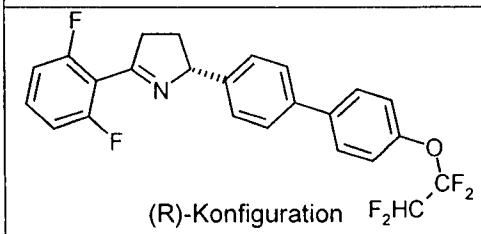
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

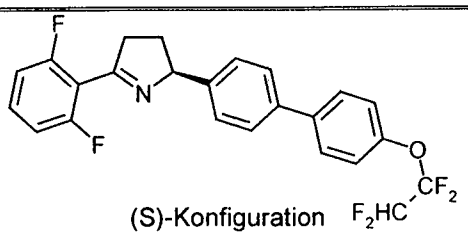
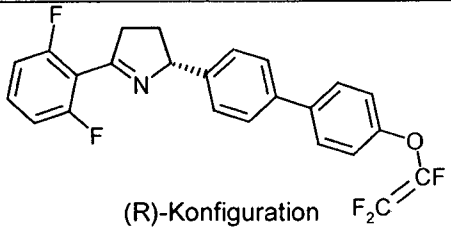
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle D

pflanzenschädigende Insekten

Spodoptera exigua-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.04	55
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.04	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	8	100

Beispiel E

Spodoptera frugiperda-Test

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Kohlblätter (Brassica oleracea) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Heerwurms (Spodoptera frugiperda) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

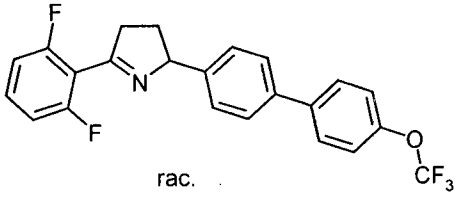
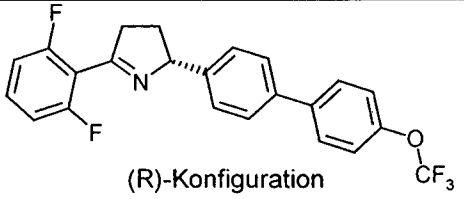
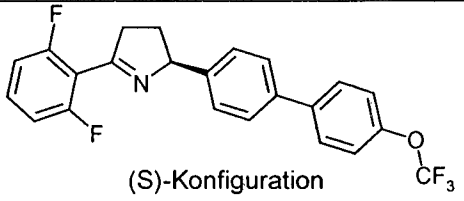
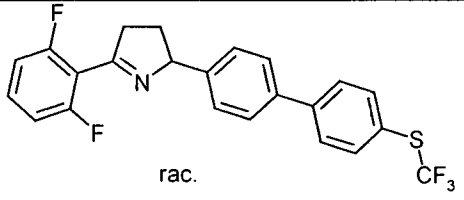
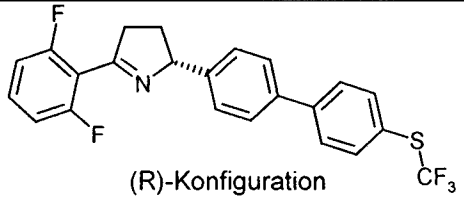
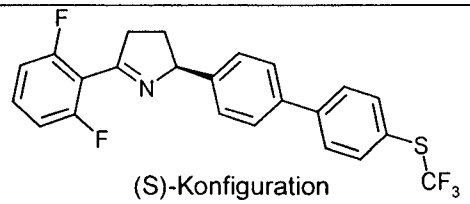
Nach der gewünschten Zeit wird die Abtötung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Raupen abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Raupen abgetötet wurden.

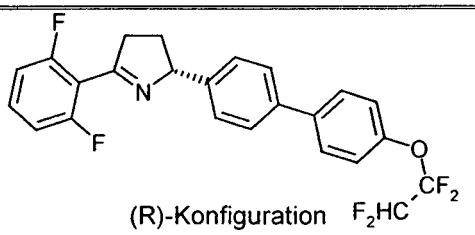
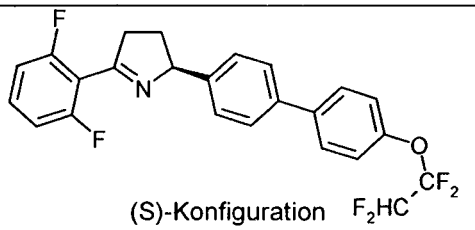
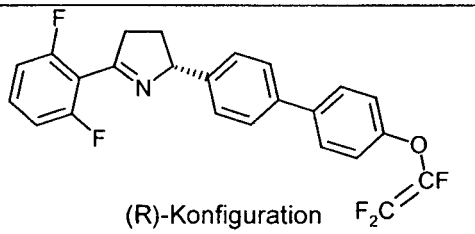
Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle E

pflanzenschädigende Insekten

Spodoptera frugiperda-Test

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 rac.	bekannt	0.02	25
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.02	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 rac.	bekannt	0.0128	20
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	65
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	10

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 6 d
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	1.6	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	1.6	100

Beispiel F

Tetranychus-Test (OP-resistent/Tauchbehandlung)

Lösungsmittel:	30	Gewichtsteile	Dimethylformamid
Emulgator:	1	Gewichtsteil	Alkylarylpolyglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Bohnenpflanzen (Phaseolus vulgaris), die stark von allen Stadien der gemeinen Spinnmilbe (Tetranychus urticae) befallen sind, werden in eine Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration getaucht.

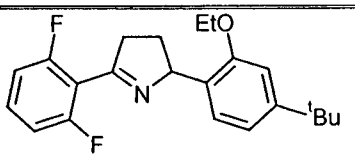
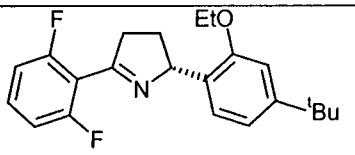
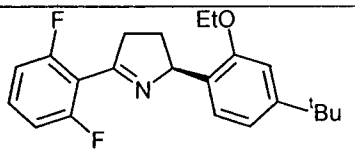
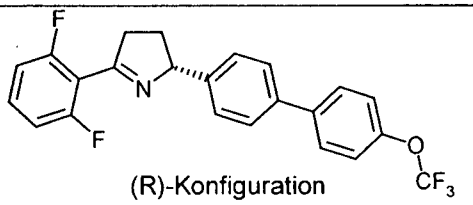
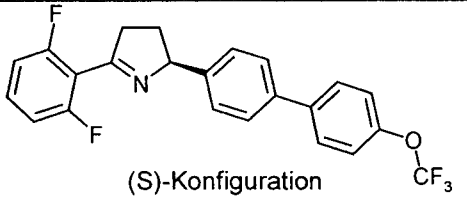
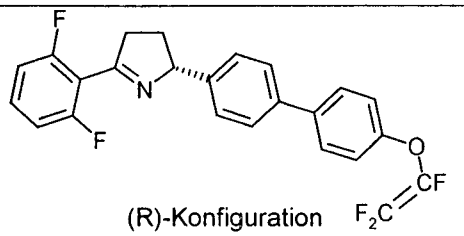
Nach der gewünschten Zeit wird die Wirkung in % bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, dass alle Spinnmilben abgetötet wurden; 0 % bedeutet, dass keine Spinnmilben abgetötet wurden.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle F

pflanzenschädigende Milben

Tetranychus-Test (OP-resistent/Tauchbehandlung)

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in % nach 7 d
 rac	bekannt	0.32	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.32	90
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	8	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.0128	95
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	0.0128	0
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	0.01	98

Beispiel G

Amblyomma hebraeum (EH) (mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Testtiere: gesogene Nymphen von *Amblyomma hebraeum*

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung verdünnt man die Wirkstofflösung mit Wasser auf die jeweils gewünschte Konzentration.

10 vollgesogene Nymphen werden in die zu testende Wirkstoffzubereitung 1 min getaucht. Die Tiere werden auf mit Filterscheiben bestückte Petrischalen (Ø 9.5 cm) überführt und abgedeckt. Nach 4 Wochen Aufbewahrung in einem klimatisierten Raum wird die Mortalität bestimmt.

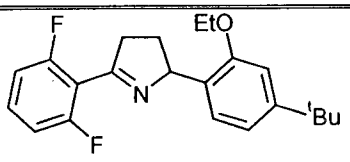
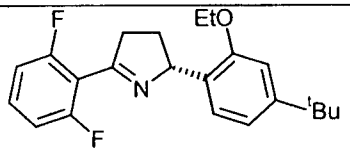
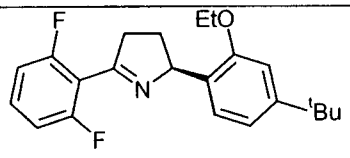
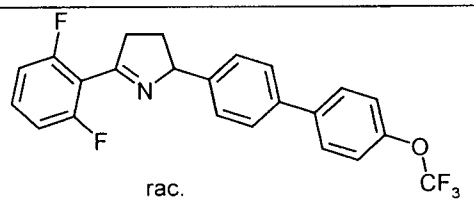
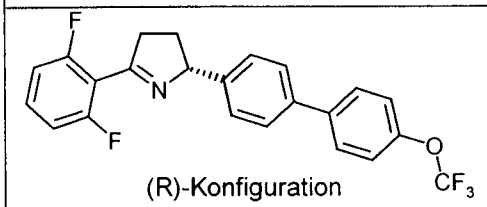
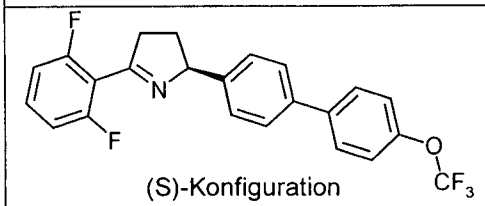
Dabei bedeutet 100 %, dass sich kein Tier normal gehäutet hat. 0% bedeutet, dass sich alle Tiere gehäutet haben.

Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle G

Amglyomma hebraeum (EH)

(mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Wirkstoff		Wirkstoff-konzentration in ppm	Abtötungsgrad in %
 rac.	bekannt	10	100
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	10	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	10	0
 rac.	bekannt	10	100
 (R)-Konfiguration	erfindungs-gemäß	10	100
 (S)-Konfiguration	Vergleichs-substanz	10	0

Beispiel H

Amblyomma hebraeum (EH) (mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren, ED50-Bestimmung)

Testtiere: gesogene Nymphen von Amblyomma hebraeum

Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung verdünnt man die Wirkstofflösung mit Wasser auf die jeweils gewünschte Konzentration.

Für die ED50-Bestimmung wird eine Dosiswirkungskurve mit dem Konzentrationsspektrum 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 ppm angesetzt.

10 vollgesogene Nymphen werden in die zu testende Wirkstoffzubereitung 1 min getaucht. Die Tiere werden auf mit Filterscheiben bestückte Petrischalen (Ø 9.5 cm) überführt und abgedeckt. Nach 4 Wochen Aufbewahrung in einem klimatisierten Raum wird die Mortalität bestimmt.

Dabei bedeutet 100 %, dass sich kein Tier normal gehäutet hat. 0% bedeutet, dass sich alle Tiere gehäutet haben.

Die Daten werden über eine 4-Parameter logistische Kurvenanpassung mit XLfit (ID Business Solutions Ltd.) berechnet. Wenn bei 1000 ppm keine 50%ige Mortalität erreicht wird, gilt der ED50 als nicht bestimmbar.

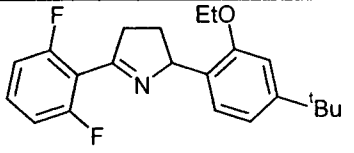
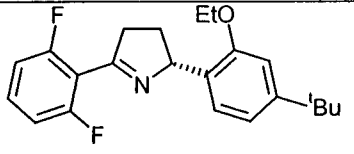
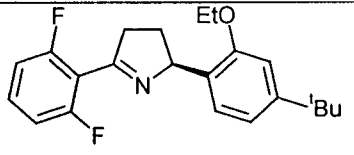
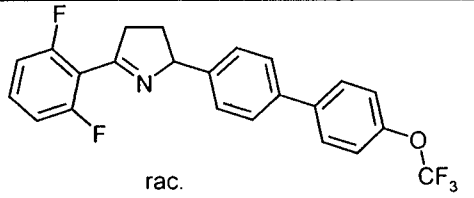
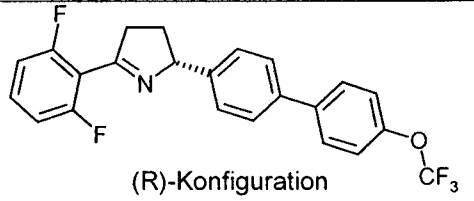
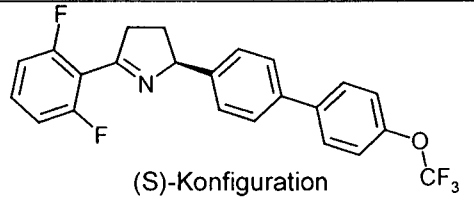
Wirkstoffe und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle H

Amglyomma hebraeum (EH)

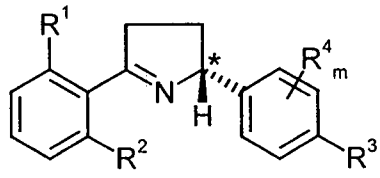
ED50-Bestimmung

(mehrwirtige Zeckennymphen/Tauchverfahren)

Wirkstoff		ED 50 (ppm)
 rac.	bekannt	0.27
 (R)-Konfiguration	erfindungsgemäß	0.14
 (S)-Konfiguration	Vergleichssubstanz	nicht messbar
 rac.	bekannt	0.58
 (R)-Konfiguration	erfindungsgemäß	0.20
 (S)-Konfiguration	Vergleichssubstanz	549.86

Patentansprüche

1. Optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I)



(I)

gefunden, in welcher

* für ein chirales Kohlenstoffatom mit (R)-Konfiguration steht,

m für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,

R^1 für Halogen oder Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Halogen steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Halogenalkyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, Bis-alkoxyboran, $-B(OH)_2$ oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

R^4 für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder $-S(O)_oR^6$ steht,

W^1 für Cyano, Halogen, Hydroxy, Alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogenalkenyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkenyloxy, Halogenalkenyloxy, Alkoxycarbonyl, Trialkylsilyl, Trialkylsilyloxy, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ oder $-SO_2NR^7R^8$ steht,

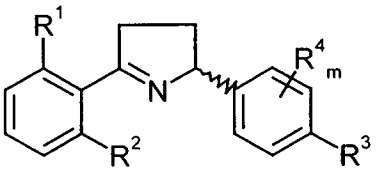
o für 0, 1 oder 2 steht,

R^6 für Wasserstoff, Alkyl oder Halogenalkyl steht,

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder gemeinsam für Alkylen oder Alkoxyalkylen stehen.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

A) racemische Verbindungen der Formel (I-rac)



(I-rac)

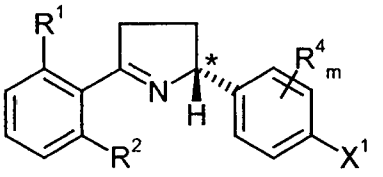
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

an einer stationären chiralen Kieselgelphase in Gegenwart eines Eluenten oder eines Eluenten-Gemisches als flüssiger Phase chromatographiert,

oder

B) (i) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

X^1 für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

mit metallorganischen Verbindungen der Formel (II)

A—M (II)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei

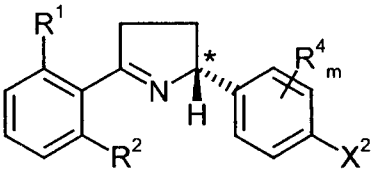
W^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, und

M für $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(ii) Verbindungen der Formel (I-b)



(I-b)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

X^2 für $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxoborolan)-2-yl, (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxoborinan)-2-yl, 1,3,2-Benzodioxaborol-2-yl, $Sn(^nBu)_3$ oder ZnCl steht,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

in welcher

A für gegebenenfalls einfach oder mehrfach aus der Liste W^1 substituiertes Phenyl steht,

wobei

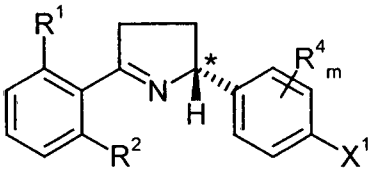
W^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, und

T für Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$ steht,

in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

oder

(iii) Verbindungen der Formel (I-a)



(I-a)

in welcher

R^1, R^2, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

X^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit Aromaten der Formel (III)

T—A (III)

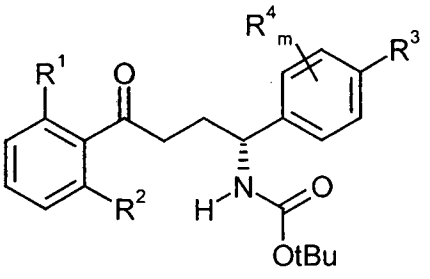
in welcher

A und T die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Katalysators, in Gegenwart von 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan oder von 5,5,5',5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 4,4,4',4',6,6'-Hexamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan oder von 2,2'-Bi-1,3,2-benzodioxaborol und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in einer Tandem-Reaktion umsetzt,

oder

C) optisch aktive Boc-geschützte Aminoketone der Formel (IV)

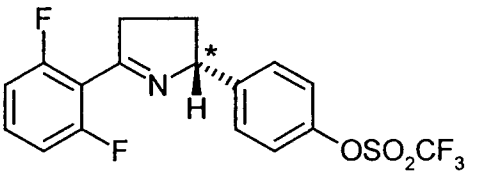


(IV)

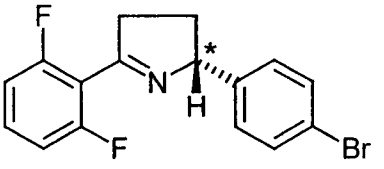
in welcher R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

durch Behandlung mit eine Lewissäure bzw. Protonsäure entschützt und das *in situ* entstandene Amin in Gegenwart einer Säure cyclisieren lässt.

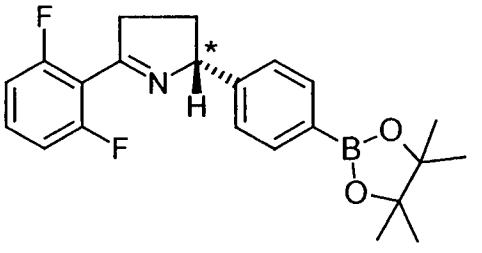
3. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



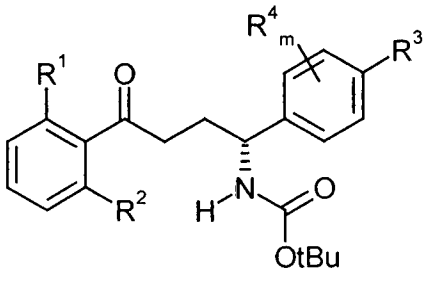
4. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



5. Optisch aktives Δ^1-Pyrrolin gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende Formel



6. Optisch aktive Aminoketone der Formel (IV)

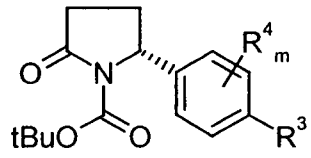


(IV)

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Optisch aktive N-Boc-Lactame der Formel (V)

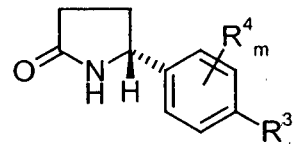


(V)

in welcher

R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Optisch aktive Lactame der Formel (VII)

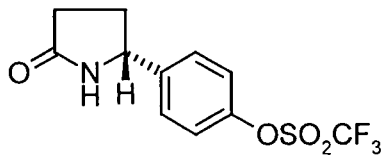


(VII)

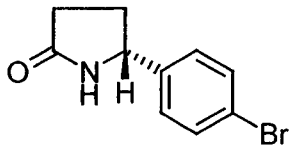
in welcher

R^3, R^4 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Optisch aktives Lactam gemäß Anspruch 8, gekennzeichnet durch die folgende Formel



10. Optisch aktives Lactam gemäß Anspruch 8, gekennzeichnet durch die folgende Formel



11. Schädlingsbekämpfungsmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 neben Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung von Schädlingen.

13. Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 auf Schädlinge und/oder ihren Lebensraum einwirken lässt.

14. Verfahren zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen vermischt.

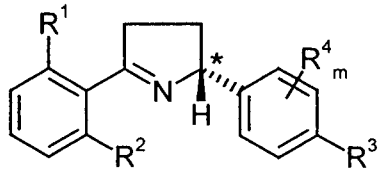
15. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln.

314

Optisch aktive 2,5-Bisaryl-Δ^1-Pyrroline

Z u s a m m e n f a s s u n g

Neue optisch aktive Δ^1-Pyrroline der Formel (I)



(I)

in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4, und m die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben,

mehrere Verfahren zur Herstellung dieser Stoffe und deren Verwendung zur Bekämpfung von Schädlingen.

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

CERTIFICACION DE PRIORIDAD SOBRE LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Número de expediente:	**100 47 110.2**
Fecha de solicitud:	**22 de Septiembre de 2000**
Solicitante/Propietario:	**Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/Alemania**
Titulo:	**2,5-Bisaril-Δ^1-pirrolinas opticamente activas.**
Clasificación Internaciona de Patentes:	**C 07 D, A 01 N, C 07 C**

Las piezas adjuntas son una reproducción fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

München, a 26 de Junio de 2001
Oficina Alemana de Patentes y Marcas.
El presidente
Firmado por orden: Waimer.

Hay un sello estampado en seco que dice: Oficina Alemana de Patentes y Marcas.

2,5-BISARIL-Δ^1-PIRROLINAS OPTICAMENTE ACTIVAS

La presente invención se refiere a nuevas 2,5-bisaril-Δ^1-pirrolinas ópticamente activas, a varios procedimientos para su obtención y a su empleo como agentes pesticidas.

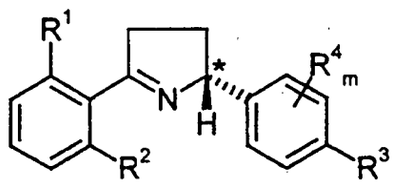
Se han descrito ya en las WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438 Δ^1-pirrolinas racémicas como agentes pesticidas.

Sin embargo no son completamente satisfactorios, en todos los campos de aplicación, los niveles de actividad y/o la duración de la actividad de estos racematos conocidos con anterioridad, especialmente contra determinados organismos y/o con ocasión de bajas cantidades de aplicación.

Debido a los múltiples requisitos que se exigen a los modernos agentes pesticidas por ejemplo en lo que se refiere al nivel de actividad, a la duración de la actividad, al espectro de actividad, al espectro de aplicación, a la toxicidad, a la combinación con otros productos activos, a la combinación con agentes auxiliares de las fórmulación o de la síntesis, y debido a la posible aparición de resistencias, no puede considerarse, sin embargo, como cerrado el desarrollo de tales productos y existe permanentemente una elevada necesidad de nuevos compuestos que proporcionen ventajas, al menos en lo que se refiere a aspectos parciales, frente a los compuestos conocidos.

La tarea de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos ópticamente activos de la fórmula general (I). De este modo puede reducirse la cantidad de aplicación cuando se efectúa una aplicación a modo de agentes pesticidas.

Se han encontrado ahora nuevas Δ^1-pirrolinas, ópticamente activas, de la fórmula (I)



(I)

en la que

* significa un átomo de carbono quiral con la configuración (R),

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

R^1 significa halógeno o metilo,

R^2 significa hidrógeno o halógeno,

R^3 significa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, alcoxi, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bisalcoxiborano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

R^4 significa halógeno, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi o $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo, halógenoalquilo, alquenilo, halógenoalquenilo, alcoxi, halógenoalcoxi, alqueniloxi, halógenoal-queniloxi, alcoxicarbonilo, trialquilsililo, trialquilsililoxi, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$

o significa 0, 1 o 2,

R^6 significa hidrógeno, alquilo o halógenoalquilo,

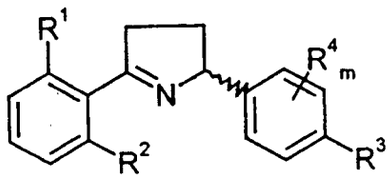
R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o conjuntamente significan alquileno o alcoxialquileno.

En todos los compuestos descritos anteriormente y que se describirán a continuación un asterisco (*) en las fórmulas representa, respectivamente, un

átomo de carbono quiral, en el que se presenta la configuración (R).

Se ha encontrado además que se obtienen los compuestos ópticamente activos de la fórmula (I), si

A) se cromatografían compuestos racémicos de la fórmula (I-rac)



(I-rac)

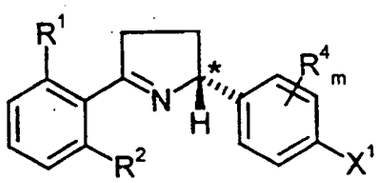
en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una fase de gel de sílice estacionaria quiral, en presencia de un eluyente o de una mezcla de eluyentes a modo de fase líquida,

o

B) (i) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados y

X^1 significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

con compuestos organometálicos de la fórmula (II)

A—M **(II)**

en la que

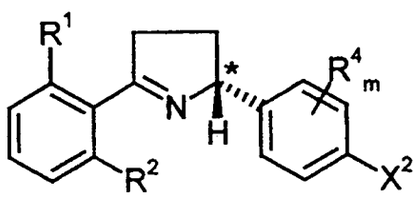
A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados anteriormente indicados, y

M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(ii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-b)



(I-b)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

X^1 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

en la que

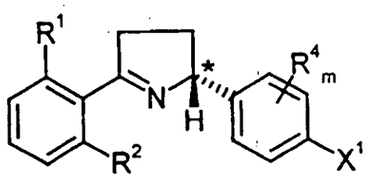
A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados anteriormente indicados y

T significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(iii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4, X^1 y m tienen los significados anteriormente indicados,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

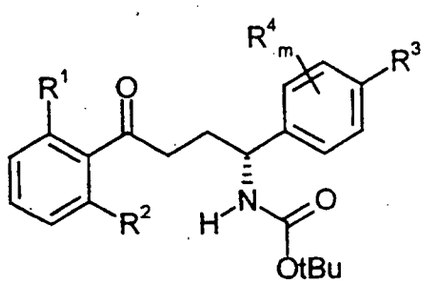
en la que

A y T tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxoborilano o de 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o de 2,2'-bi-1,3,2-benzodioxaborol y, en caso dado, en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente, en una reacción tandem,

o

C) se desprotegen aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

mediante tratamiento con un ácido de Lewis o bien con un ácido protónico y la amina, formada *in situ*, se cicla en presencia de un ácido.

Finalmente se ha encontrado que los compuestos según la invención de la fórmula (I) poseen propiedades insecticidas muy buenas y que pueden emplearse tanto en la protección de las plantas como también en la protección de los materiales para la lucha contra las pestes indeseables tales como insectos.

Sorprendentemente los compuestos de la fórmula (I) según la invención presentan una actividad insecticida sensiblemente mejor que la de los racematos correspondientes, que se conocen también como compuestos altamente activos con propiedades insecticidas, y son análogos a los de la configuración (S).

Sorprendentemente el material de la columna, empleado en el procedimiento (A), seleccionado entre una pluralidad de fases fijas ensayadas, comercialmente obtenibles, para la separación de los compuestos racémicos de la fórmula (I-rac) como exclusivo, los enantiómeros correspondientes con elevada pureza y con elevados rendimientos.

Los compuestos según la invención están definidos en general por medio de la fórmula (I). Los substituyentes o bien los intervalos preferentes de los restos indicados en las fórmulas anteriormente descritas y que se indicarán a continuación, se explican seguidamente.

Preferentemente,

m significa 0, 1, 2 o 3.

Preferentemente,

R^1 significa flúor, cloro, bromo o metilo.

Preferentemente,

R^2 significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Preferentemente,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bis(alcoxi con 4 a 8 átomos de carbono)borano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1.

Preferentemente,

R^4 significa halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o $-S(O)_oR^6$.

Preferentemente,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililo, tri(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)sililoxi, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$,

Preferentemente,

o significa 0, 1 o 2.

Preferentemente,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

Preferentemente,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6

átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o conjuntamente significan alquileno con 2 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquileno con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo morfolina).

De forma especialmente preferente,

m significa 0, 1, o 2.

De forma especialmente preferente,

R^1 significa flúor, cloro o metilo.

De forma especialmente preferente,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro.

De forma especialmente preferente,

R^3 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxi, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono; significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro; significa $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1.

De forma especialmente preferente,

R^4 significa flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro o significa $-S(O)_oR^6$.

De forma especialmente preferente,

W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxi, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente por flúor o por cloro, significa alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$.

De forma especialmente preferente,

o significa 0, 1 o 2.

De forma especialmente preferente,

R^6 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro.

De forma especialmente preferente,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido por flúor o por cloro, o conjuntamente significan alquileno con 4 a 5 átomos de carbono.

De forma muy especialmente preferente,

m significa 0, 1 o 2.

De forma muy especialmente preferente,

R^1 significa flúor, cloro o metilo.

De forma muy especialmente preferente,

R^2 significa hidrógeno, flúor o cloro.

De forma muy especialmente preferente,

R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, 2-propenilo, butenilo, propargilo, butinilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-

butoxi, $-SO_2CF_3$, $-SO_2(CF_2)_3CF_3$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $-B(OH)_2$ o significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituido respectivamente por flúor o por cloro o significa fenilo substituido en caso dado de una a tres veces por la lista W^1.

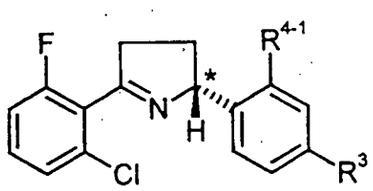
De forma muy especialmente preferente,

R^4 significa flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, triflúormetilo, diflúormetoxi, triflúormetoxi o $-SO_2CF_3$.

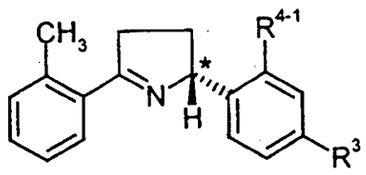
De forma muy especialmente preferente,

W^1 significa ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, triflúormetoxi, diflúormetoxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CF_2CH_2F$, $-CF_2CCl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHFCF_3$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2H$, $-CF_2CHFCF_3$, $-OCF_2CF_2H$, $-OCF{=}CF_2$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCHF_2$, $-SOCHF_2$, $-SO_2CHF_2$, $-OSi(Me_2)t\text{-}Bu$, $-SO_2NMe_2$ o $-CO_2Et$.

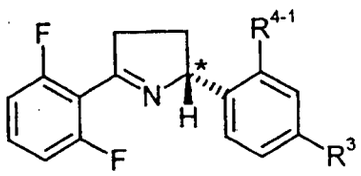
Son preferentes además los compuestos de las fórmulas (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) y (I-g)



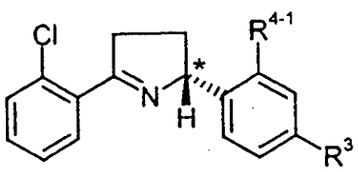
(I-c)



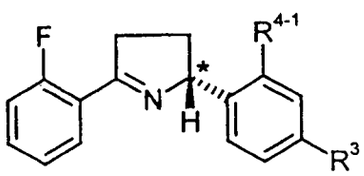
(I-d)



(I-e)



(I-f)



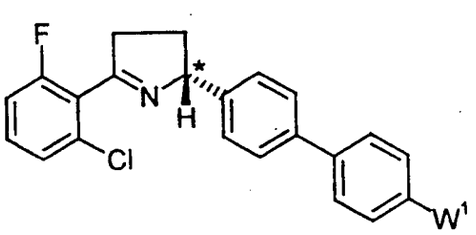
(I-g)

en las cuales, respectivamente

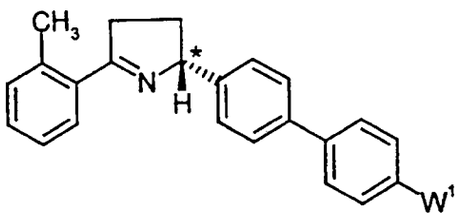
R^3 tiene los significados anteriormente indicados y

R^{4-1} significa hidrógeno, metoxi o etoxi.

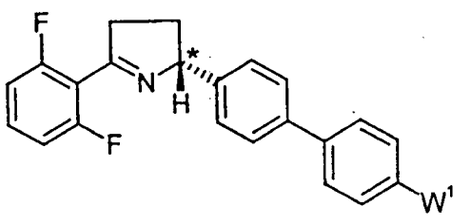
Además son preferentes los compuestos de las fórmulas (I-h), (I-i), (I-j), (I-k) y (I-l)



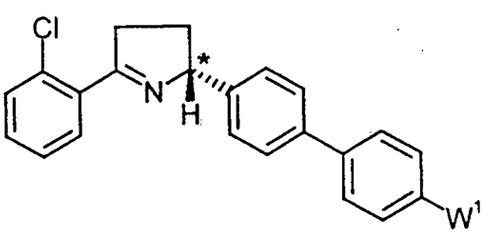
(I-h)



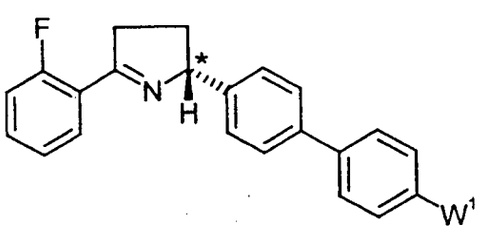
(I-i)



(I-j)



(I-k)



(I-l)

en las cuales, respectivamente

W^1 tiene los significados anteriormente indicado.

En las definiciones anteriormente indicadas oxialquileno o bien tioalquileno significan –O-alquilo- o bien –S-alquilo y alquilenoxi o bien alquilentio significa –alquilo-O- o bien –alquilo-S-, oxialquilenoxi significa –O-alquilo-O.

Son preferentes, especialmente preferentes o muy especialmente preferentes

los compuestos que portan los substituyentes citados como preferentes, como especialmente preferentes o como muy especialmente preferentes.

Los restos hidrocarbonados saturados o insaturados tales como alquilo o alquenilo, incluso en combinación con heteroátomos, tal como por ejemplo en alcoxi, son, en tanto en cuanto sea posible, respectivamente de cadena lineal o de cadena ramificada.

Los restos substituidos en caso dado pueden estar monosubstituidos o polisubstituidos, pudiendo ser iguales o diferentes los restos en el caso de polisubstituciones. Varios restos con el mismo índice, tal como por ejemplo m restos R^4 para $m > 1$, pueden ser iguales o diferentes.

Las definiciones de los restos o bien las explicaciones indicadas anteriormente de manera general o citadas en los intervalos preferentes pueden combinarse sin embargo arbitrariamente entre sí, es decir entre los respectivos intervalos y los intervalos preferentes. Estas son válidas para los productos finales así como, de manera correspondiente, para los productos de partida y para los productos intermedios.

Explicaciones de los procedimientos y de los productos intermedios:

Procedimiento A.

Los compuestos racémicos, necesarios como productos de partida, para la realización del procedimiento A según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (I-rac). En esta fórmula R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente los significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

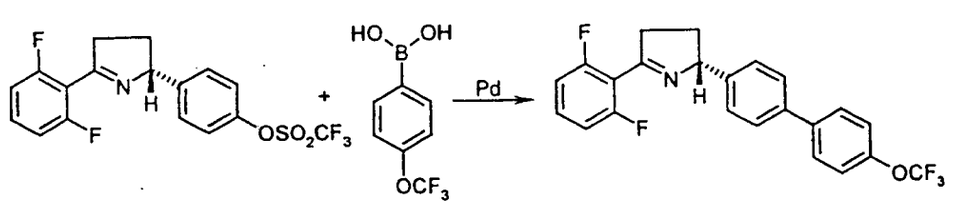
Los compuestos racémicos, de la fórmula (I-rac), empleados en la realización

del procedimiento A según la invención, son conocidos y pueden prepararse según procedimientos en sí conocidos (WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438).

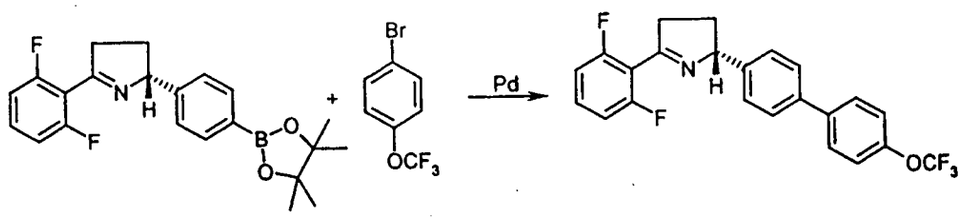
En la realización del procedimiento A según la invención se trabaja según los métodos de la cromatografía preparativa, preferentemente según los métodos de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este caso se utiliza una fase estacionaria quiral de gel de sílice. Se ha revelado como especialmente adecuado para la separación de los compuestos de la fórmula (I-rac) en los dos enantiómeros, un gel de sílice modificado con tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)-celulosa. Este material de separación puede obtenerse en el comercio. No obstante pueden emplearse también otras fases estacionarias a modo de material para cromatografía.

Procedimiento B.

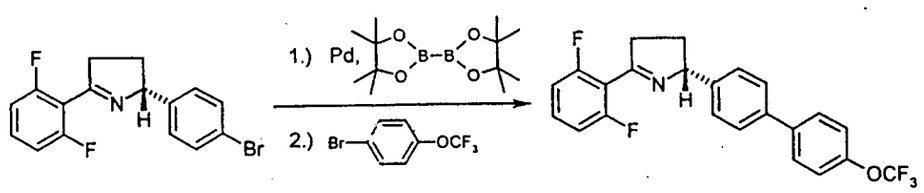
Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-(4-triflúormetilsulfoniloxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol, el ácido 4-triflúormetoxifenilborónico y un catalizador de paladio como productos de partida, podrá representarse el procedimiento B (i) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol, el 4-triflúormetoxi-bromofenilo y un catalizador de paladio podrá representarse el procedimiento B (ii) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean el (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-(4-bromo-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol, el 4-triflúormetoxi-bromofenilo, un catalizador de paladio y el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil—2,2'-bi-1,3,2-dioxoborolano, como productos de partida, podrá representarse el procedimiento B (iii) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Los compuestos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento B según la invención, están definidos en general por medio de las fórmulas (I-a) y (I-b).

En estas fórmulas R^1, R^2, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Preferentemente,

X^1 significa Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

De forma especialmente preferente,

X^1 significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

De forma muy especialmente preferente,

X^1 significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

Preferentemente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinal)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl.

De forma especialmente preferente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxoborinan)-2-ilo, o 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo.

De forma muy especialmente preferente,

X^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo o (4,4,6-trimetil-1,3,2,dioxoborinan)-2-ilo.

En este caso los restos R^6, R^7 y R^8 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido indicados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las iminas cíclicas, ópticamente activas, de las fórmulas (I-a) y (I-b) son nuevas y se obtienen de manera análoga a la de los procedimientos A o C.

Los compuestos organometálicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento B (i) según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (II).

Preferentemente,

A significa fenilo insubstituido o substituido de una a cuatro veces por la lista W^1.

De forma especialmente preferente,

A significa fenilo insubstituido o substituido de una a dos veces por la lista W^1.

De forma muy especialmente preferente,

A significa fenilo substituido de una a dos veces por la lista W^1.

En este caso W^1 tiene preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Preferentemente,

M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl.

De forma especialmente preferente,

M significa $-B(OH)_2$ o $Sn(^nBu)_3$.

De forma muy especialmente preferente,

M significa $-B(OH)_2$.

Los compuestos organometálicos de la fórmula (II) son parcialmente conocidos. De manera ejemplificativa pueden prepararse los ácidos borónicos [por ejemplo M = $-B(OH)_2$] también a partir de (bromo)-aromatos mediante litiación o bien intercambio Br-Li (Mg) y a continuación reacción con compuestos de trisalcoxiboro (véase por ejemplo las publicación Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8237-8240).

Los aromatos, necesarios como productos de partida para la realización de los procedimiento B (ii) y B (iii) según la invención están definidos en general por medio de la fórmula (III). En este caso A significa preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos restos que ya han sido citados como preferentes, como especialmente preferentes o bien como muy especialmente preferentes en la descripción de los compuestos de la

fórmula (II).

Preferentemente,

T significa Cl, Br, $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$.

De forma especialmente preferente,

T significa Cl, Br o $-OSO_2CF_3$.

De forma muy especialmente preferente,

T significa Br o $-OSO_2CF_3$.

Los aromatos de la fórmula (III) son conocidos en general o bien pueden obtenerse en el comercio.

El procedimiento B (iii) según la invención puede llevarse a cabo según dos variantes. Puede disponerse bien un compuesto de la fórmula (I-a) o un compuesto de la fórmula (III). El procedimiento B (iii) debe considerarse como reacción tandem de los procedimientos B (i) y B (ii).

En la realización del procedimiento (B) según la invención se emplea, en general, un catalizador de paladio, que puede emplearse, a su vez, con o sin adición de otros ligandos. Preferentemente se emplean como catalizadores $PdCl_2$(dppf) [dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $Pd_2(dba)_3$ [dba = dibencilidenacetona] o $Pd(OAc)_2$, de forma especialmente preferente ($PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$,o $Pd(OAc)_2$, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf) o $Pd(PPh_3)_4$.

En la realización del procedimiento B (i) según la invención se emplearán especialmente, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$.

En la realización del procedimiento B (ii) según la invención se empleará especialmente, de forma muy especialmente preferente $Pd_2(dba)_3$.

En la realización del procedimiento B (iii) según la invención se emplearán

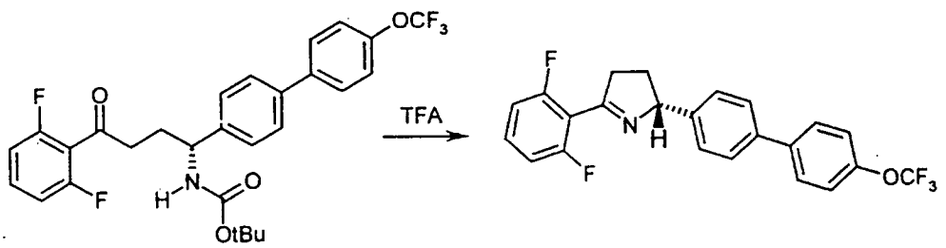
especialmente, de forma muy especialmente preferente $PdCl_2$(dppf) en la primera etapa $PdCl_2$(dppf), $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ en la segunda etapa de la reacción tandem.

Como ligandos entran en consideración triarilfosfinas, trialquilfosfinas o arsinas. Preferentemente se emplean dppf, PPh_3, $P(t\text{-}Bu)_3$, Pcy_3 o $AsPh_3$, de forma especialmente preferente dppf.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse, a partir de los compuestos de la fórmula (I-b) [X^2 = (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan)-2-ilo] también de manera análoga a la de los métodos conocidos (J. Org. Chem. 1995, **60**, 7508; Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 3841).

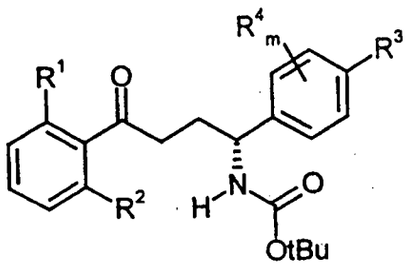
Procedimiento C.

Si se emplea el terc.-butil-(1R)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxo—1-[4'-(triflúor-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butilcarbamato y el ácido triflúoracético como productos de partida, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (C) según la invención por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Las aminocetonas, necesarias como productos de partida en la realización del procedimiento C según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (IV). En esta fórmula R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



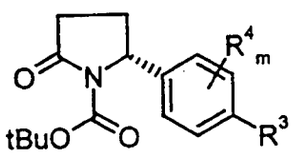
(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

son nuevas. Pueden prepararse sí

α) se hacen reaccionar N-Boc-lactamas ópticamente activas de la fórmula (V)

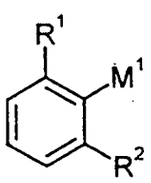


(V)

en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

con aromatos metalizados de la fórmula (VI)



(VI)

en la que

R^1 y R^2 tienen los significados anteriormente indicados y

M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl,

en presencia de un diluyente, a temperaturas comprendidas entre –70°C y +70°C.

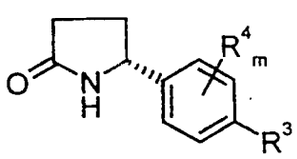
Los aromatos metalizados, necesarios como productos de partida en la realización del procedimiento α, están definidos en general por medio de la fórmula (VI). En esta fórmula, R^1 y R^2 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. Preferentemente M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl, de forma especialmente preferente significa Li, MgCl, MgBr, MgI, de forma muy especialmente preferente significa Li, MgCl, MgBr.

Los aromatos metalizados de la fórmula (VI) son parcialmente conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos, por ejemplo litiación o reacción de Grignard, a partir de los aromatos, o de los halógenoaromatos correspondientes.

Las N-Boc-lactamas necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento α están definidas en general por medio de la fórmula (V). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Las N-Boc-lactamas de la fórmula (V) son nuevas. Estas pueden prepararse por ejemplo sí

β) se hacen reaccionar lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII)



(VII)

en la que

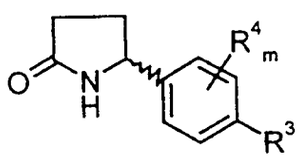
R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

según métodos usuales, por ejemplo con di-terc.-butil-dicarbonato en presencia de una base (véanse la publicación de M.M. Hansen y J.R. Riggs,Tetrahedron Let. **1998,** *39*, 2705-2706).

Las lactamas necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento β, están definidas en general por medio de la fórmula (VII). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes , etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según l invención.

Las lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII) son nuevas. Estas pueden prepararse sí

γ) se cromatografían lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac)



(VII-rac)

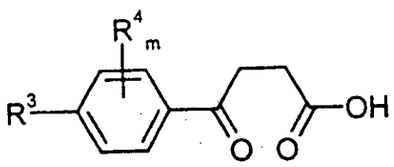
en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

sobre una fase estacionaria quiral de gel de sílice y el eluato se concentra por evaporación bajo presión reducida,

o

δ) se hacen reaccionar ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII)



(VIII)

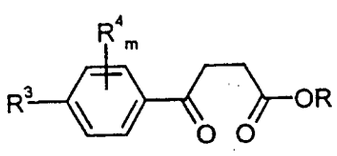
en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una síntesis con varias etapas,

o

ε) se hacen reaccionar ésteres de ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII-a)



(VIII-a)

en la que

R significa alquilo y

R^3, R^4 y m tienen los significados anteriormente indicados,

en una síntesis con varias etapas.

Las lactamas racémicas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento γ, están definidas en general por medio de la fórmula (VII-rac). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos, preferentes, especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

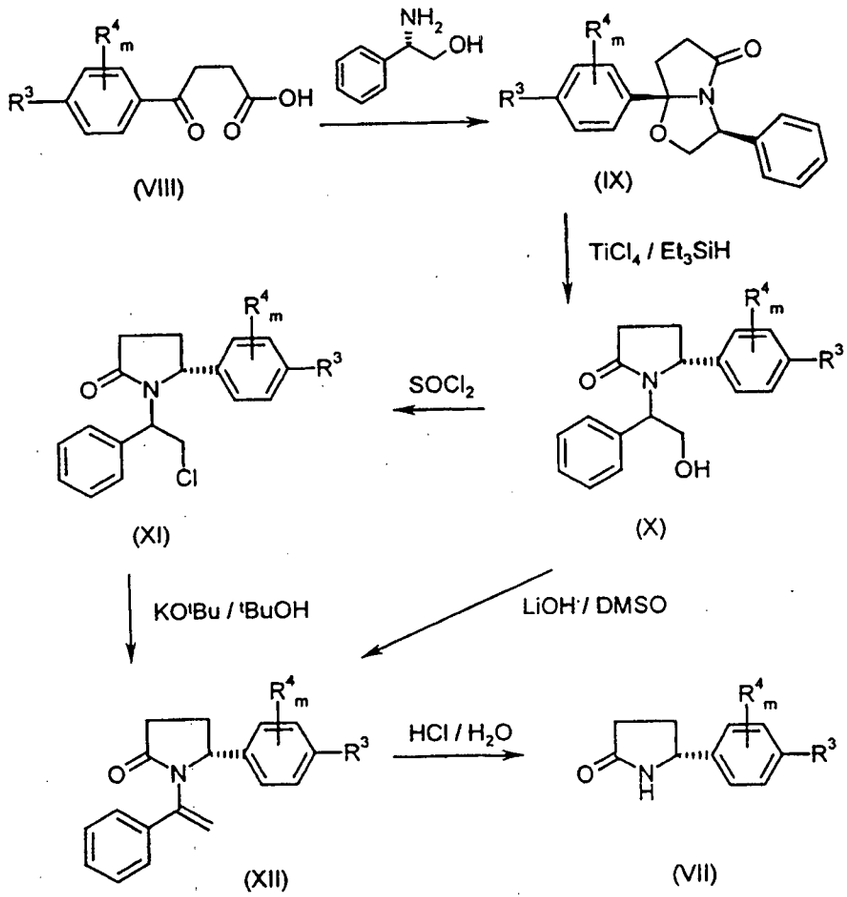
Las lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac) son conocidas y pueden prepararse según procedimientos en sí conocidos (WO 99/59968, WO 99/59967 y

WO 98/22438).

En la realización del procedimiento γ se trabaja según métodos de la cromatografía preparativa, preferentemente según los métodos de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este caso se utilizará una fase estacionaria quiral de gel de sílice. Para la separación de los compuestos de la fórmula (VII-rac) se ha revelado como especialmente adecuado un derivado del gel de sílice (por ejemplo mercaptopropil-gel de sílice), que está modificado con N-metacriloilo-L-leucil-D-metilamida. Este material de separación es conocido (véase la EP-A 0 379 917).

Sorprendentemente pueden separarse las lactamas racémicas de la fórmula (VII-rac) en columnas relativamente pequeñas [450 mm x 75 mm, (I.D.)] en breve tiempo (gradientes menores que 20 minutos) mediante cromatografía repetida a escala de kg, con lo cual este procedimiento puede emplearse también a escala industrial. Frente a las fases quirales estacionarias, obtenidas en el comercio, el material empleado presenta claramente valores mayores de enantioselectividad α (α= 16 frente a α = 3 hasta 4; cuanto mayor sea el valor α tanto mejor se separarán entre sí los enantiómeros).

El procedimiento δ con varias etapas, según la invención, puede representarse por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) se condensan con 2(S)-2-amino-2-feniletanol para dar lactamas cíclicas de la fórmula (IX), que se obtienen usualmente en forma de diastereómeros.

La disociación por reducción de las lactamas bicíclicas de la fórmula (IX) con empleo de un ácido de Lewis, (por ejemplo $TiCl_4$) y de un agente reductor (por ejemplo Et_3SiH) proporciona γ-lactamas N-protegidas de la fórmula (X) (véase la publicación J. Org. Chem. **1992**, *57*, 1656).

El grupo hidroxi en las γ-lactamas de la fórmula (X) puede transformarse en

un grupo disociable mediante tratamiento con un agente de cloración (por ejemplo cloruro de tionilo) (por ejemplo un átomo de cloro, véase la publicación Tetrahedron Asymmetry **1996**, *7*, 1835), con lo cual se obtiene el cloruro de la fórmula (XI).

La deshidrohalogenación de (XI) mediante tratamiento con una base (por ejemplo KOtBu) proporciona N-vinillactamas de la fórmula (XII).

Las γ-lactamas de la fórmula (X) pueden transformarse también directamente en N-vinillactamas de la fórmula (XII) por ejemplo mediante tratamiento con una base (por ejemplo LiOH) en un disolvente adecuado (por ejemplo DMSO) a temperaturas comprendidas entre 60°C y 140°C (véase la publicación J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

La hidrólisis favorecida por medio de ácidos de (XII) (por ejemplo empleo de HCl 1M) proporciona γ-lactamas de la fórmula (VII) (véase la publicación J. Org. Chem. **1996**, *61*, 5813).

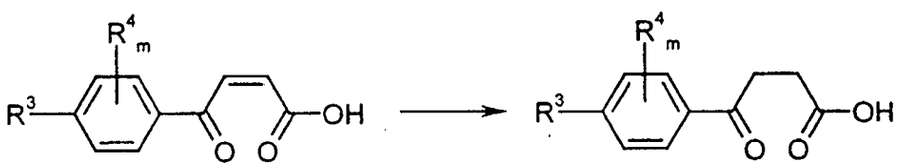
Los ácidos δ-cetocarboxílicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento δ según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (VIII), los productos intermedios están definidos en general por medio de las fórmulas (IX), (X) (XI) y (XII). En estas fórmulas R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc., en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) son parcialmente conocidos. Estos pueden prepararse según métodos parcialmente conocidos. Se obtienen los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VII) por ejemplo mediante reacción de los aromatos correspondientes con anhidrido del ácido succínico o bien a partir del cloruro de los monoésteres del ácido succínico en presencia de un ácido de

Lewis (por ejemplo cloruro de aluminio) y, en caso dado, en presencia de un diluyente, (por ejemplo 1,2-dicloroetano) (véase por ejemplo la publicación Org. Prep. Proced. Int. **1995**, *27*, 550-552).

En el caso de los aromatos que no permitan una acilación de Friedel-Crafts, puede emplearse, como alternativa, un derivado organometálico correspondiente tal como por ejemplo un reactivo de Grignard (véase la publicación Syn. Commun. **1996**, *26*, 3897).

Los ácidos γ-cetocarboxílicos de la fórmula (VIII) pueden prepararse también por reducción de carbonil-compuestos α,β-insaturados de la fórmula (XIII) por ejemplo mediante empleo de polvo de Zn en ácido acético glacial según el esquema de reacción siguiente (véase la publicación Chem. Pharm. Bull. **1988**, *36* 2050).

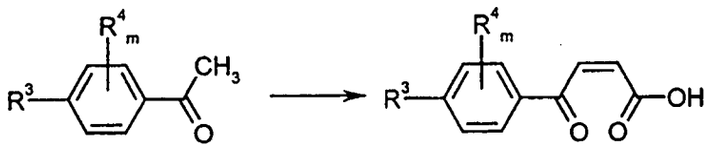


(XIII) (VIII)

Los carbonil-compuestos están definidos en general por medio de la fórmula (XIII). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

Los carbonil-compuestos α,β-insaturados de la fórmula (XIII) son parcialmente conocidos y/o pueden prepararse por ejemplo mediante condensación de acetofenonas de la fórmula (XIV) con ácido glioxálico en presencia de una base

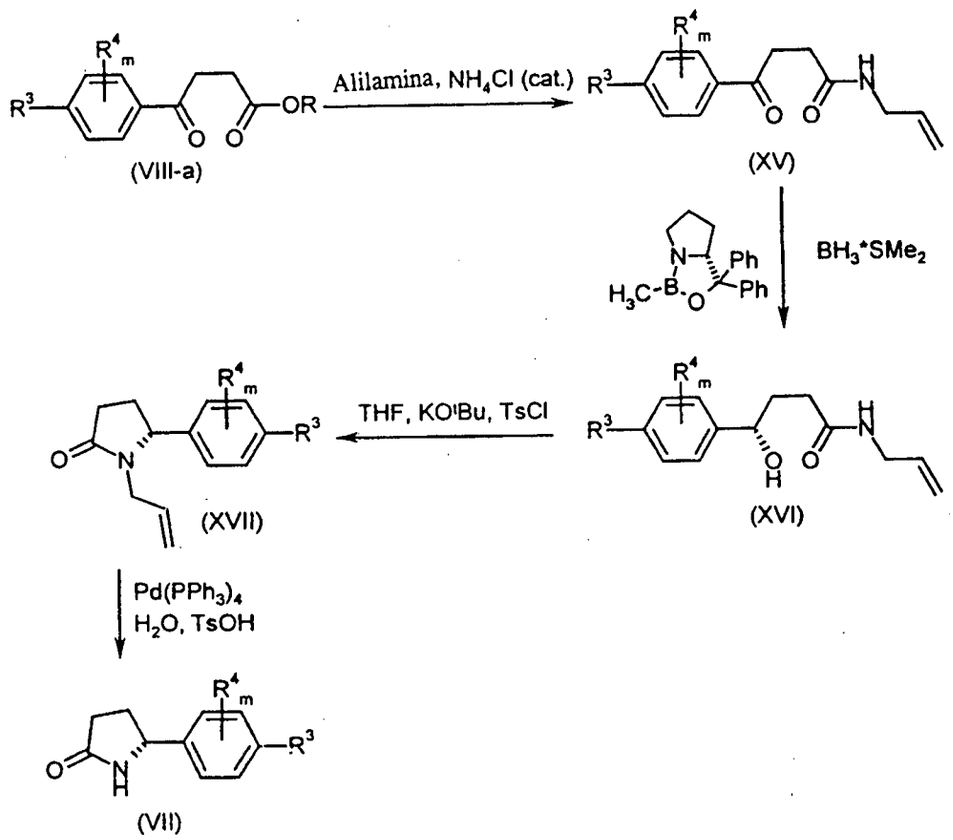
(por ejemplo NaOH) y, en caso dado, en presencia de un diluyente (por ejemplo agua, EtOH) según el esquema de reacción siguiente (véase por ejemplo la publicación J. Med. Chem. **1996**, *39* 4396).



(XIV) (XIII)

Las acetofenonas están definidas en general por medio de la fórmula (XIV). En esta fórmula R^3, R^4 y m tienen preferentemente, de forma especialmente preferente o bien de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. Las acetofenonas de la fórmula (XIV) son conocidas.

El procedimiento ε con varias etapas puede representarse por medio del esquema de fórmulas siguiente.



La reacción de un éster de ácido γ-cetocarboxílico de la fórmula (VIII-a) con alilamina en presencia de cloruro de amonio conduce a alilamidas de la fórmula (XV) (véase la publicación Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, tomo VIII, capítulo 6, páginas 653 y siguientes).

La cetofuncionalidad en los compuestos de la fórmula (XV) puede reducirse de manera enantioselectiva según el protocolo *Corey, Bakshi & Shibata* (reducción CBS) en presencia de un catalizador {por ejemplo (3aR)-1-metil-3,3,6-trifeniltetrahidro-3H-pirrolo [1,2-c] [1,33,2]oxazaborol, obtenible en el comercio} (véase la publicación Angew. Chem. **1998**, *110*, 2093 y las referencias citadas en la misma).

La ciclación subsiguiente de los compuestos de la fórmula (XVI) para dar las

N-alil-lactamas de la fórmula (XVII) se consigue por medio de un desprotonizado doble con KOtBu y reacción con cloruro de tosilo (véase la publicación Synth. Commun. **1988**, *18*, 1159) sin pérdida apreciable de información estereoquímica. Sorprendentemente puede desistirse al empleo de la triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT), cancerígeno, a modo de codisolvente, en contra de lo que ocurre con las indicaciones dadas en la literatura.

La disociación del grupo protector alilo se lleva a cabo en una solución acuosa de THF en presencia de ácido toluenosulfónico con adición de un 10 % en moles de $Pd(Ph_3P)_4$ (véase la publicación Heterocycles **1997**, *44*, 213) y las referencias allí citadas, después de lo cual se obtienen las lactamas de la fórmula (VII). Puede llevarse a cabo un enriquecimiento del enantiómero deseado mediante recristalización en éter de petróleo (40/60)/tolueno.

Como agentes aceptores de ácido en la realización del procedimiento (B) según la invención entran en consideración respectivamente todas las bases inorgánicas y orgánicas usuales para este tipo de reacciones. Preferentemente pueden emplearse hidróxidos de metales alcalinotérreos o hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, o también hidróxido de amonio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, fluoruros de metales alcalinos, así como aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU). No obstante es posible también trabajar sin agente aceptor de ácido adicional, o puede emplearse el aminocomponente en un exceso tal que actúe simultáneamente a modo de agente

aceptor de ácido. De manera especialmente preferente se emplearán hidróxido de bario, fosfato tripotásico, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, trietilamina, KOtBu, fluoruro de cesio o fluoruro de potasio.

Como diluyentes en la realización de los procedimientos (B) y (C), según la invención, entran en consideración respectivamente todos los disolventes orgánicos, inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-t-butiléter, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metil-pirrolidona o hexametilfósforo-triamida; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido o sulfonas, tal como sulfolano.

Como eluyentes para la realización del procedimiento (A) según la invención entran en consideración respectivamente todos los disolventes o mezclas de los mismos orgánicos, inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano; diclorometano, cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, nitrilos, tal como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo. De forma especialmente preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos, tales como hexano o heptano, y alcoholes, tales como metanol o propanol, de forma muy especialmente preferente n-heptano e isopropanol

o bien mezclas de los mismos.

Como diluyentes se emplean, en la realización del procedimiento (B) según la invención de forma especialmente preferente acetona, dimetoxietano, dioxano, THF, DMF, dimetilacetamida, DMSO, etanol, tolueno o en caso dado mezclas de estos diluyentes citados con agua.

Como diluyentes se emplean, en la realización del procedimiento (C) según la invención, de forma especialmente preferente cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, metanol o etanol.

En la realización del procedimiento (C) según la invención entran en consideración respectivamente todos los ácidos de Lewis o bien los ácidos protónicos usuales. Los métodos para la disociación Boc son conocidos en general (véase por ejemplo la publicación T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. 3, New York, Wiley & Sons, 1999, páginas 520-525). Preferentemente se emplea ácido trifluoracético, HCl o HBr para la disociación del grupo protector Boc.

Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (A) según la invención pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 10°C y 60°C, preferentemente entre 10°C y 40°C, de forma especialmente preferente a temperatura ambiente.

Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (B) según la invención pueden variar respectivamente dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 0°C y 140°C, preferentemente entre 10°C y 120°C, de forma especialmente preferente entre 20°C y 120°C.

En la realización del procedimiento (C) según la invención las temperaturas de la reacción pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre –20°C y +120°C, preferentemente entre –10°C y

60°C.

En la realización del procedimiento A según la invención se emplea, en general, una solución al 1 % aproximadamente del compuesto racémico (I-rac) para la separación por cromatografía. No obstante es posible también emplear otras concentraciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que el eluato se concentra ampliamente por evaporación, los componentes sólidos se separan por filtración y se seca tras lavado con n-heptano. El residuo se libera en caso dado mediante cromatografía de las impurezas eventualmente presentes todavía. En este caso se emplean, a modo de Eluyentes, mezclas constituida por n-hexano o bien por ciclohexano y acetato de etilo, cuya composición tiene que adaptarse al compuesto correspondiente a ser purificado.

En la realización del procedimiento B (i) según la invención se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-a), en general, 1 mol o un ligero exceso de compuesto organometálico de la fórmula (II). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. E general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas presentes eventualmente todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

En la realización del procedimiento B (ii) según la invención se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-b), en general, 1 mol o un ligero exceso de aromato de la fórmula (III). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de

sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización,

En la realización del procedimiento B (iii) según la invención se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-a), en general, 1 mol o un ligero exceso de un diborocompuesto y 1 mol o un ligero exceso de (hetero)aromato de la fórmula (III), así como un 3 % de un catalizador de paladio. No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. Puede disponerse en primer lugar, a elección, el compuesto de la fórmula (I-a) o el compuesto de la fórmula (III). La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

En la realización del procedimiento (C) según la invención se emplean, por 1 mol del compuesto de la fórmula (IV), en general 100 moles de un ácido protónico. No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se concentra por evaporación, se recoge en un disolvente adecuado, se ajusta a pH 12 con hidróxido de sodio y la fase orgánica se lava con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

Los productos activos son adecuados para la lucha contra las pestes animales, preferentemente contra insectos, arácnidos y nematodos, que se presentan en

agricultura, en la salud de los animales, en selvicultura, para la protección de productos almacenados y de materiales así como en el sector de la higiene. Son activos frente a especies normalmente sensibles y resistentes así como contra todos o algunos de los estadios del desarrollo. A las pestes anteriormente citadas pertenecen:

Del orden de los isópodos por ejemplo, Oniscus asellus, Armadillidium vulgare, Porcellio scaber.

Del orden de los diplópodos, por ejemplo, Blaniulus guttulatus.

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, Geophilus carpophagus, Scutigera spp..

Del orden de los sinfilos, por ejemplo, Scutigerella immaculata.

Del orden de los tisánuros, por ejemplo, Lepisma saccharina.

Del orden de los colémbolos, por ejemplo, Onychiurus armatus.

Del orden de los ortópteros, por ejemplo, Acheta domesticus, Gryllotalpa spp., Locusta migratoria migratorioides, Melanoplus spp., Schistocerca gregaria.

Del orden de los blatáridos, por ejemplo Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae, Blatella germanica,

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, Forficula auricularia.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, Reticulitermes spp..

Del orden de los ftirapteros, por ejemplo Pediculus humanus corporis, Haematopinus spp., Linognathus spp., Trichodectes spp., Damalinia spp..

Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, Hercinothrips femoralis, Thrips tabaci, Thrips palmi, Fankliniella accidentalis..

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Eurygaster spp., Dysdercus intermedius, Piesma quadrata, Cimex lectularius, Rhodnius prolixus, Triatoma spp..

Del orden de los homópteros, por ejemplo, Aleurodes brassicae, Bemisia tabaci, Trialeurodes vaporariorum, Aphis gossypii, Brevicoryne brassicae, Cryptomyzus ribis,

Aphis fabae, Aphis pomi, Eriosoma lanigerum, Hyalopterus arundinis, Phylloxera vastatrix, Pemphigus spp., Macrosiphum avenae, Myzus spp., Phorodon humuli, Rhopalosiphum padi, Empoasca spp., Euscelis bilobatus, Nephotettix cincticeps, Lecanium corni, Saissetia oleae, Laodephax striatellus, Nilaparvata lugens, Aonidiella aurantii, Aspidiotus hederae, Pseudococcus spp., Psylla spp..

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, Pectinophora gossypiella, Bupalus piniarius, Cheimatobia brumata, Lithocolletis blancardella, Hyponomeuta padella, Plutella xylostella, Malacosoma neustria, Euproctis chrysorrhoea, Lymantria spp., Bucculatrix thurberiella, Phyllocnistis citrella, Agrotis spp., Euxoa spp., Feltia spp., Earias insulana, Heliothis spp., Mamestra brassicae, Panolis flammea, Spodoptera spp., Trichoplusia ni, Carpocapsa pomonella, Pieris spp., Chilo spp., Pyrausta nubilalis, Ephestia kuehniella, Galleria mellonella, Tineola bisselliella, Tinea pellionella, Hofmannophila pseudospretella, Cacoecia podana, Capua reticulana, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Homona magnanima, Tortrix viridana, Cnaphalocerus spp., Oulema oryzae.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, Anobium punctatum, Rhizopertha dominica, Bruchidius obtectus, Acanthoscelides obtectus, Hylotrupes bajulus, Agelastica alni, Leptinotarsa decemlineata, Phaedon cochleariae, Diabrotica spp., Psylliodes chrysocephala, Epilachna varivestis, Atomaria spp., Oryzaephilus surinamensis, Anthonomus spp., Sitophilus spp., Otiorrhynchus sulcatus, Cosmopolites sordidus, Ceuthorrhynchus assimilis, Hypera postica, Dermestes spp., Trogoderma spp., Anthrenus spp., Attagenus spp., Lyctus spp., Meligethes aeneus, Ptinus spp., Niptus hololeucus, Gibbium psylloides, Tribolium spp., Tenebrio molitor, Agriotes spp., Conoderus spp., Melolontha melolontha, Amphimallon solstitialis, Costelytra zealandica, Lissorhoptrus oryzophilus..

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp..

Del orden de los dípteros, por ejemplo, Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Drosophila melanogaster, Musca spp., Fannia spp., Calliphora erythrocephala, Lucilia spp., Chrysomya spp., Cuterebra spp., Gastrophilus spp., Hyppobosca spp., Stomoxys spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Tabanus spp., Tannia spp., Bibio hortulanus, Oscinella frit, Phorbia spp., Pegomyia hyoscyami, Ceratitis capitata, Dacus oleae, Tipula paludosa, Hylemyia spp., Liriomyza spp..

Del orden de los sifonópteros, por ejemplo, Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus spp..

Del orden de los arácnidos, por ejemplo, Scorpio maurus, Latrodectus mactans, Acarus siro, Argas spp., Ornithodoros spp., Dermanyssus gallinae, Eriophys ribis, Phyllocoptruta oleivora, Boophilus spp., Rhipicephalus spp., Amblyomma spp., Hylamma spp., Ixodes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp., Bryobia praetiosa, Panonychus spp., Tetranychus spp., Hemitarsonemus spp., Brevipalpus spp..

A los nematodos parasitantes de las plantas pertenecen, por ejemplo, Pratylenchus spp., Radopholus similis, Ditylenchus dipsaci, Tylenchulus semipenetrans, Heterodera spp., Globodera spp., Meloidogyne spp., Aphelenchoides spp., Longidorus spp., Xiphinema spp., Trichodorus spp., Bursaphelenchus spp..

Los compuestos según la invención, de la fórmula (I), se caracterizan, especialmente, por un excelente efecto contra orugas, larvas de escarabajos, arañuelas, piojos de las hojas y moscas minadoras.

Los compuestos según la invención pueden emplearse en caso dado, en determinadas concentraciones o bien cantidades de aplicación, también como herbicidas y microbicidas, por ejemplo como fungicidas, antimicóticos y bactericidas.

Pueden emplearse en caso dado también como productos intermedios o como productos de partida para la síntesis de otros productos activos.

Según la invención pueden tratarse todas las plantas y las partes de las plantas. Por plantas se entenderán en este caso todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas (con inclusión de las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante los métodos convencionales y cultivo y de optimación o por medio de métodos biotecnológicos y de ingeniería genética, con inclusión de las plantas transgénicas y con inclusión de las variedades de plantas que pueden ser protegidas o no por medio del derecho de protección de variedades vegetales. Por partes de las plantas deben entenderse todas las partes y órganos aéreos y subterráneos de las plantas, tales como brotes, hojas, flores y raíces, pudiéndose indicar de manera ejemplificativa hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos de frutos, frutos y semillas así como raíces, tubérculos y rizomas. A las partes de las plantas pertenecen también las cosechas así como material de reproducción vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

El tratamiento según la invención de plantas y partes de las plantas con los productos activos se lleva a cabo de forma directa o por acción sobre el medio ambiente, el biotopo o el recinto de almacenamiento según los métodos de tratamientos usuales, por ejemplo mediante inmersión, pulverizado, evaporación, nebulizado, esparcido, aplicación a brocha y, en el caso del material de reproducción, especialmente en el caso de las semillas, además por recubrimiento con una o varias capas.

Los productos activos según la invención pueden transformarse en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos inyectables, suspensiones, polvos, agentes de espolvoreo, pastas, polvos solubles, granulados,

concentrados en suspensión-emulsión, materiales naturales y sintéticos impregnados con el producto activo, así como microencapsulados en materiales polímeros.

Estas formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo mediante mezclado de los productos activos con extendedores, es decir, con disolventes líquidos, es decir disolventes líquidos y/o excipientes sólidos, en caso dado con empleo de agentes tensioactivos, es decir, emulsionantes y/o dispersantes y/o medios generadores de espuma.

Cuando se emplea agua como extendedor, se pueden utilizar disolventes orgánicos, por ejemplo, como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos entran en consideración preferentemente: los hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalinas, los hidrocarburos aromáticos clorados y los hidrocarburos alifáticos clorados, tales como los clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, los hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o las parafinas, por ejemplo las fracciones de petróleo, los alcoholes tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, las cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, o los disolventes fuertemente polares, tales como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido así como el agua.

Como excipientes sólidos entran en consideración:
por ejemplo sales de amonio y harinas minerales naturales, tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulgita, montmorillonita o tierra de diatoméas y los minerales sintéticos molturados, tal como ácido silícico altamente dispersado, el óxido de aluminio y silicatos; como excipientes sólidos para granulados entran en consideración: por ejemplo los minerales naturales quebrados y fraccionados, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, así como los granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas y granulados de material orgánico, tales como serrines, cáscaras de nuez de coco, panochas de maíz y tallos de tabaco;

como emulsionantes y/o espumantes entran en consideración: por ejemplo, emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como los ésteres polioxietilenados de los ácidos grasos, los éteres polioxietilenados de los alcoholes grasos, por ejemplo, el alquilarilpoliglicoléter, los alquilsulfonatos, los alquilsulfatos, los arilsulfonatos, así como los hidrolizados de albúmina;

como dispersantes entran en consideración: por ejemplo, las lejías sulfíticas de lignina y la metilcelulosa.

En las formulaciones pueden emplearse adhesivos tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos pulverulentos, granulares o en forma de latex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, así como fosfolípidos naturales tales como cefalina y lecitina, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

Pueden emplearse colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul Prusia y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálicos así como nutrientes en trazas, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Las formulaciones contienen, en general, entre 0,1 y 95 % en peso, preferentemente entre 0,5 y 90 % de producto activo.

Los productos activos según la invención pueden presentarse en sus formulaciones usuales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, en mezcla con otros productos activos, tales como insecticidas, cebos, esterilizantes, acaricidas, nematicidas, fungicidas, productos reguladores del crecimiento o herbicidas. A los insecticidas pertenecen por ejemplo ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, ésteres del ácido carbónico, hidrocarburos clorados, fenilureas, productos preparados por medio de microorganismos y similares.

Como componentes de mezcla entran en consideración, por ejemplo, los compuestos siguientes:

Fungicidas:

Aldimorph, Ampropylfos, Ampropylfos-potasio, Andoprim, Anilazin, Azaconazol, Azoxystrobin,

Benalaxyl, Bonodanil, Benomyl, Benzamacril, Benzamacryl-isobutilo, Bialaphos, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticdiin-S, Bromuconazol, Bupirimat, Buthiobat, polisulfuro de calcio, Capsimycin, Captafol, Captan, Carbendazin, Carboxin, Carvon, Chinomethionat(Quinomethionat), Chlobenthiazon, Chlorfenazol, Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Clozycalon, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazol, Cyprodinil, Cyprofuram,

Debacarb, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithione, Ditalimfos, Dithianon, Dodemorph, Dodine, Drazoxolon,

Ediphenphos, Epoxiconazol, Etaconazol, Ethirimol, Etriadiazol,

Famoxadon, Fenapanil, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentihidroxyd, Ferbam, Ferimzon, Fluazinam, Flumetover, Fluoromid, Fluquinconazol, Flurprimidol, Flusilazol, Flusalfamid, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminio, Fosetyl-sodio, Ftalid, Fuberidazol, Furalaxyl, Fumametpyr, Furcarbonil, Furconazol, Furconazol-cis, Fumercyclos,

Guazatin,

Hexachlorobenceno, Hexaconazol, Hymexazol,

Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iminoctadinealesilat, Iminoctadinetriacetat,

lodocarb, Ipconazol, Iprobenfos (IBP), Iprodione, Irumamycin, Isoprothiolan, Isovaledione,

Kasugamycin, Kresoxim-metilo, preparaciones de cobre, tales como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, Oxina de cobre y mezcla de Boerdeaux,

Mancopper, Mancozeb, Maneb, Meferimzone, Mepanyipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metomeclam, Metsulfovax, Mildiomycin, Myclobutanil, Myclozolin,

dimetilditiocarbamato de níquel, Nitrothal-isopropilo, Nuarimol,

Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxolilnicacid, Oxycarboxim, Oxyfenthiin,

Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Polyoxorim, Probenazole, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propanosine-sodio, Propiconazol, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Pyroxyfur,

Quinconazol, Quintozcen (PCNB),

Azufre y preparaciones de azufre,

Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetcyclacis, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thifluzamide, Tthiophanate-metilo, Thiram, Tioxymid, Tolclofos-metilo, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazbutanil, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Triflumizol, Triforin, Triticonazol,

Uniconazol,

Validamycin A, Vinclozolin, Viniconazol,

Zarilamid, Zineb, Ziram así como

Dagger G, OK-8705, OK-8801,

α-(1,1-dimetiletil)-β-(2-fenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(2,4-diclorofenil)-β-flúor-b-propil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(2,4-diclorofenil)-β-metoxi-a-metil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

α-(5-metil-1,3-dioxan-5-il)-β-[[4-(triflúormetil)-fenil]-metilen]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

(5RS,6RS)-6-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-octanona,

(E)-α-(metoxiimino)-N-metil-2-fenoxi-fenilacetamida,

carbamidato de {2-metil-1-[[[1-(4-metilfenil)-etil]-amino]-carbonil]-propil}-1-isopropilo,

1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanon-O-(fenilmetil)-oxima,

1-(2-metil-1-naftalenil)-1H-pirrol-2,5-diona,

1-(3,5-diclorofenil)-3-(2-propenil)-2,5-pirrolidindiona,

1-[(diyodometil)-sulfonil]-4-metil-benceno,

1-[[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-metil]-1H-imidazol,

1-[[2-(4-clorofenil)-3-feniloxiranil]-metil]-1H-1,2,4-triazol,

1-[1-[2-[(2,4-diclorofenil)-metoxi]-fenil]-etenil]-1H-imidazol,

1-metil-5-nonil-2-(fenilmetil)-3-pirrolidinol,

2',6'-dibromo-2-metil-4'-triflúormetoxi-4'-triflúor-metil-1,3-tiazol-5-carboxanilida,

2,2-dicloro-N-[1-(4-clorofenil)-etil]-1-etil-3-metil-ciclo-propanocarboxamida,

2,6-dicloro-5-(metiltio)-4-pirimidinil-tiocianato,

2,6-dicloro-N-(4-triflúormetilbencil)-benzamida,

2,6-dicloro-N-[[4-(triflúormetil)-fenil]-metil]-benzamida,

2-(2,3,3-triyodo-2-propenil)-2H-tetrazol,

2-[(1-metiletil)-sulfonil]-5-(triclorometil)-1,3,4-tiadiazol,

2-[[6-deoxi-4-O-(4-O-metil-β-D-glicopiranosil)-a-D-glucopi-ranosil]-amino]-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo,

2-aminobutano,

2-bromo-2-(bromometil)-pentandinitrilo,

2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida,

2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(isotiocianatometil)-acetamida,

2-fenilfenol(OPP),

3,4-dicloro-1-[4-(diflúormetoxi)-fenil]-1H-pirrol-2,5-diona,

3,5-dicloro-N-[cian[(1-metil-2-propinil)-oxi]-metil]-benzamida,

3-(1,1-dimetilpropil)-1-oxo-1H-inden-2-carbonitrilo,

3-[2-(4-clorofenil)-5-etoxi-3-isoxazolidinil]-piridina,

4-cloro-2-cian-N,N-dimetil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-1-sulfonamida,

4-metil-tetrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona,

8-(1,1-dimetiletil)-N-etil-N-propil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-metanamina,

8-hidroxiquinolinsulfato,

2-[(fenilamino)-carbonil]-hidrazida del ácido 9H-xanten-9-carboxílico-,

bis-(1-metiletil)-3-metil-4-[(3-metilbenzoil)-oxi]-2,5-tio-fendicarboxilato,

cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol,

hidrocloruro de cis-4-[3-[4-(1,1-dimetilpropil)-fenil-2-metilpropil]-2,6-dimetil-morfolina,

etil-[(4-clorofenil)-azo] cianoacetato,

bicarbonato de potasio,

Methantetrathiol-sal sódica,

metil-1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imida-zol-5-carboxilato,

metil-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(5-isoxazolilcarbonil)-DL-alaninato,

metil-N-(cloroacetil)-N-(2,6-dimetilfenil)-DL-alaninato,

N-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-metil-ciclohexancarboxamida,

N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-acetamida,

N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-tienil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida,

N-(4-ciclohexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,

N-(4-hexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,

N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-metoxi-N-(2-oxo-3-oxazolidinil)-acetamida,

N-(6-metoxi)-3-piridinil)-ciclopropancarboxamida,

N-[2,2,2-tricloro-1-[(cloroacetil)-amino]-etil]-benzamida,

N-[3-cloro-4,5-bis-(2-propiniloxi)-fenil]-N'-metoxi-metan-imidamida,

N-formil-N-hidroxi-DL-alanina, sal sódica

O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfosforamidotioato,

O-metil-S-fenil-fenilpropilfosforamidotioato,

S-metil-1,2,3-benzotiadiazol-7-carbotioato,

spiro[2H]-1-benzopiran-2,1'(3'H)-isobenzofuran]-3'-ona,

Bactericidas:

Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, dimetilditiocarbamato de níquel, Kasugamycin, Octhilinon, ácido furanocarboxílico, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Insecticidas/Acaricidas/Nematicidas:

Abamectin, Acephat, Acetamiprid, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Aldoxycarb, Alpha-cypermethrin, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azamethiphos, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin,

Bacillus popilliae, Bacillus sphaericus, Bacillus subtilis, bacillus thuringiensis, Baculovirus, Beauveria bassiana, Beauveria tenella, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Benzoximate, Betacyluthrin, Bifenazate, Bifenthrin, Bioethanomethrin, Biopermethrin, BPMC, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butathiofos, Butocarboxin, Butylpiridaben,

Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chlorethoxyfos, Chlorfenapyr, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron,

Chlormephos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Chlovaporthrin, Cis-Resmethrin, Cispermethrin, Clocythrin, Cloethocarb, Clofentezine, Cyanophos, Cycloprene, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazine,

Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-metilo, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlorvos, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Diofenolan, Disulfoton, Docusat-sodio, Dofenapyn,

Eflusilanate, Emamectin, Empenthrin, Endosulfan, Entomopfthora spp., Esfenvalerate, Ethiofencarb, Ethion, Ethoprophos, Ethofenprox, Etoxazole, Etrimphos,

Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatin oxido, Fenitrothion, Fenothiocarb, Fenoxacrim, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrithrin, Fenpyroximate, Fenvalerate, Fipronil, Fluazinam, Fluazuron, Flubrocythrinate, Flucycloxuron, Flucythrinate, Flufenoxuron, Flutenzine, Fluvalinate, Fonophos, Fosmethilan, Fosthiazate, Fubfenprox, Furathiocarb,

Granulosevirus,

Halofenozide, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydroprene,

Imidacloprid, Isazophos, Isofenphos, Isoxathion, Ivemectin,

Poliedrovirus nucleares,

Lamda-cyhalothrin, Lufenuron,

Malathion, Mecarbam, Metaldehyd, Methamidophos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Methoxyfenizide, Metolcarb, Metoxadiazone, Mevinphos, Milbemectin, Monocrotophos,

Naled, Nitenpyram, Nithiazine, Novaluron,

Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M,

Paecilomyces fumosoroseus, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos A, Pirimiphos M,

Profenofos, Promecarb, Propoxur, Prothiofos, Prothoat, Pymetrozine, Pyrachlophos, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyridathion, Pyrimidifen, Pyriproxifen, Quinalphos.

Ribavirin,

Salithion, Sebufos, Selamectin, Silafluofen, Spinosad, Sulfotep, Sulprofos, Tau-fluvalinate, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Temivinphos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Theta-cypermetrin, Thiamethoxam, Thiapronil, Thiatriphos, Thiocyclam hidrógeno oxalato, Thiodicarb, Thiofanox, Thuringiensin, Tralocythrin, Tralomethrin, Triarathene, Triazamate, Triazophos, Triazuron, Trichlophenidine, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb, Vamidothion, Vaniliprole, Verticillium lecanii,

YI 5302,

Zeta-cypermethrin, Zolaprofos,

(1R-cis)-[5-(fenilmetil)-3-furanil]-metil-3-[(dihidro-2-oxo-3(2H)-furaniliden)-metil]-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato

(3-fenoxifenil)-metil-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxilato

1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]tetrahidro-3,5-dimetil-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imina

2-(2-cloro-6-fluorfenil)-4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4,5-dihidro-oxazol

2-(acetiloxi)-3-dodecil-1,4-naftalindiona

2-cloro-N-[[[4-(1-feniletoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida

2-cloro-N-[[[4-(2,2-dicloro-1,1-difluoretoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida

3-metilfenil-propilcarbamato

4-[4-(4-etoxifenil)-4-metilpentil]-1-fluor-2-fenoxi-benceno

4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5-[[2-(2,6-dimetil-4-fenoxifenoxi)etil]tio]-3(2H)-piridazinona

4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridinil)metoxi]-3(2H)-piridazinona

4-cloro-5-[(6-cloro-3-piridinil)metoxi]-2-(3,4-diclorofenil)-3(2H)-piridazinona

Bacillus thuringiensis cepa EG-2348

[2-benzoil-1-(1,1-dimetil)-hidrazida del ácido benzoico

butanoato de 2,2-dimetil-3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-ilo

[3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]-cianamida

dihidro-2-(nitrometilen)-2H-1,3-tiazina-3(4H)-carboxaldehido

etil-[2-[[1,6-dihidro-6-oxo-1-(fenilmetil)-4-piridazinil]oxi]etil]-carbamato

N-(3,4,4-trifluor-1-oxo-3-butenil)-glicina

N-(4-clorofenil)-3-[4-(difluormetoxi)fenil]-4,5-dihidro-4-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida

N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-N'-metil-N''-nitroguanida

N-metil-N'-(1-metil -2-propenil)-1,2-hidrazindicarbotioamida

N-metil-N'-2-propenil-1,2-hidrazindicarbotioamida

O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfosforoamidotioato,

También es posible una mezcla con otros productos activos conocidos, tales como herbicidas o con abonos y reguladores del crecimiento.

Los productos activos según la invención pueden presentarse además, cuando se utilizan como insecticidas, en sus formulaciones usuales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con sinérgicos. Los sinérgicos son los compuestos mediante los cuales se aumenta el efecto de los productos activos, sin que el sinérgico agregado tenga que ser activo en si mismo.

El contenido en producto activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones usuales en el comercio puede variar dentro de amplios límites. La concentración de producto activo de las formas de aplicación puede encontrarse entre 0,0000001 hasta 95 % en peso de producto activo preferentemente entre 0,0001 y 1 % en peso.

La aplicación se lleva a cabo de una manera adaptada a las formas de aplicación.

En el empleo contra las pestes de la higiene y de los productos almacenados se caracterizan los productos activos por un efecto residual excelente sobre madera y arcilla así como por la buena estabilidad a los álcalis sobre soportes encalados.

Los productos activos según la invención no solamente son activos contra las pestes de las plantas, de la higiene y de los productos almacenados, sino también en el sector de la medicina veterinaria contra parásitos de los animales (ectoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros migratorios, moscas (chupadoras y picadoras), larvas parasitantes de moscas, piojos, liendres del cabello, liendres de las plumas y pulgas. A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los anopluros, por ejemplo Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp., Solenopotes spp..

Del orden de los malofagidos y de los sub-ordenes amblicerinos así como isqunocerinos, por ejemplo Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Damalina spp., Trichodectes spp., Felicola spp..

Del orden de los dípteros y de los sub-órdenes nematocerinos así como braquicerinos, por ejemplo Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Simulium spp., Eusimulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Culicoides spp., Chrysops spp., Hybomitra spp., Atylotus spp., Tabanus spp., Haematopota spp., Philipomya spp., Braula spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomya spp., Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypodema spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp., Melophagus spp..

Del orden de los sifonapteridos, por ejemplo Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..

Del orden de los heteropteridos, por ejemplo Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp..

Del orden de los blataridos, por ejemplo Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blatella germanica, Supella spp..

De las sub-clase de los ácaros (Acarida) y del orden de los meta- así como mesoestigmatos, por ejemplo Argas spp., Ornithodorus spp., Otabius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemaphysalis spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp..

Del orden de los actinedidos (Prostigmata) y acaridídos (Astigmata), por ejemplo Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psoresgates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp..

De manera ejemplificativa muestran una actividad excelente contra los estadios de desarrollo de garrapatas tal como, por ejemplo, Amblyomma hebraeum, contra moscas parasitantes tal como, por ejemplo, contra Lucilia cuprina.

Los productos activos según la invención, de la fórmula (I), son adecuados también para la lucha contra los artrópodos, que atacan a los animales útiles en agricultura tales como, por ejemplo, vacas, corderos, cabras, caballos, chanchos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, demás animales domésticos tales como, por ejemplo, perros, gatos, pájaros de salón, peces de acuario así como a los denominados animales de ensayo, tales como, por ejemplo, hámster, conejillos de Indias, ratas y ratones. Mediante la lucha contra estos artrópodos se evitaran casos de fallecimiento y reducciones de la productividad (en leche, carne, lana,

pieles, huevos, miel, etc), de manera que, mediante el empleo de los productos activos según la invención, es posible un mantenimiento de los animales mas económico y mas sencillo.

La aplicación de los productos activos según la invención se lleva a cabo en el sector de la veterinaria de forma conocida mediante administración enteral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, grageas, granulados, pastas, bolis, por medio del procedimiento a través de la comida "feed-through", de supositorios, mediante administración parenteral, tal como, por ejemplo, mediante inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal y similares), implantatos, mediante aplicación nasal, mediante aplicación dermal en forma, por ejemplo de inmersión o de baño (Dippen), pulverizado (Spray), regado superficial (Pour-on y Spot-on), de lavado, de empolvado así como con ayuda de cuerpos moldeados que contengan el producto activo tales como collarines, marcas para las orejas, marcas para el rabo, bandas para las extremidades, cabestros, dispositivos de marcado, etc.

Cuando se emplean para ganado doméstico, aves, animales domésticos etc. pueden emplearse los productos activos como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, agentes capaces de extenderse), que contengan los productos activos en cantidades de 1 a 80 % en peso, directamente o tras dilución de 100 hasta 10.000 veces o pueden emplearse a modo de baño químico.

Además se ha encontrado que los productos activos según la invención muestran un elevado efecto insecticida contra insectos, que destruyen los materiales industriales.

De manera ejemplificativa y preferente - sin embargo sin carácter limitativo - pueden citarse los insectos siguientes:

Escarabajos, tales como

Hylotrupes bajulus, Chlorophorus pilosis, Anobium punctatum, Xestobium rufovillosum, Ptilinus pecticornis, Dendrobium pertinex, Ernobius mollis, Priobium carpine, Lyctus brunneus, Lyctus africanus, Lyctus planicollis, Lyctus linearis, Lyctus pubescens, Trogoxylon aequale, Minthes rugicollis; Xyleborus spec., Tryptodendron spec., Apate monachus, Bostrychus capucins, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec., Dinoderus minutos.

Himenópteros, tales como

Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus gigas taignus, Urocerus augur.

Termitas, tales como

Kalotermes flavicollis, Cryptotermes brevis, Heterotermes indicola, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes santonensis, Reticulitermes lucifugus, Mastotermes darwiniensis, Zootermopsis nevadensis, Coptotermes formosanus.

Tisanuros, tal como Lepisma saccarina.

Por materiales industriales se entenderán en el contexto presente materiales no-vivos, tales como, preferentemente, materiales sintéticos, pegamentos, colas, papel y cartón, cuero, madera y productos de elaboración de la madera y pinturas.

De una manera muy especial, los materiales a ser protegidos contra el ataque de los insectos están constituidos por madera y productos de elaboración de la madera.

Por madera y productos de elaboración de la madera, que pueden ser protegidos por medio de los agentes según la invención o de las mezclas que los contengan, deberá entenderse, por ejemplo:

madera para la construcción, vigas de madera, traviesas para ferrocarril, piezas para puentes, costillas para barcas, vehículos de madera, cajas, paletas, contenedores, postes telefónicos, revestimientos de madera, ventanas y puertas de madera, contrachapado de madera, placas de contrachapado, trabajos de carpintería o productos de madera, que

encuentran aplicación, de una manera muy general, en el hogar o en la industria de la construcción.

Los productos activos pueden emplearse como tales, en forma de concentrados o de formulaciones usuales en general tales como polvos, granulados, soluciones, suspensiones, emulsiones o pastas.

Las citadas formulaciones puede prepararse en forma en si conocida, por ejemplo por mezclado de los productos activos con al menos un disolvente o bien diluyente, emulsionante, dispersantes y/o aglutinante o agente de fijación, repelente del agua, en caso dado secantes y estabilizantes contra los UV y, en caso dado, colorantes y pigmentos así como otros agentes auxiliares de elaboración.

Los agentes o concentrados insecticidas a ser empleados para la protección de la madera y de los materiales de madera, contienen el producto activo según la invención en una concentración de 0,0001 hasta 95 % en peso, especialmente de 0,001 hasta 60 % en peso.

Las cantidades de los agentes o bien de los concentrados empleados dependen del tipo y del origen de los insectos y del medio. Las cantidades de aplicación óptimas pueden determinarse respectivamente por medio de series de ensayos previamente a la aplicación. En general sin embargo es suficiente con emplear de 0,0001 hasta 20 % en peso, preferentemente de 0,001 hasta 10 % en peso del producto activo, referido al material a ser protegido.

Como disolvente y/o diluyente sirve un disolvente o una mezcla de disolventes órgano-químicos y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos, oleaginosos o tipo oleaginoso, difícilmente volátiles y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos polares y/o agua y, en caso dado un emulsionante y/o humectante.

Como disolventes órgano-químicos se emplearán, preferentemente, disolventes oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente situado por encima de 45°C. A modo de tales disolventes difícilmente volátiles, insolubles en agua, oleaginosos o de tipo oleaginoso, se emplearán aceites minerales correspondientes o sus fracciones aromáticas o mezclas de disolventes que contengan aceites minerales, preferentemente bencina para ensayos, petróleo y/o alquilbenceno.

Ventajosamente se emplearán aceites minerales con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, bencina para ensayos con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, aceite para husillos con un intervalo de ebullición de 250 hasta 350°C, petróleo o bien hidrocarburos aromáticos con un intervalo de ebullición de 160 hasta 280°C, aceite de terpentina y similares.

En una forma de realización preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos líquidos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 210°C o mezcla de elevado punto de ebullición de hidrocarburos aromáticos y alifáticos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 220°C y/o aceite para husillos y/o monocloronaftalina, preferentemente α-monocloronaftalina.

Los disolventes orgánicos, difícilmente volátiles, oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y con un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, pueden substituirse parcialmente por disolventes órgano-químicos ligeros o de volatilidad media, con la condición de que la mezcla de disolventes presente un índice de evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, y que la mezcla insecticida-fungicida sea soluble o emulsionable en esta mezcla de disolventes.

Según una forma de realización preferente se substituirá una parte del disolvente o de la mezcla de disolventes órgano-químicos o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos alifáticos, polares. Preferentemente se emplearán disolventes órgano-químicos alifáticos que contengan grupos hidroxilo y/o éster y/o éter, tales como, por ejemplo, glicoléter, ésteres o similares.

Como aglutinantes órgano-químicos se emplearán en el ámbito de la presente invención las resinas sintéticas y/o los aceites secantes de fraguado, en si conocidos, diluibles con agua y/o solubles o dispersables o bien emulsionables en los disolventes órgano-químicos empleados, especialmente aglutinantes constituidos por o que contengan resina acrílica, una resina vinílica, por ejemplo acetato de polivinilo, resina de poliéster, resina de policondensación o de poliadición, resina de poliuretano, resina alquídica o bien resina alquídica modificada, resina fenólica, resina hidrocarbonada tal como resina de indeno-cumarona, resina de silicona, aceites secantes vegetales y/o secantes y/o aglutinantes secantes físicos a base de una resina natural y/o sintética.

La resina sintética, empleada como aglutinante, puede emplearse en forma de una emulsión, dispersión o solución. Como aglutinantes pueden emplearse también betún o substancias bituminosas hasta un 10 % en peso. De manera complementaria pueden emplearse colorantes, pigmentos agentes repelentes del agua, correctores del olor e inhibidores o agentes protectores contra la corrosión en si conocidos, y similares.

Es preferente emplear en el medio o en el concentrado, según la invención, como aglutinante órgano-químico al menos una resina alquídica o bien una resina alquídica modificada y/o un aceite vegetal secante. Preferentemente se emplearán según la invención resinas alquídicas con un contenido en aceite mayor que el 45 % en peso, preferentemente del 50 hasta el 68 % en peso.

El aglutinante citado puede substituirse parcial o totalmente por un agente(mezcla) de fijación o por una plastificante(mezcla). Estos aditivos deben evitar

una volatilización de los productos activos así como una cristalización o bien una precipitación. Preferentemente substituyen a un 0,01 hasta un 30 % del aglutinante (referido al 100 % del aglutinante empleado).

Los plastificantes son de la clase química de los ésteres del ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo, de dioctilo o de bencilbutilo, ésteres del ácido fosfórico, tal como el fosfato de tributilo, ésteres del ácido adípico, tal como el adipato de di-(2-etilhexilo), estearatos tales como estearato de butilo o estearato de amilo, oleatos tal como oleato de butilo, éteres de glicerina o glicoléteres de elevado peso molecular, ésteres de glicerina así como ésteres del ácido p-toluenosulfónico.

Los agentes de fijación están basados químicamente en polivinilal-quiléteres tal como el polivinilmetiléter o en cetonas tales como benzofenona, etilen-benzofenona.

Como disolvente o bien diluyente entra en consideración especialmente el agua, en caso dado en mezcla con uno o varios de los disolventes o bien diluyentes, emulsionante y dispersantes órgano-químicos anteriormente citados.

Se consigue una protección especialmente efectiva de la madera mediante los procedimientos de impregnación a escala industrial, por ejemplo procedimientos al vacío, al vacío doble o a presión.

Los agentes listos para su aplicación pueden contener en caso dado otros insecticidas y, en caso dado uno o varios fungicidas.

Como componentes adicionales de la mezcla entran en consideración preferentemente los insecticidas y fungicidas citados en la WO 94/29 268. Los compuestos citados en este documento constituyen, expresamente, parte integrante de la presente solicitud.

Como componentes de mezcla muy especialmente preferentes entran en consideración insecticidas, tales como Chlorpyriphos, Phoxim, Silafluofin, Alphamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin, Imidacloprid, NI-

25, Flufenoxuron, Hexaflumuron y Triflumuron, así como fungicidas tales como Epoxiconazole, Hexaconazole, Azaconazole, Propiconazole, Tebuconazole, Cyproconazole, Metconazole, Imazalil, Dichlorfluanid, Tolylfluanid, 3-yodo-2-propinil-butilcarbamato, N-octil-isotiazolin-3-ona y 4,5-di-cloro-N-octilisotiazolin-3-ona.

Al mismo tiempo pueden emplearse los productos activos según la invención para la protección contra la proliferación de organismos sobre objetos, especialmente sobre los cuerpos de buques, tamices, redes, construcciones, instalaciones portuarias e instalaciones de señalización, que entran en contacto con agua de mar o con agua salubre.

La proliferación de organismos debida a Oligochaeten sesiles, tales como tubicideos calcáreos así como debido a los bivalvos y especies del grupo de los lepadomorfos (bellotas de mar), tal como diversos tipos de Lepas y Scalpellum o debido a tipos del grupo de los balanomorfos (percebes), tales como especies de Balanus, o Pollicipes, aumentan la resistencia al rozamiento de los barcos y conduce, como consecuencia de un mayor consumo de energía y además debido a las frecuentes estancias en dique seco, a un claro aumento de los costes de explotación.

Además de la proliferación de organismos debida a las algas, por ejemplo Ectocarpus sp. y Ceramium sp., tiene un significado especial en particular la proliferación de organismos debida a grupos sesiles de entomostráceos, que se agrupan bajo el nombre de Cirripedia (crustáceos cirrípedos).

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que los productos activos según la invención presentan un efecto antiincrustante (antiproliferación de organismos) excelente

Mediante el empleo de los productos activos según la invención puede desistirse al empleo de metales pesados tales como por ejemplo en los sulfuros de

bis(trialquilestaño), laurato de tri-*n*-butilestaño, cloruro de tri-*n*-butilestaño, óxido cuproso (I), cloruro de trietilestaño, tri-*n*-butil-(2-fenil-4-clorofenoxi)-estaño, óxido de tributilestaño, disulfuro de molibdeno, óxido de antimonio, butil-titanato polímero, cloruro de fenil-(bispiridin)-bismuto, fluoruro de tri-n-butilestaño, etilenbistiocarbamato de manganeso, dimetilditiocarbamato de cinc, etilenbistiocarbamato de cinc, sal de cinc del 2-piridintiol-1-óxido, etilen-bistiocarbamato de bisdimetilditiocarbamoilcinc, etilen-bisditiocarbamato cuproso (I), tiocianato de cobre, naftenato de cobre y halogenuros de tributilestaño o puede reducirse decisivamente la concentración de estos compuestos.

Las pinturas antiincrustantes listas para su aplicación contienen, en caso dado, además, otros productos activos, preferentemente alguicidas, fungicidas, herbicidas, molusquicidas o bien con otros productos activos antiincrustantes.

Como componentes de la combinación para los agentes antiincrustantes según la invención son adecuados, preferentemente:

Alguicidas tales como

2-tec.-butilamino-4-ciclopropilamino-6-metiltio-1,3,5-triazina, Dichlorophen, Diuron, Endothal, Fentinacetat, Isoproturon, Methabenzthiazuron, Oxyfluorfen, Quinoclamine y Terbutryn;

Fungicidas tales como

S,S-dióxido de la ciclohexilamida del ácido benzo[*b*]tiofencarboxílico, Dichlofluanid, Fluorfolpet, 3-yodo-2-propinil-butilcarbamato, Tolylfluanid y azoles tales como

Azaconazole, Cyproconazole, Epoxyconazole, Hexaconazole, Metconazole, Propioconazole y Tebuconazole;

Molusquicidas tales como

Fentinacetat, Metaldehyd, Methiocarb, Niclosamid, Thiodicarb y Trimethacarb;

o agentes antiincrustantes tradicionales tales como 4,5-dicloro-2-octil-4-isotiazolin-3-ona, diyodometilparatrilsulfona, 2-(N,N-dimetiltiocarbamoiltio)-5-nitrotiazilo, sales de potasio, de cobre, de sodio y de cinc del 2-piridintiol-1-óxido, piridin-trifenilborano, tetrabutildiestannoxano, 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina, 2,4,5,6-tetraclorisoftalonitrilo, disulfuro de tetrametiltiouram y 2,4,6-triclorofenil-maleinimida.

Los agentes antiincrustantes empleados contienen los productos activos según la invención en una concentración de 0,001 hasta 50 % en peso, especialmente de 0,01 hasta 20 % en peso.

Los agentes antiincrustantes según la invención contienen además usualmente los componentes frecuentes, pero sin limitarse a los mismos, tales como por ejemplo los que se han descrito en Ungerer, *Chem. Ind.* **1985**, 37, 730-732 y Williams, Antifouling Marine Coatings, Noyes, Park Ridge, **1973**.

Las pinturas antiincrustantes contienen, además de los productos activos alguicidas, fungicidas, molusquicidas e insecticidas según la invención, especialmente aglutinantes.

Ejemplos de aglutinantes reconocidos son cloruro de polivinilo en un sistema disolvente, caucho clorado en un sistema disolvente, resinas acrílicas en un sistema disolvente especialmente en un sistema acuoso, sistemas de copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo en forma de dispersiones acuosas o en forma de sistemas en disolventes orgánicos, cauchos de butadieno/estireno/acrilonitrilo, aceites desecantes tales como aceite de linaza, ésteres resínicos o ésteres resínicos modificados en combinación con alquitranes o betunes, asfalto así como epoxicompuestos, pequeñas cantidades de clorocaucho, polipropileno clorado y resinas vinílicas.

En caso dado las pinturas contienen también pigmentos inorgánicos, pigmentos orgánicos o colorantes, que preferentemente sean insolubles en el agua marina. Además las pinturas pueden contener materiales tales como colofonio para posibilitar una liberación controlada de los productos activos. Las pinturas pueden contener además plastificantes, agentes modificantes que influyan sobre las propiedades reológicas así como otros componentes tradicionales. También en sistemas antiincrustantes de auto-pulido puede incorporarse los compuestos según la invención o las mezclas anteriormente citadas.

Los productos activos según la invención son adecuados para combatir las pestes animales, especialmente los insectos, arácnidos y ácaros, que se presentan en los recintos cerrados, tales como, por ejemplo, viviendas, instalaciones fabriles, oficinas, cabinas de vehículos automóviles y similares. Estas pueden emplearse para combatir estas pestes en productos insecticidas para el hogar. Estas son activas contra tipos sensibles y resistentes así como contra todos los estadios de desarrollo. A estas pestes pertenecen:

Del orden de los escorpionideos, por ejemplo, Buthus occitanus.

Del orden de los ácaros, por ejemplo, Argas persicus, Argas reflexus, Bryobia ssp., Dermanysus gallinae, Glyciphagus domesticus, Ornithodorus moubat, Rhipicephalus sanguineus, Trombicula alfreddugesi, Neutrombicula autumnalis, Dermatophagoides pteronissimus, Dermatophagoides forinae.

Del orden de los araneos, por ejemplo Aviculariidae, Araneidae.

Del orden de los opiliones, por ejemplo Pseudoscorpiones chelifer, Pseudoscorpiuones cheiridium, Opiliones phalangium.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, Oniscus asellus, Porcellio scaber.

Del orden de los diplopodos, por ejemplo, Blaniulus guttulatus, Polydesmus spp..

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, Geophilus spp..

Del orden de los cigentomos, por ejemplo, Ctenolepisma spp., Lepisma sacharina, Lepismodes inquilinus.

Del orden de los blatáridos, por ejemplo Blatta orientalies, Blatella germanica, Blatella asahinai, Leucophaea maderae, Panchlora spp., Parcoblatta spp., Periplaneta australasiae, Periplaneta americana, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Supella longipalpa.

Del orden de los saltatorios, por ejemplo, Acheta domesticus.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, Forficula auricularia.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, Kalotermes spp., Reticulitermes spp.

Del orden de los psocoptéros, por ejemplo, Lepinatus spp., Liposcelis spp.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, Anthrenus spp., Attagenus spp., Dermestes spp., Latheticus oryzae, Necrobia spp., Ptinus spp., Rhizopertha dominica, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum.

Del orden de los dípteros, por ejemplo, Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes taeniorhynchus, Anopheles spp., Calliphora erythrocephala, Chysozona pluvialis, Culex quinquefasciatus, Culex pipiens, Culex tarsalis, Drosophila spp., Fannia canicularis, Musca domestica, Phlebotomus spp, Sarcophaga carnaria, Simulium spp., Stomoxys calcitrans, Tipula paludosa.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, Achoria grisella, Galleria mollonella, Plodia interpunctella, Tinea cloacella, Tinea pellionella, Tineola bisselliella.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis, Pulex irritans, Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, Camponotus herculeanus, Lasius fuliginosus, Lasius niger, Lasius umbratus, Monomorium pharaonis, Paravespula spp., Tetramorium caespitum.

Del orden de los anopluros, por ejemplo Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Phthirus pubis.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Cimex hemipterus, Cimex lectularius, Rhodinus prolixus, Triatoma infestans.

La aplicación en el sector de los insecticidas domésticos se lleva a cabo sola o en combinación con otros productos activos adecuados tales como ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, reguladores del crecimiento o productos activos de otras clases de insecticidas conocidos,

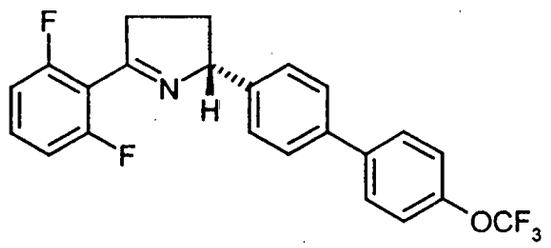
La aplicación se lleva a cabo en aerosoles, agentes para pulverización sin presión, por ejemplo esprays por bombeo y por pulverizado, dispositivos automáticos de nebulizado, nebulizadores, generadores de espuma, geles, productos para evaporadores con plaquetas para los evaporadores de celulosa o de material sintético, evaporadores de líquidos, evaporadores de gel y de membrana, evaporadores accionados mediante ventilador, sistemas evaporadores sin consumo de energía o bien pasivos, papeles contra las polillas, bolsitas contra las polillas y geles contra las polillas, en forma de granulados o de polvo, en cebos esparcibles o en estaciones para cebos.

La obtención y el empleo de los productos según la invención se desprenden de los ejemplos siguientes.

Ejemplos de obtención.

Procedimiento A.

Separación del racemato: Δ^1-pirrolinas de la fórmula (I).

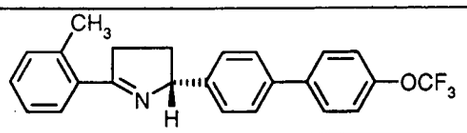
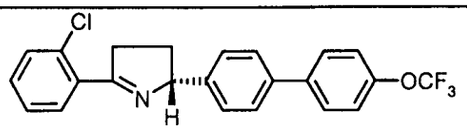
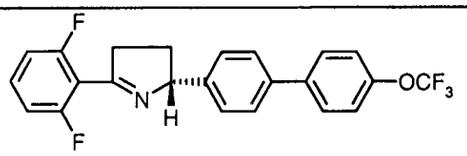
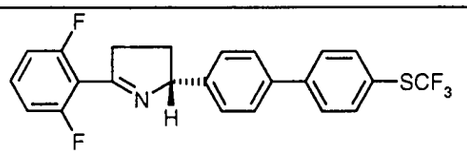
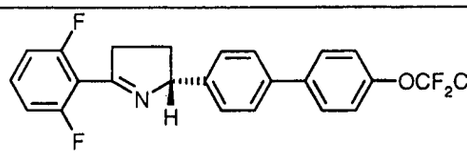
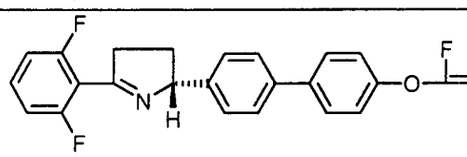
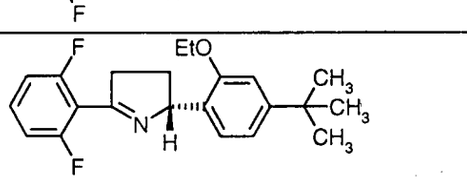


(I-3)

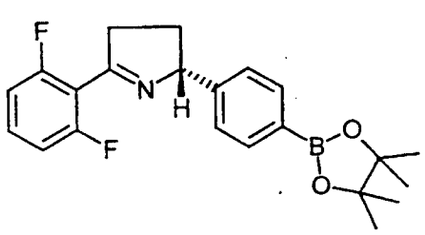
Se disuelve el (+/-)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3) (8 g) en 1 litro de n-heptano/isopropanol 9:1 (v/v = volumen/volumen). A continuación se cromatografía la solución fraccionadamente sobre fase de gel de sílice Chiralcel OD® [fabricante: Daicel (Japón), dimensiones de la columna: 500 mm x 40 mm (I.D.), tamaño de las partículas: 20 µm, caudal: 40 ml/minuto] con n-heptano/isopropanol 9:1 (v/v) como eluyente según el principio de la cromatografía líquida de alta resolución. Para la separación de la cantidad total se añaden cada 30 minutos, respectivamente 5 ml (que corresponde a 40 mg del racemato) sobre la columna. La detección de los compuestos se lleva a cabo con un detector UV con una longitud de onda de 254 nm. Las fracciones de eluato se combinan de manera correspondiente tras verificación analítica con relación a la pureza de los enantiómeros, se concentran ampliamente por evaporación en vacío, los residuos se separan por filtración y se secan tras lavado con n-heptano. El producto en bruto, obtenido de este modo, se purifica sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1:9 → 1:4, respectivamente v/v).

Se obtienen 7 g de (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3).

Se obtienen las Δ^1-pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I) siguientes por medio del procedimiento A:

Nr.	Estructura	Indice de rotación $[\alpha]_D$	Valor ee
I-1		+44,07 (c = 0,91, CH_3CN); 23°C	99,4 %
I-2		+2,80 (c = 1,0, MeOH); 20°C	99,7 %
I-3		+7,70 (c = 1.5, $CHCl_3$); 20°C	99.5 %
I-4		+31,29 (c = 0,62, MeOH); 20°C	99,5 %
I-5		+36,7 (c = 1,0, MeOH); 20°C	99,0 %
I-6		+32,2 (c = 1,1, MeOH); 20°C	99,6 %
I-7		+45,9 (c = 0,30, $CHCl_3$); 20°C	99,4 %

Procedimiento B: reacción de copulación catalizada con paladio.



(I-b-1)

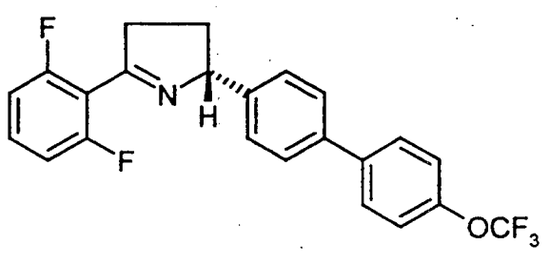
Se agitan durante 3,5 horas a 80°C bajo atmósfera de argon el 4-[(2R)-5-(2,6-

diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (1,01 g, 2,5 mmoles), el bis(pinacolato)diboron (0,76 g, 3,0 mmoles), KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y dimetoxietano (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo remanente se recoge en diclorometano, se añaden 5 g de Florisil y la solución se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 4:1 v/v).

Se obtienen 0,55 g (57 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-b-1).

HPLC: Log P (pH 7) = 4,47 (96,6 % de pureza).

Indice de rotación $[\alpha]_D$ = +24,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C.



(I-3)

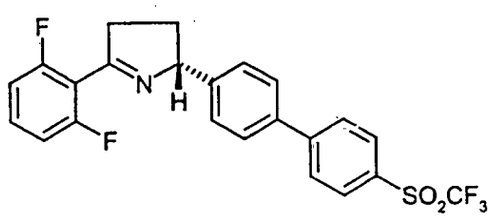
Se agitan durante 3 horas, a 80°C, el 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (1,01 g, 2,5 mmoles), el bis(pinacolato)diboron (0,76 g, 3,0 mmoles), KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y dimetoxietano (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente. A continuación se añade 4-triflúormetoxifenilbromobenceno (III-1) (0,72 g, 3 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (7,5 ml) y se agita durante otras 16 horas a 80°C. La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente, se diluye con

agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se añaden Florisil (4 g) y la solución se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo, 1:9 → 1:4, respectivamente v/v).

Se obtienen 0,61 g (59 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H pirrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,08 (94,4 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0,9, MeOH); 20°C.



(I-11)

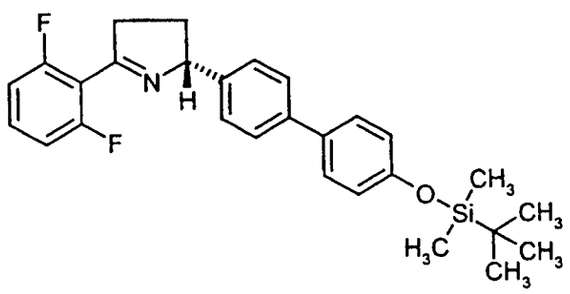
el 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1)(1,01 g, 2,5 mmoles), el bis(neopentilglicolato)diboron (0,68 g, 3,0 mmoles) KOAc (0,74 g, 7,5 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (15 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente. A continuación se añade 4-bromofeniltriflúormetilsulfona (III-11) (0,72 g, 3 mmoles), $PdCl_2$[dppf] (60 mg, 0,075 mmoles) y solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (7,5 ml) y se agita durante otras 16 horas a 80°C. La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. Se añade Florisil (4 g) y la solución se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente:

n-hexano/acetato de etilo, 4:1, v/v).

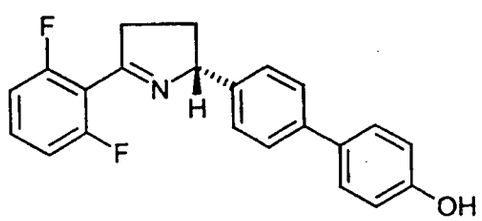
Se obtienen 0,60 g (52 % de la teoría) del (2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-2-{4-[(triflúormetil)-sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-11).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,92 (100 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +36,0 (c = 0,35, metanol); 20°C.



(I-8)



(I-9)

Se agitan a 80°C, durante la noche, 4-[(2R)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]fenil-triflúormetanosulfonato (I-a-1) (9,00 g, 22,2 mmoles), ácido 4-{[terc.-butil(dimetil)silil]oxi}fenilborónico (II-1) (8,40 g, 33,3 mmoles), K_2CO_3 (6,14 g, 44,4 mmoles) $Pd[PPh_3]_4$ (1,28 g, 1,1 mmoles), dimetoxietano (150 ml) y agua destilada (50 ml). La mezcla de la reacción se refrigera hasta la temperatura ambiente y se recoge con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. Los productos en bruto se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo, 4:1 v/v).

Se obtienen 7,67 g (75 % de la teoría) de (2R)-2-(4'-{[terc.-butil(dimetil)silil]

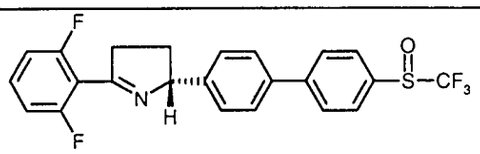
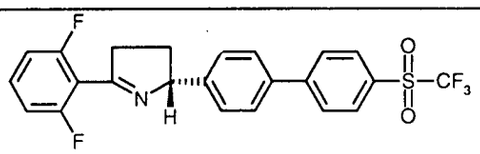
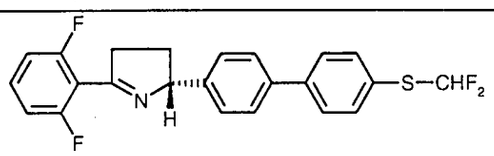
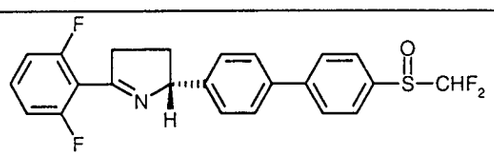
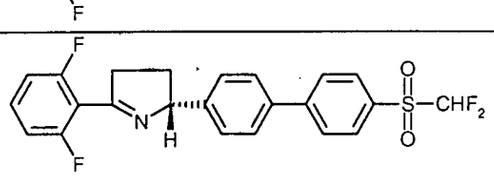
oxi}-1,1'-bifenil-4-il)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-8) con un punto de fusión de 33°C.

HPLC: Log P (pH 2.3) = 6,20 (93,68 % de pureza).

Se obtienen 1,80 g (23 % de la teoría) de 4'-[(2R)-5-(2,6-diflúor)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-1,1'-bifenil-4'-ol (I-9) con un punto de fusión de 217°C.

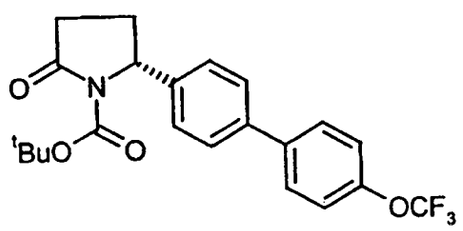
HPLC: Log P (pH 2,3) = 1,93 (98,48 % de pureza).

Se obtienen otras Δ^1-pirrolinas, ópticamente activas, de la fórmula (I), por medio del procedimiento B siguiente:

Nr.	**Estructura**	**Indice de rotación $[\alpha]_D$**	**Log P/Fp.**
I-10			Fp. 146-148°C
I-11		+36,0 (c = 0,35, MeOH); 20°C	Log P 3,92
I-12			
I-13			
I-14			Fp. 148-150°C

Procedimiento C.

Reacción de lactamas de la fórmula (VII) para dar N-Boc-lactamas de la fórmula (V).

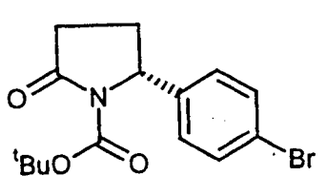


(V-1)

Se dispone la (5R)-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidona (VII-1) (0,51 g, al 77,9 %, aproximadamente 1,23 mmoles) en diclorometano (10 ml), se añade anhidrido de t-butoxicarbonilo (1,9 mmoles, 0,56 h) y dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,32 mmoles) y la mezcla de la reacción se continua agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con diclorometano (40 ml) y la fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

Se obtienen 0,42 g (75 % de la teoría) del terc.-butil-(5R)-2-oxo-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-1-pirrolidin-carboxilato (V-1), que se hace reaccionar a continuación a modo de producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,32 (93,1 % de pureza).



(V-2)

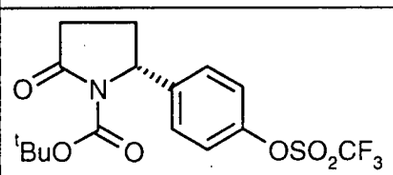
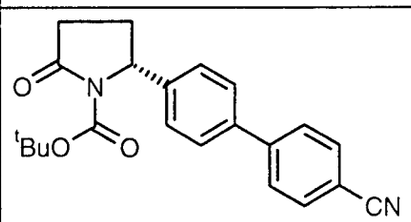
Se dispone la (5R)-5-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona (VII-2) (1,38 g, 5,7 mmoles) en diclorometano (40 ml). Se añaden anhidrido de terc.-butoxicarbonilo

(6,9 mmoles, 1,50 g) y dimetilaminopiridina (0,14 g, 1,14 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando a temperatura ambiente durante 2 días. La fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1M, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se agita con isopropanol y se separa mediante filtración por succión.

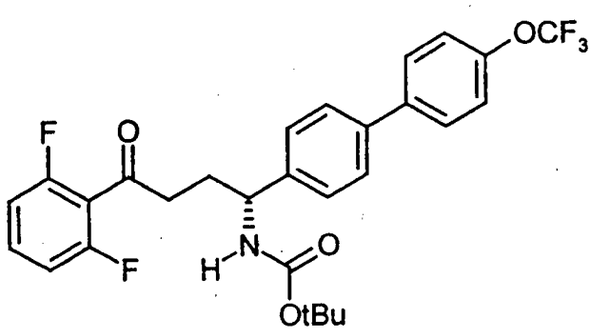
Se obtienen 0,71 g (35 % de la teoría) del terc.-butil-(2R)-2-(4-bromofenil)-5-oxo-12-pirrolidincarboxilato (V-2).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,04 (96,5 % de pureza).

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	**Estructura**	**Log P (pH 2.3)**
V-3		3,31
V-4		3,02

Reacción de N-Boc-lactamas de la fórmula (V) para dar N-Boc-aminocetonas de la fórmula (IV).

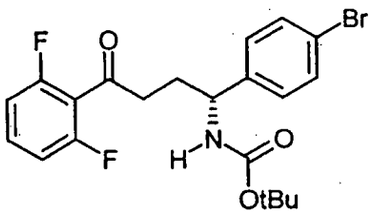


(IV-1)

Se dispone 1,3-diflúorbenceno (0,29 g, 2,55 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C, bajo argon. A esta solución se añaden, gota a gota, sucesivamente n-BuLi (1,6 M en hexano, 2,55 mmoles, 1,59 ml) y tetrametiletilendiamina (2,55 mmoles, 0,38 ml). Se continua agitando durante 20 minutos a –78°C y a continuación se añaden, gota a gota, a esta temperatura, el compuesto (V-1) (1,70 mmoles, 0,72 g) en THF (2 ml). La mezcla de la reacción se deja que llegue hasta la temperatura ambiente durante la noche y a continuación se vierte sobre agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

Se obtienen 0,52 g (30 % de la teoría) del terc.-butil-(1R)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxo-1-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butilcarbamato (IV-1), que se hace reaccionar a continuación como producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 5,18 (52,9 % de pureza).



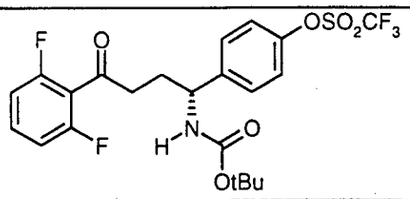
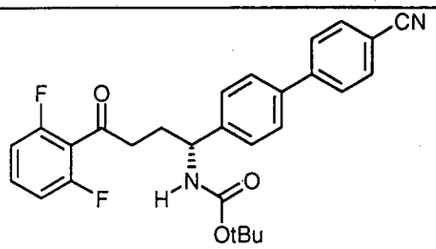
(IV-2)

Se disponen 1,3-diflúorbenceno (0,31 g, 2,7 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C, bajo argon. A esta solución se añade, gota a gota N-BuLi (1,6 M en hexano, 2,7 mmoles, 1,69 ml). Se continuó agitando durante 15 minutos a –78°C y a continuación se añade, gota a gota, a esta temperatura el compuesto V-2 (1,80 mmoles, 0,60 g) en THF (2 ml). La mezcla de la reacción se deja que llegue hasta la temperatura ambiente durante la noche y se vierte a continuación sobre agua (10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lava con solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida.

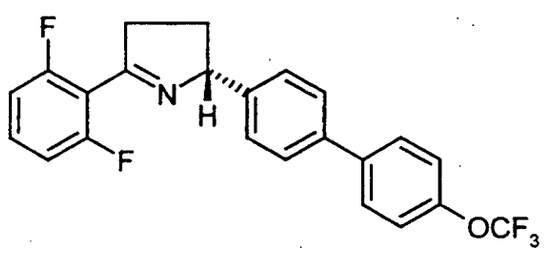
Se obtienen 0,65 g (60 % de la teoría) del terc.-butil-(1R)-1-(4-bromofenil)-4-(2,6-diflúorfenil)-4-oxobutilcarbamato (IV-2), que se hace reaccionar a continuación como producto en bruto sin purificación adicional.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,22 (75,3 % de pureza).

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	Estructura	Log P (pH 2.3)
IV-3		4,37
IV-4		4,10

Reacción de N-Boc-aminocetonas de la fórmula (IV) para dar pirrolinas de la fórmula (I).



(I-3)

Se dispone el compuesto (IV-1) (0,10 g, 0,19 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Se añade, gota a gota ácido trifluoracético (0,14 ml, 18,7 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación a sequedad. El residuo se recoge en diclorometano y se ajusta a pH 12 con NaOH 2M. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida.

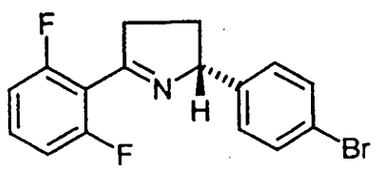
Se obtienen 0,09 g (aproximadamente 100 % de la teoría) del 82R)-5-(2,6-

diflúorfenil)-2-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-3).

HPLC: Log P (pH 2,3)= 4,13 (90,4 % de pureza)

Indice rotación: $[\alpha]_D$ = +33,9 (c = 0,9, MeOH); 20°C

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,0 %.



(I-15)

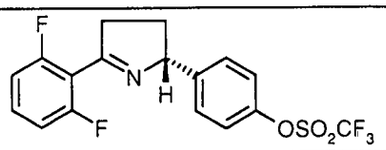
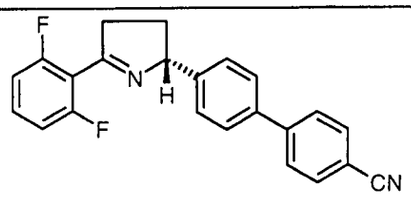
Se dispone el compuesto (IV-2) (0,65 g, al 75,3 %) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añade, gota a gota, ácido trifluoracético (1,08 ml, 14,0 mmoles) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y se ajusta a pH 11 con NaOH 1M. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 8:1 v/v).

Se obtienen 0,19 g (53 % de la teoría) del (2R)-2-(4-bromofenil)-5-(2,6-diflúorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (I-15).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,74 (96,69 % de pureza)

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,9 %.

Los compuestos siguientes se sintetizan de manera análoga:

Nr.	Estructura	Indice de rotación $[\alpha]_D$	Log P (pH 2.3)
I-16		+34,1 (c = 0,92, $CHCl_3$); 20°C	3,55
I-17		+48,9 (c = 0,94, MeOH); 20°C	2,85

Procedimiento γ.

Obtención de las lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII) mediante separación del racemato.

La separación del racemato se lleva a cabo a temperatura ambiente mediante cromatografía líquida sobre fase estacionaria quiral de poliamida-gel de sílice con empleo de acetato de etilo como eluyente y detección fotométrica. La fase quiral empleada está basada sobre el monómero N-metilacriloil-L-leucin-d-metilamida, que está presente, tras polimerización por medio de radicales, de forma covalentemente enlazada sobre un gel de sílice modificado. Las fases de este tipo se han descrito por ejemplo en la EP-A 0 379 917. En primer lugar se eluye el enantiómero dextrógiro bajo las condiciones anteriormente indicadas.

Fase de separación:	1000 g de gel de sílice-CSP; 10 µm como se ha descrito anteriormente
Columna:	450 mm x 75 mm
Eluyente:	Acetato de etilo
Caudal:	100 ml/minuto
Detección UV:	254 nm
Alimentación de muestras:	6 g de racemato (= 150 ml de una solución de 40 g de

racemato en 1 litro de acetato de etilo).

Las condiciones de separación cromatográfica se ajustan de tal manera que la elusión del segundo enantiómero se acelere por medio de un gradiente corto con 100 % de metanol y el tiempo total de elusión pueda reducirse por ello considerablemente.

Las fracciones de eluato se combinan de manera correspondiente tras verificación analítica con relación a la pureza del enantiómero, se concentran ampliamente por evaporación en vacío, los residuos se separan por filtración y se secan, tras lavado con n-heptano.

La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinan por medio de HPLC de la manera siguiente:

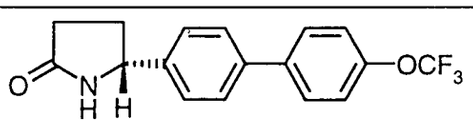
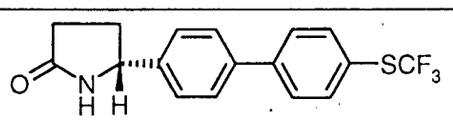
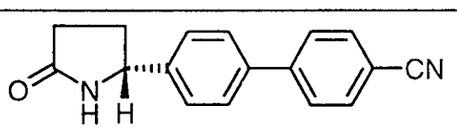
Columna: CSP análoga a la separación preparativa (10 µm; 250 x 4,6 mm)

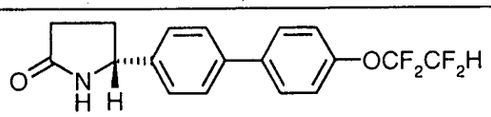
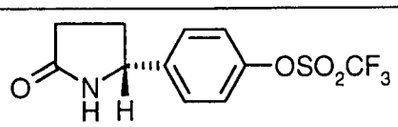
Eluyente: Acetato de etilo/metanol 25:1w (v7v)

Caudal: 1 ml/minuto

Detección UV: 280 nm.

Las lactamas siguientes de la fórmula (VII) se obtienen por medio del procedimiento γ:

Nr.	**Estructura**	**Indice de rotación**	**Valor ee**
VII-1		+18,5 (c = 1,5, $CHCl_3$); 20°C	99,9 %
VII-3		+23,2 (c = 0,5, MeOH); 20°C	99,4 %
VII-4		+23,7 (c = 0,7, MeOH); 20°C	98,0 %

Nr.	Estructura	Indice de rotación	Valor ee
VII-5		+22,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C	99,4 %
VII-6		+26,0 (c = 0,5, MeOH); 20°C	99,0 %

Procedimiento δ: síntesis asimétrica de lactamas de la fórmula (VII).

(3S,7aS)-3-fenil-7a-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-tetrahidropirrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-ona (IX-1).

Se calientan a reflujo durante 3,5 horas el ácido 4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butírico (VIII-1) (11,00 g, 32,5 mmoles), el 2-(S)-2-amino-2-feniletanol (4,46 g, 32,5 mmoles), el ácido 4-toluenosulfónico (1,10 g, 5,8 mmoles) y el tolueno (400 ml) con empleo de un separador de agua. La mezcla de la reacción se refrigera, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se agita con diisopropiléter y se separa mediante filtración por succión.

Rendimiento: 5,56 g, 39 % de la teoría

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,55 (92,8 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +75,8 (c = 0,9, MeOH); 20°C

Punto de fusión: 104°C.

(3S,7aS)-7a-(4-bromofenil)-3-feniltetrahidropirrolo[2,1-b][1,3]oxazol-5(6H)-ona (IX-2).

Se calienta a reflujo el ácido 3-(4-bromobenzoil)-propiónico (VIII-2) (18,75 g, 72,9 mmoles), el 2(S)-2-àmino-2-feniletanol (10,0 , 72,9 mmoles), el ácido 4-toluenosulfónico (2,47 g, 123,0 mmoles) y el tolueno (400 ml) con empleo de un separador de agua, durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se refrigera, se filtra y

se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 6:1 Viv.).

Rendimiento: 15,47 g, 55 % de la teoría

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,36 (92,3 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +82,0 (c = 1,0, MeOH); 20°C

Punto de fusión: 111-113°C.

(5R)-1-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (X-1).

Se dispone el compuesto (IX-1) (3,81 g, 8,7 mmoles) en diclorometano (75 ml) y se añaden, gota a gota, a –78°C, sucesivamente, trietilsilano (3,37 g, 29 mmoles) y $TiCl_4$ (solución 1 M en CH_2Cl_2, 19,1 ml, 19 mmoles). Se continúa agitando durante 2 horas a –78°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se refrigera a 0°C y se añade, gota a gota, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,63 g (95 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,80 (96,9 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-[(1D)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-pirrolidinona (X-2).

Se dispone el compuesto (IX-2) (3,12 g, 8,7 mmoles) en diclorometano (75 ml) y se añaden, gota a gota, a –78°C, sucesivamente, trietilsilano (3,37 g, 29 mmoles) y $TiCl_4$ (solución 1M en CH_2Cl_2, 19,1 ml, 19 mmoles). Se continúa agitando durante 2 horas a –78°C y, a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se refrigera a 0°C y se añade, gota a gota,

solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,12 g (~ 100 % de la teoría).

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,58 (100 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 1,0, MeOH); 20°C.

(5R)-1-[(1S)-2-Cloro-1-feniletil]-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XI-1).

Se dispone el compuesto (X-1) (0,44 g, 1,0 mmoles) en THF (10 ml) y se añade, gota a gota, cloruro de tionilo (0,29 g, 2,42 mmoles). La mezcla de la reacción se continúa agitando durante 1,5 horas y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,38 g (83 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,78 (93,1 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-[(1S)-2-cloro-1-feniletil]-2-pirrolidinona (XI-2).

Se dispone el compuesto (X-2) (2,00 g, 5,0 mmoles) en THF (10 ml) y se añade, gota a gota, cloruro de tionilo (1,19 g, 10,0 mmoles). La mezcla de la reacción se agita durante 1,5 horas mas y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,69 g (82 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,612 (91,8 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +42,0 (c = 0,85, MeOH); 20°C.

(5R)-1-(1-Fenilvinil)-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XII-1).

Se dispone el compuesto (XI-1) (0,50 g, 1,1 mmoles) en tBuOH (5 ml) y se

añade KOtBu (0,26 g, 2,4 mmoles). La mezcla de la reacción se continúa agitando durante la noche a 60°C, se refrigera y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava, sucesivamente con HCl 1M y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,34 g (74 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,35 (98,4 % de pureza).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-1-(1-fenilvinil)-2-pirrolidinona (XII-2).

Se dispone el compuesto (XI-2) (1,00 g, 2,6 mmoles) en tBuOH (10 ml) y se añade KOtBu (0,64 g, 5,7 mmoles). Las mezcla de la reacción se continúa agitando durante la noche a 60°C, se refrigera y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo, y se lava sucesivamente con HCl 1M y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,67 g (34 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,18 (45,75 % de pureza).

(5R)-5-[4'-(Triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (VII-1).

Se dispone el compuesto (XII-1) (0,98 g, 2,3 mmoles) en THF (5 ml). Se añade HCl 1M (5 ml) y la mezcla de la reacción se continua agitando durante 1 hora a 60°C, se refrigera hasta la temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,51 g (74 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,95 (77,9 % de pureza)

Exceso de enantiómero (valor ee): 97,1 % (según el método 1 para lactamas).

(5R)-5-(4-Bromofenil)-2-pirrolidinona (VII-2).

Se dispone el compuesto (XII-2) (0,57 g, 1,7 mmoles) en THF (3 ml). Se añade HCl 1M (3 ml) y la mezcla de la reacción se continúa agitando durante 1 hora a 60°C, se refrigera hasta la temperatura ambiente y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en diclorometano (30 ml) y se ajusta a pH 11, a 0°C, con NaOH 1N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,36 g (84 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,54 (95,3 % de pureza)

Indice de rotación: $[\alpha]_D$ = +33,6 (c = 1,0, MeOH); 20°C

Exceso de enantiómero (valor ee): 99,8 % (según el método 1 para lactamas).

Procedimiento ε: síntesis asimétrica de lactamas de la fórmula (VII).

Metil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanoato (VIII-a-1).

Se disuelve un producto en bruto del ácido 4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butírico (25 g, contenido: 65 %, GC, sililado, método al 100 %) en una mezcla constituida por metanol (50 ml) y 2,2-dimetoxipropano (11,5 g, 110 mmoles), se combina con cloruro de trimetilsililo (0,75 g, 7 mmoles) y se agita durante 16 horas a 50°C. A continuación se concentra por evaporación la mezcla de la reacción y el residuo se recristaliza en tolueno.

Rendimiento: 18,2 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,01.

N-Alil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XV-1).

Se combina el metil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanoato (VIII-a-1) (18,2 g, 52 mmoles) con alilamina (41,6 g, 730 mmoles) y cloruro de

amonio (1,8 g, 33 mmoles) y se calienta durante 6 horas a reflujo. Para la elaboración se vierte la carga sobre HCl acuoso helado (2M) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunida se secan (Na_2O_4) y se concentran por evaporación. El producto en bruto (17,7 g, contenido: 84,5 %, HPLC, método 100 %) se recristaliza en tolueno.

Rendimiento: 8,6 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,34, 3,42.

(4S)-N-Alil-4-hidroxi-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XVI-1).

Se disuelve en un recipiente de Schlenk, calentado, bajo argon, N-alil-4-oxo-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida anhidra (XV-1) (2,26 g, 6 mmoles) en THF anhidra (40 ml) y se combina, a 0°C, con una solución de (3aR)-1-metil-3,3,6-trifeniltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (600 µl, 1 M en tolueno). Se añade, gota a gota, a esta solución, a 0°C, una solución del complejo BH_3*SMe_2 (7,1 ml, 0,59 M) durante 30 minutos. La carga se agita durante 1 hora a 0°C. Tras la eliminación del baño de hielo se agita la carga durante otras 6 horas a temperatura ambiente. Tras la adición cuidadosa de MeOH (10 ml) la carga se concentra por evaporación. Para la purificación se filtra el residuo a través de gel de sílice 60 (eluyente: CH_3OH / CH_2Cl_2, 10:1).

Rendimiento: 1,24 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,99

Exceso de enantiómero (valor ee): 87 % (método GC).

(5R)-1-Alil-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XVII-1).

Se suspende en un recipiente de Schlenk, calentado, bajo argon, KO^{t}Bu (0,64 g, 5,7 mmoles) en THF (5 ml, anhidro). Se añade, a 0°C, una solución de la (4S)-N-alil-4-hidroxi-4-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]butanamida (XVI-1) (0,99 g, 2,6

mmoles) en THF (8 ml, anhidro). La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a 0°C y a continuación se combina, en el transcurso de 20 minutos, con una solución de cloruro de tosilo (0,52 g, 2,7 mmoles) en THF (5 ml, anhidro). La carga se agita durante 2 horas a 0°C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se combina la mezcla con agua, se ajusta a pH 5 con HCl y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentra por evaporación. El residuo (0,85 g, contenido: 81 %, HPLC, método 100 %) se purifica adicionalmente mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (40/60), 1:1).

Rendimiento: 0,55 g

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,88.

Exceso de enantiómero (valor ee): 85 % (método GC).

(5R)-5-[4'-(Triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (VII-1).

Se disponen, bajo argon, en un recipiente de Schlenk la (5R)-1-1alil-5-[4'-(triflúormetoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-2-pirrolidinona (XVII-1) (0,41 g, 1,14 mmoles) con $Pd[PPh_3]_4$ (131,7 mg, 0,114 mmoles) y con hidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,52 g, 2,74 mmoles) y se combina con THF (2 ml, desgasificado) así como un 1 ml de H_2O. La suspensión amarilla se calienta durante 3 horas a reflujo. Para la elaboración se diluye con solución de $NaHCO_3$ la carga, refrigerada hasta la temperatura ambiente, y se combina con acetato de etilo y se filtra a través de gel de sílice. Las fases orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentran por evaporación bajo presión reducida.

Rendimiento: 0,5 g (89 % de la teoría)

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,00

Exceso de enantiómero (valor ee): 85 % (según el método 2 para lactamas).

Una prueba de la lactama, purificada mediante cromatografía, se recristalizó

en éter de petróleo (40/60)/tolueno.

Punto de fusión: 164°C

HPLC: 99 % de pureza

Exceso de enantiómero (valor ee): 99 % (según el método 2 para lactamas).

La determinación de los valores logP indicados en las tablas anteriores y en los ejemplos de obtención se lleva a cabo según la Directiva EEC 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C 18). Temperatura: 43°C.

La determinación se lleva a cabo, en el intervalo ácido, a pH 2,3 con ácido fosfórico acuoso a 0,1 % y acetonitrilo como eluyente; gradiente lineal desde 10 % de acetonitrilo hasta 90 % de acetonitrilo.

El calibrado se lleva a cabo con alcan-2-onas no ramificadas (con 3 hasta 16 átomos de carbono), cuyos valores logP son conocidos (determinación de los valores logP por medio de los tiempos de retención con ayuda de la interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

Los valores lambda-máximos se determinaron por medio de los espectros UV de 200 nm hasta 400 nm en los máximos de las señales de cromatografía.

La pureza de los enantiómeros de las pirrolinas de la fórmula (I) se determinó por medio de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes:

Fase de separación: Chiralcel OD® (Daicel, Japón); 5 µm

Columna: 250 mm x 4,6 mm (I.D.)

Eluyente: n-heptano/2-propanol 10:1

Caudal: 1 ml/min.

Detección UV: 254 nm.

La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinó con ayuda de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes (método 1):

Fase de separación: gel de sílice-CSP; 10 µm

Columna: 250 mm x 4,6 mm (I.D.)

Eluyente: acetato de etilo/metanol 25:1 (v/v)

Caudal: 1 ml/min.

Detección UV: 280 nm.

La pureza de los enantiómeros de las lactamas de la fórmula (VII) se determinó con ayuda de HPLC analítica bajo las condiciones siguientes (método 2):

Fase de separación: Chiralcel OD-H® (Daicel, Japón); 5 µm

Columna: 250 mm x 4,6 mm (I.D.)

Eluyente: n-heptano/2-propanol 19:1 (v/v)

Caudal: 0,5 ml/min.

Detección UV: 220 nm.

La pureza de los enantiómeros de las butanamidas de la fórmula (XVI) y de las pirrolidinonas de la fórmula (XVII) se determinó mediante GC analítica bajo las condiciones siguientes:

Fase de separación: Hydrodex-β-6TBDM

Columna: 25 m x 0,25 mm (I.D.)

Gas portador: helio

Presión: 120 kPa

Temperatura del inyector: 220°C

Detector: FID

Progresión de la temperatura: 13 min 120°C, 1°C/min hasta 220°C.

Ejemplos de aplicación

Ejemplo A

Ensayo con Heliothis armigera

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan brotes de soja (Glycine max) mediante inmersión en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano del capullo del algodón (Heliothis armigera), mientras que las hojas estén aún húmedas.

Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

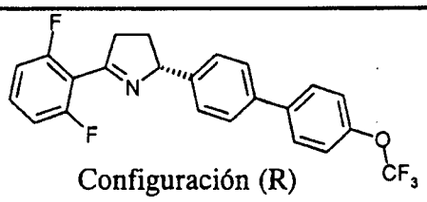
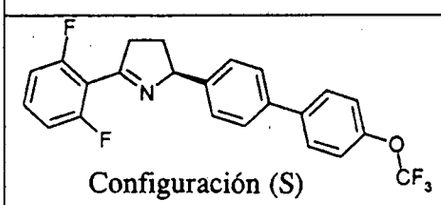
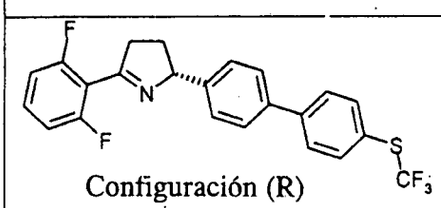
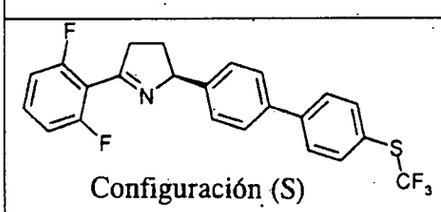
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente:

En este ensayo muestran una buenas actividad, por ejemplo, los compuestos siguientes de los ejemplos de obtención.

Tabla A

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Heliothis armigera

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	8	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0

Ejemplo B

Ensayo con Heliothis virescens.

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan brotes de soja (Glycine max) mediante inmersión en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas de Heliothis virescens, mientras que las hojas estén aún húmedas.

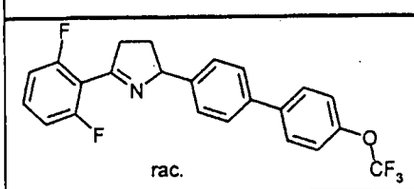
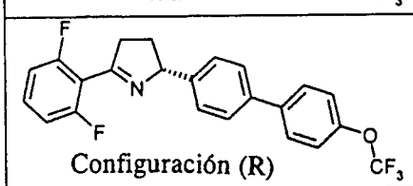
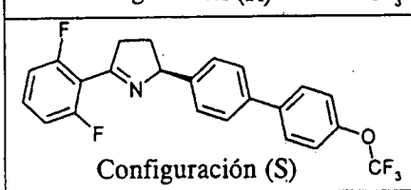
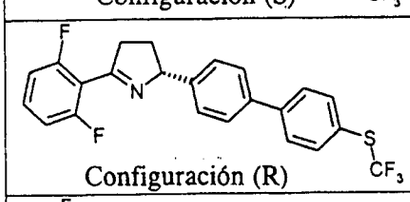
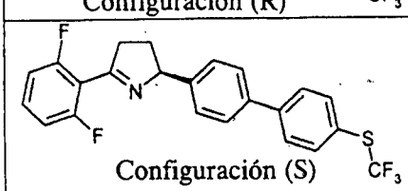
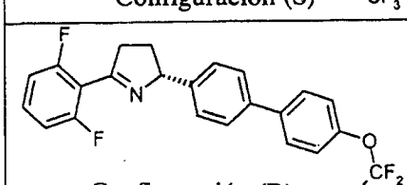
Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

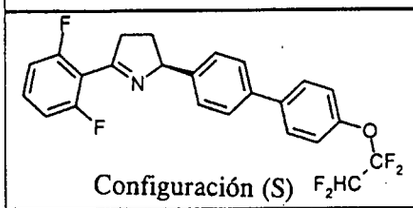
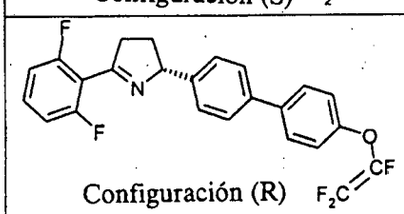
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla B

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Heliothis virescens

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción nen % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,32	20
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	90
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	1.6	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	15
 Configuración (R)	Según la invención	8	100

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción nen % al cabo de 6 días
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	40	100

Ejemplo C.

Ensayo con Plutella.

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión con la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas de cucaracha de repollo (Plutella maculipennis), mientras que las hojas están aún húmedas.

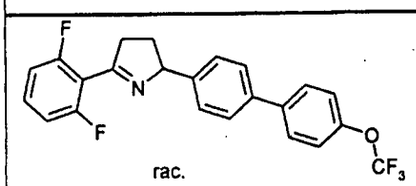
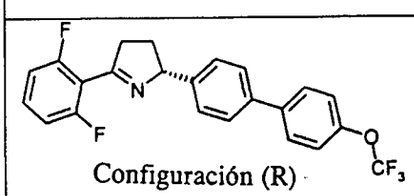
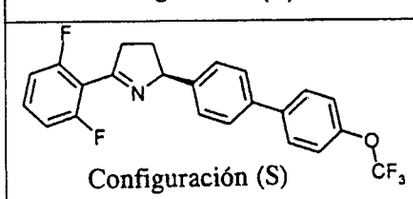
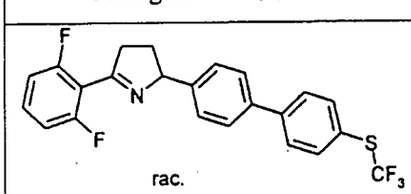
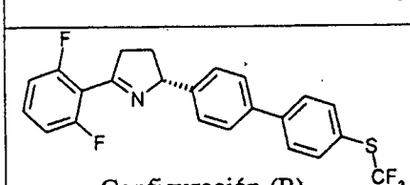
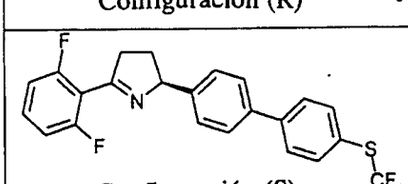
Tras el tiempo deseado se determina en % el grado de muertes. En este caso 100 % significa que todas las orugas fueron destruidas; 0 % significa que no fue destruida ninguna oruga.

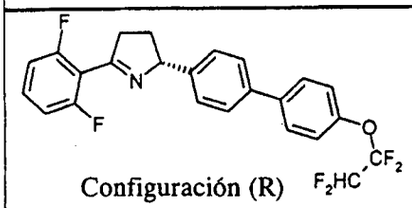
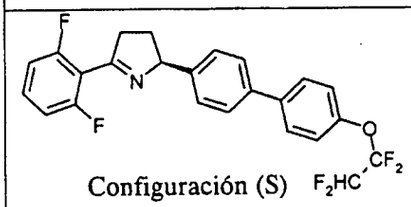
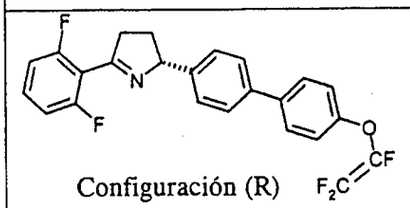
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla C

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con **Plutella**

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % bal cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,01	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,01	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	0
 rac.	Conocido	0,0128	10
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	45
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	1,6	5

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % bal cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	100
 Configuración (S)	Substancia compara-tiva	0,32	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,064	100

Ejemplo D

Ensayo con Spodoptera exigua

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso del producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano invasor (Spodoptera exigua), en tanto en cuanto las hojas estén aún húmedas.

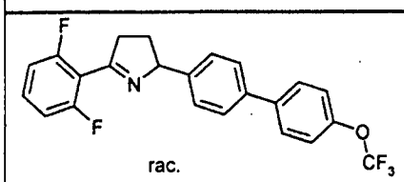
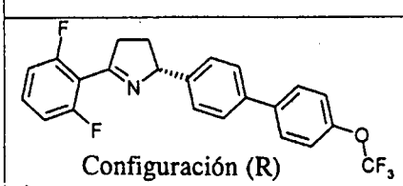
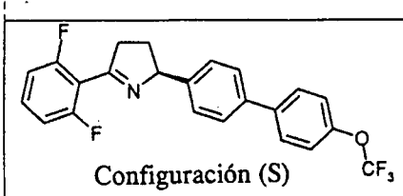
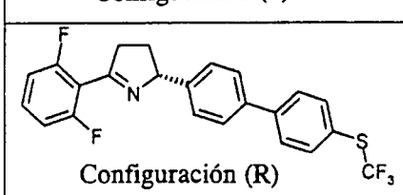
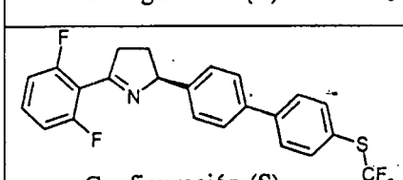
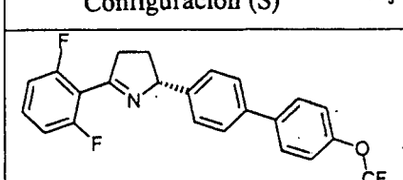
Al cabo del tiempo deseado se determina el efecto en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

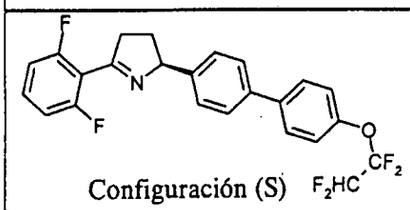
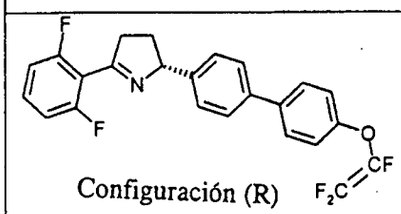
Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente

Tabla D

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Spodoptera exigua

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,04	55
 Configuración (R)	Según la invención	0,04	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invneción	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 6 días
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	8	100

Ejemplo E

Ensayo con Spodoptera frugiperda

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (Brassica oleracea) mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del gusano invasor (Spodoptera frugiperda), en tanto en cuanto las hojas estén aún húmedas.

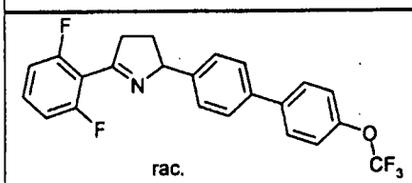
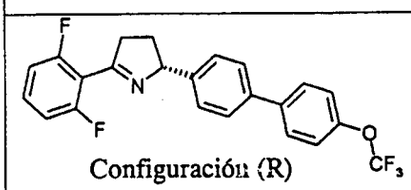
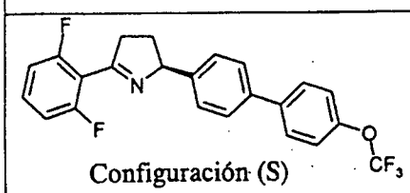
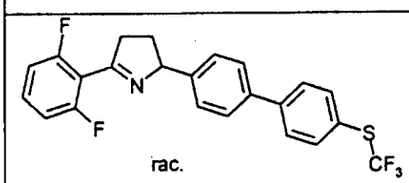
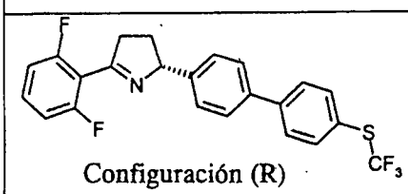
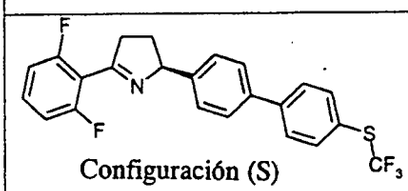
Al cabo del tiempo deseado se determina el efecto en %. En este caso 100 % significa que se destruyeron todas las orugas; 0 % significa que no se destruyó ninguna oruga.

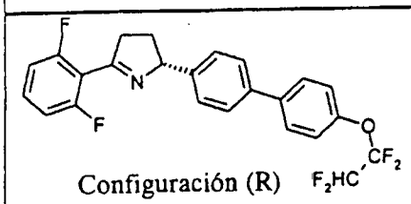
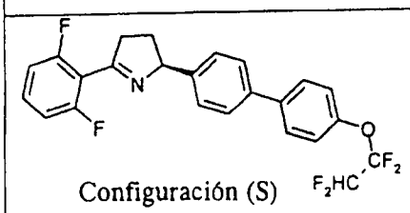
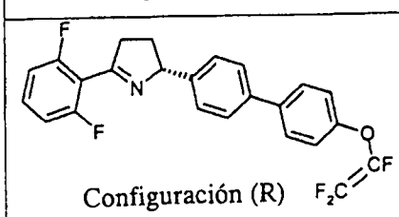
Los productos activos, las concentraciones en productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla E

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con Spodoptera frugiperda

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucciópn en % al cabo de 6 días
 rac.	Conocido	0,02	25
 Configuración (R)	Según la invención	0,02	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 rac.	Conocido	0,0128	20
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	65
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	10

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucciópn en % al cabo de 6 días
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	1,6	0
 Configuración (R)	Según la invención	1,6	100

Ejemplo F

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente/tratamiento por inmersión).

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida.

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso del producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

Se sumergen plantas de judías (Phaseolus vulgaris), que están fuertemente atacadas por todos los estadios de desarrollo del ácaro de la arañuela roja común (Tetranychus urticae), en una preparación del producto activo de la concentración deseada.

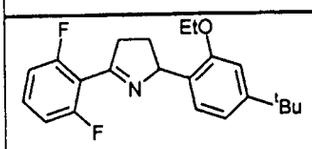
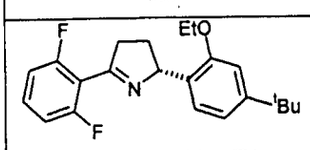
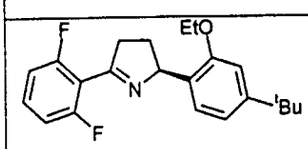
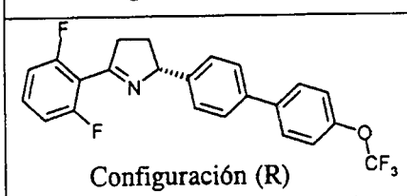
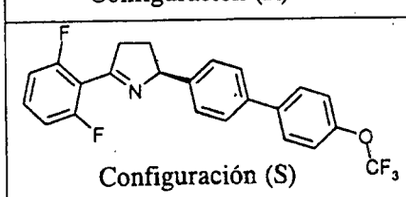
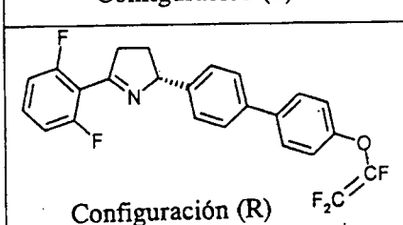
Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en %. En este caso 100 % significa que se han destruido todos los ácaros de la arañuela roja; 0 % significa que no se ha destruido ningún ácaro de la arañuela roja.

Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla F

Acaros dañinos para la plantas

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente/tratamiento por inmersión)

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 7 días
 rac	Conocido	0,32	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,32	90
 Configuración (S)	Substancia comparativa	8	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,0128	95
 Configuración (S)	Substancia comparativa	0,0128	0
 Configuración (R)	Según la invención	0,01	98

Ejemplo G

Amblyomma hebraeum (EH) (ninfas de garrapatas multihuésped/ensayo por inmersión).

Animales de ensayo: Ninfas hinchadas de *Amblyomma hebraeum*

Disolvente: Dimetilsulfóxido.

Se disuelven 20 mg de producto activo en 1 ml de dimetilsulfóxido. Para la obtención de una formulación adecuada de diluye la solución de producto activo con agua hasta la concentración deseada en cada caso.

Se sumergen 10 ninfas completamente hinchadas en la preparación del producto activo a ser ensayado durante 1 minuto. Los animales se transfieren a cápsulas de Petri (diámetro 9,5 cm) equipadas con discos de papel de filtro y se cubren. Al cabo de 4 semanas de mantenimiento en un recinto climatizado se determina la proporción de cambio de muda.

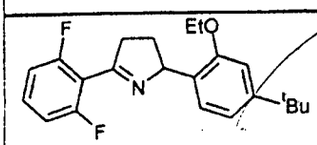
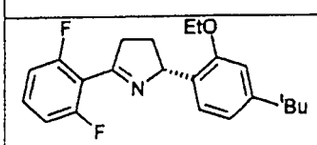
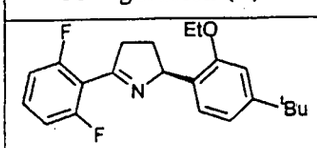
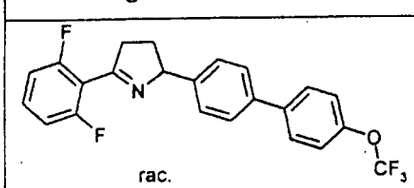
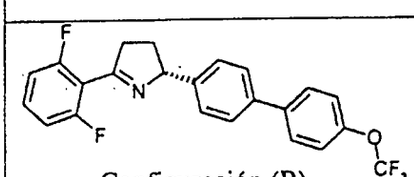
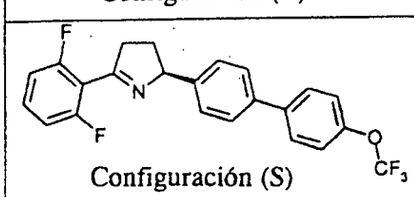
En este caso 100 % significa que ningún animal ha cambiado de muda de forma normal. 0 % significa que todos los animales han cambiado de muda.

Los productos activos, las concentraciones de los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla G

Amglyomma hebraeum (EH)

(Ninfas de garrapatas multihuésped /procedimiento por inmersión)

Producto activo		Concentración de producto activo en ppm	Grado de destrucción en %
 rac.	Conocido	10	100
 Configuración (R)	Según la invención	10	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	10	0
 rac.	Conocido	10	100
 Configuración (R)	Según la invención	10	100
 Configuración (S)	Substancia comparativa	10	0

Ejemplo H

Amblyomma hebraeum (EH) (ninfas de garrapatas multihuésped/ensayo por inmersión, determinación de la ED50).

Animales de ensayo: Ninfas hinchadas de Amblyomma hebraeum

Disolvente: Dimetilsulfóxido.

Se disuelven 20 mg de producto activo en 1 ml de dimetilsulfóxido. Para la obtención de una formulación adecuada de diluye la solución de producto activo con agua hasta la concentración deseada en cada caso.

Para la determinación de la ED50 se establece una curva dosis-efecto con el espectro de concentración 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 ppm.

Se sumergen 10 ninfas completamente hinchadas en la preparación del producto activo a ser ensayado durante 1 minuto. Los animales se transfieren a cápsulas de Petri (diámetro 9,5 cm) equipadas con discos de papel de filtro y se cubren. Al cabo de 4 semanas de mantenimiento en un recinto climatizado se determina la proporción de cambio de muda.

En este caso 100 % significa que ningún animal ha cambiado de muda de forma normal. 0 % significa que todos los animales han cambiado de muda.

Los datos se calculan por medio de una adaptación logística de 4 parámetros con XLfit(ID Business Solutions Ltd.). Cuando no se alcance una mortalidad del 50 % con 1000 ppm, la ED50 se considerará como no determinable

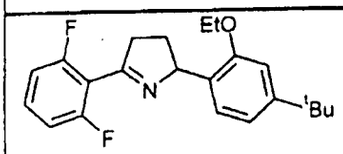
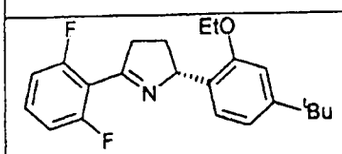
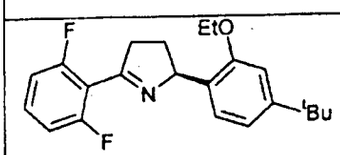
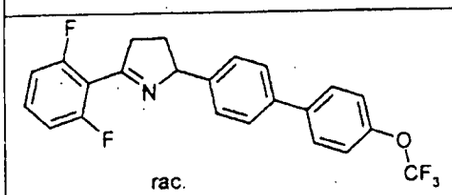
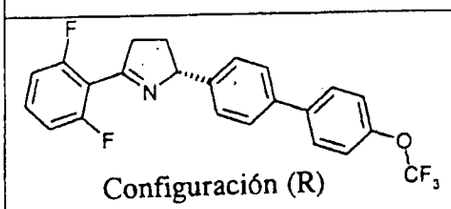
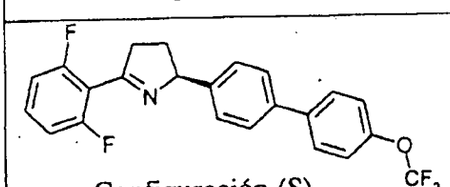
Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

Tabla H

Amglyomma hebraeum (EH)

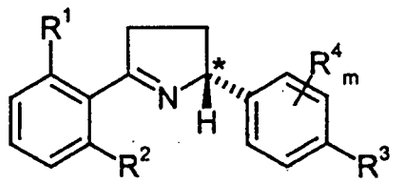
determinación de la ED50

(Ninfas de garrapatas multihuésped /procedimiento por inmersión)

Producto activo		ED 50 (ppm)
 rac.	Conocido	0,27
 Configuración (R)	Según la invención	0,14
 Configuración (S)	Substancia comparativa	No medible
 rac.	Conocido	0,58
 Configuración (R)	Según la invención	0,20
 Configuración (S)	Substancia comparativa	549,86

REIVINDICACIONES

1.- Δ^1-Pirrolinas ópticamente activas de la fórmula (I)



(I)

en la que

* significa un átomo de carbono quiral con la configuración (R),

m significa 0, 1, 2, 3 o 4,

R^1 significa halógeno o metilo,

R^2 significa hidrógeno o halógeno,

R^3 significa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógenoalquilo, halógenoalquenilo, alcoxi, $-S(O)_oR^6$, $-OSO_2R^6$, bisalcoxiborano, $-B(OH)_2$ o significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

R^4 significa halógeno, alquilo, alcoxi, halógenoalquilo, halógenoalcoxi o $-S(O)_oR^6$,

W^1 significa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo, halógenoalquilo, alquenilo, halógenoalquenilo, alcoxi, halógenoalcoxi, alqueniloxi, halógenoal-queniloxi, alcoxicarbonilo, trialquilsililo, trialquilsililoxi, $-CONH_2$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_oR^6$ o $-SO_2NR^7R^8$

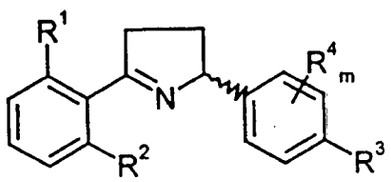
o significa 0, 1 o 2,

R^6 significa hidrógeno, alquilo o halógenoalquilo,

R^7 y R^8 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o conjuntamente significan alquileno o alcoxialquileno.

2.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, caracterizado porque

A) se cromatografían compuestos racémicos de la fórmula (I-rac)



(I-rac)

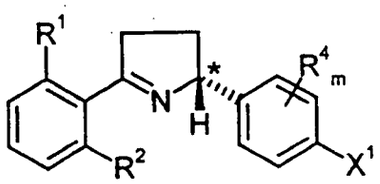
en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

en una fase de gel de sílice estacionaria quiral, en presencia de un eluyente o de una mezcla de eluyentes a modo de fase líquida,

o

B) (i) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

X^1 significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

con compuestos organometálicos de la fórmula (II)

A—M (II)

en la que

A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1,

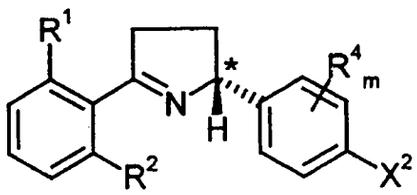
teniendo W^1 los significados indicados en la reivindicación 1,

M significa $-B(OH)_2$, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(ii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-b)



(I-b)

en la que

R^1, R^2, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

X^1 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxobororinan)-2-ilo, 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, $Sn(^nBu)_3$ o ZnCl,

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

en la que

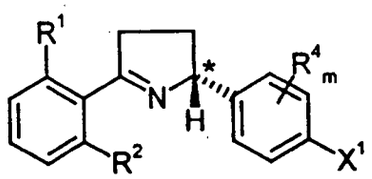
A significa fenilo substituido en caso dado una o varias veces por la lista W^1, teniendo W^1 los significados indicados en la reivindicación 1,

T significa Cl, Br, I, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

(iii) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-a)



(I-a)

en la que

R^1, R^2, R^4, X^1 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

con aromatos de la fórmula (III)

T—A (III)

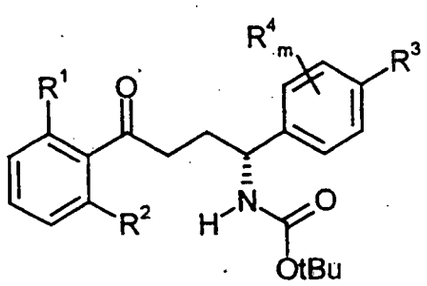
en la que

A y T tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en presencia de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxoborilano o de 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o de 2,2'-bi-1,3,2-benzodioxaborol y, en caso dado, en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente, en una reacción tandem,

o

C) se desprotegen aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)



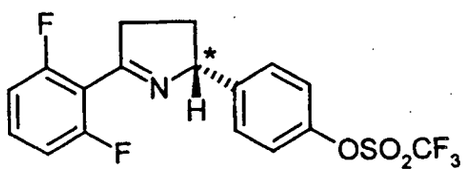
(IV)

en la que

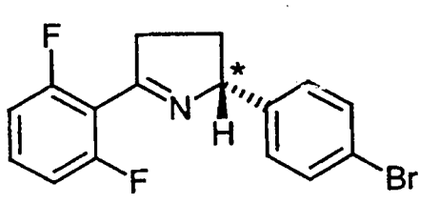
R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

mediante tratamiento con un ácido de Lewis o bien con un ácido protónico y la amina, formada in situ, se cicla en presencia de un ácido.

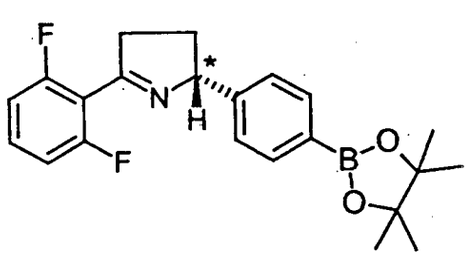
3.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



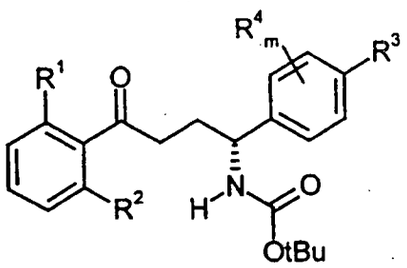
4.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



5.- Δ^1-Pirrolina ópticamente activa según la reivindicación 1, caracterizada por la fórmula siguiente



6.- Aminocetonas ópticamente activas de la fórmula (IV)

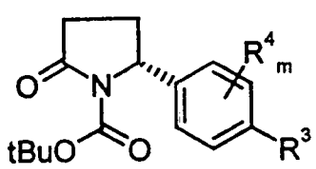


(IV)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

7.- N-Boc-lactamas ópticamente activas de la fórmula (V)

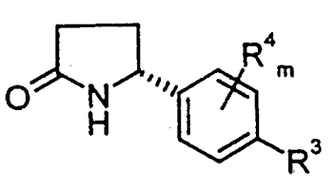


(V)

en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

8.- Lactamas ópticamente activas de la fórmula (VII)

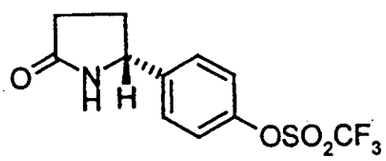


(VII)

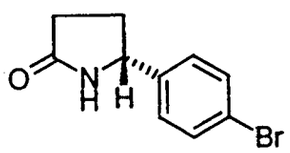
en la que

R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

9.- Lactamas ópticamente activas según la reivindicación 8, caracterizadas por la fórmula siguiente



10.- Lactamas ópticamente activas según la reivindicación 8, caracterizadas por la fórmula siguiente



11.- Agentes pesticidas, caracterizados porque tienen un contenido en al menos un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, junto a extendedores y/o productos tensioactivos.

12.- Empleo de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para la lucha contra las pestes.

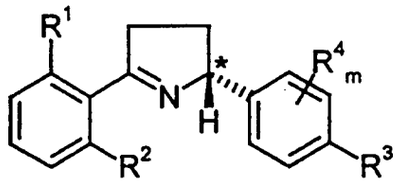
13.- Procedimiento para la lucha contra las pestes caracterizado porque se dejan actuar compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, sobre las pestes y/o sobre su medio ambiente.

14.- Procedimiento para la fabricación de agentes pesticidas, caracterizado porque se mezclan compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, con extendedores y/o con productos tensioactivos.

15.- Empleo de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, para la fabricación de agentes pesticidas.

RESUMEN

Nuevas Δ^1-pirrolinas ópticas de la fórmula (I)



(I)

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 y m tienen los significados indicados en la descripción,

varios procedimientos para la obtención de estos productos y su empleo para la lucha contra las pestes.

429

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03023859 00000000
Fecha (AMD): 2003-03-20 17:00:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 429

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 15,139
FECHA : MARZO 3 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12169291	03/03/2003	13,256,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Polo 13549-841-003-8

430

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03023859 00000000
Fecha (AMD): 2003-03-20 17:00:40 Folios: 429
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	✓
- Descripción de la invención.	( )	✓
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: ANDREA ROSSE

Fecha: