



No. 12-143126- -00000-0000

Fecha: 2012-08-23 14:29:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
ISOXAZOLINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 413/12, C07D 413/14, C07D
453/04, A01N 43/82

71. SOLICITANTE: 1. SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
2. SYNGENTA LIMITED

DOMICILIO: 1. Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea –
SUIZA
2. European Regional Centre, Priestley Road,
Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2
7YH, REINO UNIDO

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-143126- -00000-0000 Fecha: 2012-08-23 14:29:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 61
--	---

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/051513	Fecha 03/02/2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/104089 A1	Fecha 01/09/2011
3	(54) TITULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOXAZOLINA			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 413/12, C07D 413/14, C07D 453/04, A01N 43/82			
5	(71) SOLICITANTE(S) _____ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL SYNGENTA PARTICIPATIONS AG		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS DE RESIDENCIA		Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basilea SUIZA	No. TELEFONO E-MAIL NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCION SUIZA
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MULHOLLAND		Nicholas Phillip	BRITANICA
2. GODINEAU		Edouard	FRANCESA
3. CASSAYRE		Jérôme Yves	FRANCESA
4. RENOLD		Peter	SUIZA
5. EL QACEMI		Myriem	FRANCESA
6. REVOL		Guillaume	FRANCESA
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1. GRAN BRETANA	Berkshire RG42 6EY	Bracknell	Syngenta Limited, Jealotts Hill, International Research Centre
2. SUIZA		CH-4332 Stein	Syngenta Crop Protection
3. SUIZA		CH-4332 Stein	Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse
4. SUIZA		CH-4332 Stein	Syngenta Crop Protection
5. SUIZA		CH-4332 Stein	Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse
6. SUIZA		CH-4332 Stein	Syngenta Crop Protection
		CH-4332 Stein	Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse
		CH-4332 Stein	Syngenta Crop Protection
		CH-4332 Stein	Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse
		CH-4332 Stein	Syngenta Crop Protection
		CH-4332 Stein	Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) _____ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACION
CASTELLANOS ABONDANO		MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819
DIRECCION	Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFONO 7560770
CIUDAD	BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co
PAIS	COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAIS DE ORIGEN	CODIGO PAIS	(31) NUMERO
1.	OFICINA EUROPEA DE PATENTES	EP	10250337.2
2.	OFICINA EUROPEA DE PATENTES	EP	10250336.4
3.	REINO UNIDO	GB	1007689.1
4.	OFICINA EUROPEA DE PATENTES	EP	10164234.6
	(32) FECHA (AAA/MM/DD)		
			2010/02/25
			2010/02/25
			2010/05/07
			2010/05/28
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO			
NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO			
NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCION DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO			
NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	
Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	
		Entidades sin animo de lucro	
		Copia de registro vigente en Cámara de Comercio.	
		Hoja de información complementaria.	
		Otros, especificar.	
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 12-0083114, 12-0083118	Fecha: Agosto 14, 2012
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
 MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO 23 AGO. 2012			
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
Solicitud Internacional en Castellano			
1.	☒ Descripción N° de folios: 155	9.	☒ Poderes, si fuera el caso.
2.	☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 27	10.	☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
3.	☐ Dibujos y/o figuras N° de folios:	11.	☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
4.	☒ Resumen	12.	☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
5.	☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	13.	☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
6.	☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	14.	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
7.	☒ Arte final 12 x 12	15.	☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
8.	☒ Anexo formato digital.	16.	☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
CDR que contiene: * Texto en español de la descripción y reivindicaciones ** Texto de la publicación de la solicitud internacional No. PCT/EP2011/051513 de 03/02/2011		17.	☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACION	
☒ Patente de Invención		FECHA DE PRESENTACION		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE(S)			
2. 3. 4.	APELLIDOS O RAZON SOCIAL SYNGENTA LIMITED		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
2. 3. 4.	PAIS DE RESIDENCIA REINO UNIDO	DEPARTAMENTO/ESTADO Surrey, GU2 7YH	CIUDAD Guildford	DIRECCION European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park
2. 3. 4.	TELEFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD BRITANICA
6	(72) INVENTOR(ES)			
7. 8. 9. 10. 11. 12.	APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD
7	DATOS INVENTOR(ES)			
6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.	DIRECCION		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS RESIDENCIA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
5. 6. 7. 8. 9. 10.	(33) PAIS DE ORIGEN OFICINA EUROPEA DE PATENTES OFICINA EUROPEA DE PATENTES	CODIGO PAIS EP EP	(31) NUMERO 10164231.2 10187269.5	(32) FECHA (AAA/MM/DD) 2010/05/28 2010/10/12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0083114			
		Bogotá D.C., Agosto 14 de 2012 - 14:52:25			
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO		NI 800.174.641			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445930704	14/08/2012	12.765.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
*****_					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-143126- -00000-0000 Fecha: 2012-08-23 14:29:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 61					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mal: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Agosto 14 de 2012 - 14:52:29					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0083118			
		Bogotá D.C., Agosto 14 de 2012 - 14:52:25			
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO		NI 800.174.641			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445930704	14/08/2012	12.765.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
17 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES			30.000.00	510.000.00
					\$510.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-143126- -00000-0000 Fecha: 2012-08-23 14:29:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 61					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Agosto 14 de 2012 - 14:52:29					

COLOMBIA

PODER

El (los) Gregory W. Warren
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

en Research Triangle Park, Carolina
del Norte 27709
por Gregory W. Warren

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Gregory W. Warren
Syngenta Participations AG

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota- Colombia, to prosecute

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

Gregory W. Warren

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impset.net.co

XC/cm

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004

compareció (eron) personalmente Gregory W. Warren a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía denominada

Certifico: Syngenta Participations AG

- a) Que es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de
- b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza
- c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.
- d) Que el Sr. Gregory W. Warren esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

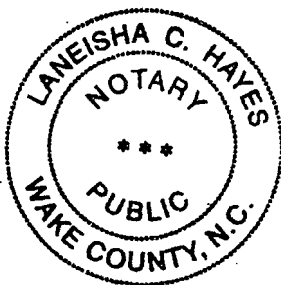
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

**NOTARIAL (Corporation)**

On this 24th day of March of 2004 personally appeared Gregory W. Warren whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named Syngenta Participations AG

I certify:

- a) That Syngenta Participations AG is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Basel, Switzerland
- b) That the domicile of said Corporation/Company is Basel, Switzerland
- c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
- d) That Mr. Gregory W. Warren is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*: on the 24th day of March, 2004 in Research Triangle Park, North Carolina 27709.

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

3/24/04 - Research Triangle Park, North Carolina 27709 - Syngenta Biotech, Inc.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co

XC/cm



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

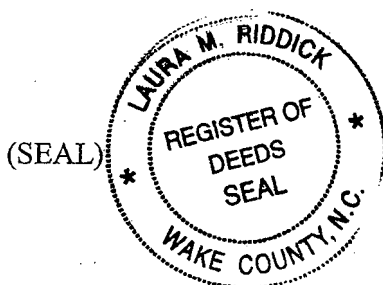
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT Laneisha C. Hayes WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF MARCH, 2004.



(SEAL)

Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS
Carol

DEPUTY / ASSISTANT

APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 1ST DAY OF APRIL, 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 8117
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Robyn S. Moschelot

-----TRADUCCION OFICIAL No. -040417-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación
lleva el sello de la Traductora e Intérprete oficial, Res. 2755/68 y
01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

------(Anexos a un poder otorgado por Syngenta
Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

Yo, Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras del condado y estado
antes mencionados, certifico por medio del presente que Laneisha C.
Hayes, al momento de firmar este documento era un Notario Público
debidamente comisionado y habilitado en y para el Condado de Wake,
Estado de Carolina del Norte, y como tal debe dars plena fe y crédito a
sus actos oficiales, y además, que su firma en el mismo es de su propia
letra.

En testimonio de lo cual, he impuesto aquí mi firma y sello de oficio,
hoy día 30 de Marzo de 2004.

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 2755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
 2. Este documento público ha sido firmado por CARLA N. BROWN
 3. actuando en su carácter de Delegado del Registrador de Escrituras
 4. lleva el sello de Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras
- Condado de Wake, Carolina del Norte

CERTIFICADO

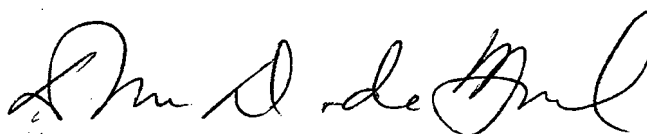
5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA; a la cual me remito,

Bogotá, Abril 15, 2004



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

219992
Dora Duque
CO... EL
DOCUMENTO QUE LE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TEST
2:42
ES

000012

COLOMBIA

PODER

El (los) SYNGENTA LIMITED
Domiciliados en Priestly Road, Surrey
Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH
Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en
la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para
que nos representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, contencioso -
administrativo y judicial en todo lo relacionado con los
siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñanzas comerciales; su renovación,
prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o
domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de
uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros
sanitarios; c) Acciones de oposición, observación,
cancelación, nulidad; medidas cautelares y en general los
juicios civiles, penales, administrativos o contencioso -
administrativos que promovamos o se nos promuevan,
pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 2 de Julio del 2003

en Bracknell, Reino Unido

por SYNGENTA LIMITED

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular)

Registered Office:
SYNGENTA LIMITED
EUROPEAN REGIONAL CENTRE
PRIESTLY ROAD
SURREY RESEARCH PARK
GUILDFORD
SURREY GU2 7YH
UNITED KINGDOM

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned SYNGENTA LIMITED
Of
- REINO UNIDO

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS
a. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota-
Colombia, to
and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent
us before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of the above rights; b) For the
obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition,
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in
general the civil, criminal and administrative suits related to
those rights; actions and suits instituted by us or against us;
and that in all the above matters they may substitute this
power of attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact,
in or out of court.

Given and signed this 2nd JULY 2003 .

in BRACKNELL, UK

by *Joanna Chandler*

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

JOANNA CHANDLER.

AUTHORISED SIGNATORY.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastell@imposxt.net.co

XC/cm

37367

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 3 de Jul. del año 2003
 comparació (eron) personalmente
 a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
 representación de la Sociedad (Compañía denominada
 Certifico: SYNGENTA LIMITED
 a) Que es una sociedad/Compañía legalmente
 constituida y existente de acuerdo con las leyes de
 b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
 c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
 presente poder están comprendidos dentro del objeto
 social de la mencionada Sociedad /Compañía.
 d) Que el Sr. Joanna Chandler
 esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
 esta probado por medio de los siguientes documentos, que
 certifico he visto* Estatutos de constitución

(Ciudad) Egham

(Estado) Surrey

Hoy 3 del Julio del 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL (Corporation)

On this 3 day of July of 2003
 personally appeared JOANNA CHANDLER
 whom I know to be the person(s) who signed this
 document as representative(s) of the Corporation
 /Company named SYNGENTA LTD
 I certify:

- a) That Syngenta is a corporation (Company legally
 constituted and in existence in accordance with the
 laws of England & Wales
 b) That the domicile of said Corporation/Company is GUILDFORD
 c) That the purpose or purposes for which the present
 Power of Attorney is granted are comprised within
 the object set forth in the charter of the mentioned
 Corporation/Company.
 d) That Mr. Mr. JOANNA CHANDLER
 is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.
 The aforementioned was duly proven through the
 following documents and I duly certify having seen them:
 Certificate of Incorporation.
 (City) Egham

(State) Surrey

EXECUTION

Certified Verified and Authenticated
 this 3 day of 7 of the year 2003
 of the Town Of Egham In Surrey
 This 3rd Day of July 2003

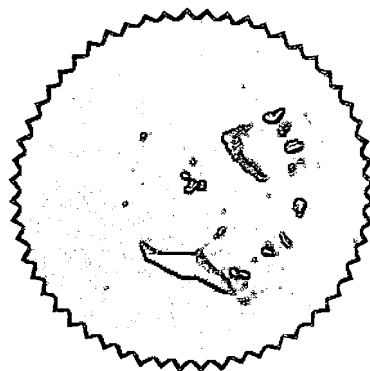
KENNETH GREENWOOD

NOTARY PUBLIC

(Notary Public)

HORNE ENGALL AND FREEMAN

*Documents must be identified with date and origin



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
 Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastell@imprsat.net.co

XC/cm

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 04 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G201564**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Ireland**

*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

-----TRADUCCION OFICIAL No. 03-0718-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial , según Resoluciones 2755/68 y 01144/97 del Ministerio de Justicia.

(Anexo a un documento de poder de Syngenta Limited)

AUTENTICACIÓN

Certificado, verificado y autenticado en el pueblo de Egham en Surrey

Hoy día 3 de Julio de 2003.

(fdo) ilegible

Kenneth Greenwood – Notario Público

Horne, Engall and Freeman

(Sello en oblea roja)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en su carácter de Notario Público

4. lleva el sello de dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres

6. el día 4 de Julio de 2003

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos

Exteriores y de la Comunidad

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

8 No. G201564

9. Sello

10. Firma: J. Ireland

(fdo) ilegible

Por el Secretario de Estado

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Julio 24, 2003



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Don Juan
649710

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE EMPEÑA
LAS FUNCIONES DICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUL 25 P 12:02

Don
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

000018

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ISOXAZOLINA

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland & SYNGENTA LIMITED, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, United Kingdom**, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG & SYNGENTA LIMITED**, as far as the Republic of Colombia is concerned.

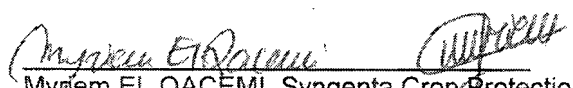
Signed at Bracknell & Stein on 30 July 2012

Nicholas Phillip MULHOLLAND, Syngenta Limited,
Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, Berkshire, RG42 6EY, United Kingdom, citizen of the
UNITED KINGDOM


Edouard GODINEAU, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE


Jérôme Yves CASSAYRE, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE


Peter RENOLD, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of SWITZERLAND


Myriem EL QACEMI, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Guillaume REVOL, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ISOXAZOLINA

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Schwarzwaldallee 215, 4058
Basel, Switzerland & SYNGENTA LIMITED, European Regional Centre, Priestley Road,
Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, United Kingdom**, en cuanto se refiere a la
República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG & SYNGENTA LIMITED, as far as the Republic of Colombia
is concerned.

Signed at Bracknell & Stein on 30 July 2012



Nicholas Phillip MULHOLLAND, Syngenta Limited,
Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, Berkshire, RG42 6EY, United Kingdom, citizen of the
UNITED KINGDOM

Edouard GODINEAU, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Jérôme Yves CASSAYRE, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Peter RENOLD, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of SWITZERLAND

Myriem EL QACEMI, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Guillaume REVOL, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ISOXAZOLINA

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland & SYNGENTA LIMITED, European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, United Kingdom**, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG & SYNGENTA LIMITED**, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Signed at Bracknell & Stein on 30 July 2012

Nicholas Phillip MULHOLLAND, Syngenta Limited,
Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, Berkshire, RG42 6EY, United Kingdom, citizen of the UNITED KINGDOM

Edouard GODINEAU, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Jérôme Yves CASSAYRE, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

Peter RENOLD, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of SWITZERLAND

Myriem EL QACEMI, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE



Guillaume REVOL, Syngenta Crop Protection Münchwilen AG,
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland, citizen of FRANCE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/104089 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) C07D 453/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A01N 43/82 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/051513

(22) International Filing Date:

3 February 2011 (03.02.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10250337.2	25 February 2010 (25.02.2010)	EP
10250336.4	25 February 2010 (25.02.2010)	EP
1007689.1	7 May 2010 (07.05.2010)	GB
10164234.6	28 May 2010 (28.05.2010)	EP
10164231.2	28 May 2010 (28.05.2010)	EP
10187269.5	12 October 2010 (12.10.2010)	EP

(71) Applicants (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). SYNGENTA LIMITED [GB/GB]; European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford Surrey GU2 7YH (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MULHOLLAND, Nicholas Phillip [GB/GB]; Syngenta Limited, Jealott's Hill, International Research Centre, Bracknell Berkshire

RG42 6EY (GB). GODINEAU, Edouard [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). CASSAYRE, Jérôme Yves [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). RENOLD, Peter [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). EL QACEMI, Myriem [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). REVOL, Guillaume [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).

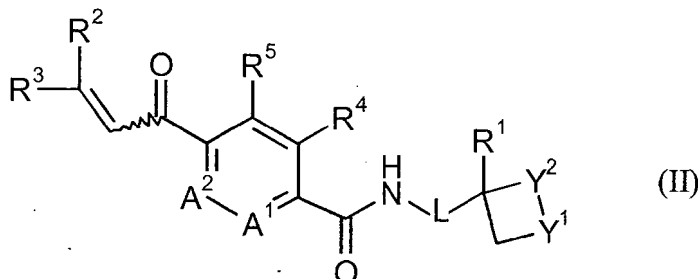
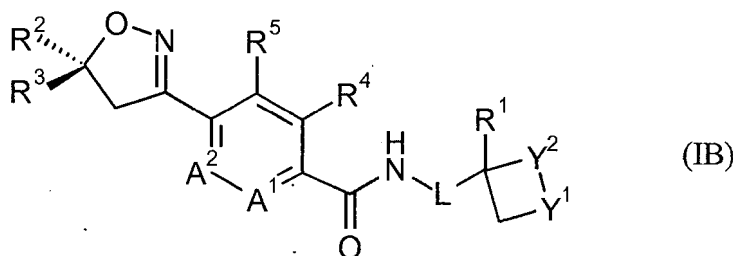
(74) Agent: THWAITE, Jonathan; Syngenta Crop Protection Münchenwilen AG, Patent Department, Schaffhauser Strasse, CH-4332 Stein (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to processes for the preparation of compounds of formula IB wherein A¹, A², A³, A⁴, L, Y¹, Y², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the claims, comprising reacting a compound of formula (II) wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula (I); with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative. The invention also relates to compounds of formula IB and enantiomerically enriched mixtures comprising compounds of formula IB.

WO 2011/104089 A1



GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

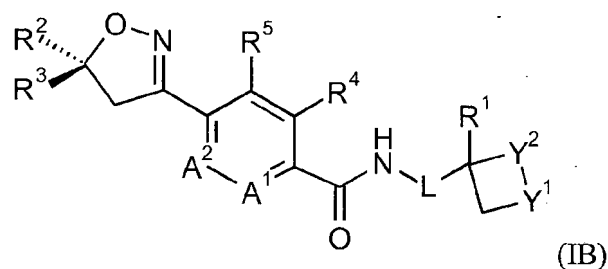
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

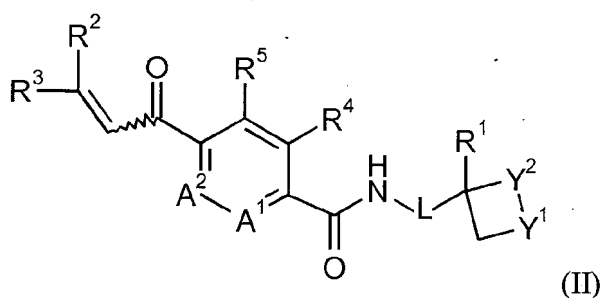
Claims

1. A process for the preparation of a compound of formula IB



- 5 wherein
 one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;
 L is a direct bond or methylene;
 A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;
 R¹ is hydrogen or methyl;
- 10 R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;
 R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;
 R⁴ is methyl;
 R⁵ is hydrogen;
- 15 or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

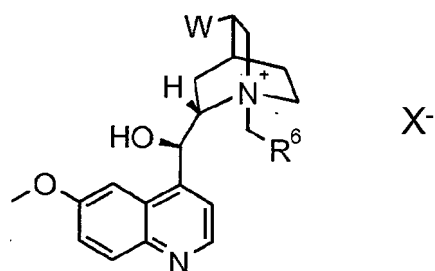
comprising reacting a compound of formula II



- 20 wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula I;

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

- 25 2. A process according to claim 1, wherein the chiral phase transfer catalyst is a compound of formula III

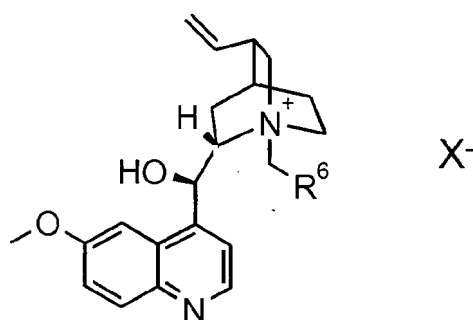


(III)

wherein R⁶ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is or ethyl or vinyl, and X is an anion.

5

3. A process according to claim 1, wherein the chiral phase transfer catalyst is a compound of formula IIIa



(IIIa)

wherein R⁶ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion.

10

4. A process according to claim 2 or claim 3, wherein

R⁶ is phenyl or phenyl substituted by one to five R⁷, naphthyl or naphthyl substituted by one to five R⁷, anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R⁷, or heteroaryl or heteroaryl substituted by one to four R⁷;

15

each R⁷ is independently halogen, cyano, nitro, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈haloalkyl, C₁-C₈alkoxy, C₁-C₈haloalkoxy, C₃-C₈ cycloalkyl, phenyl or phenyl substituted by one to five halogen, and wherein two R⁷ substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two heteroatoms selected from O, N(R⁸)

20

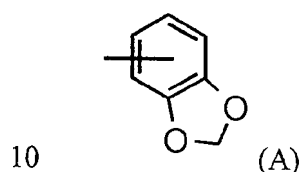
and S;

and each R⁸ is independently hydrogen or C₁-C₄ alkyl.

5. A process according to claim 2 or claim 3, wherein

R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; and each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, or C_1 - C_4 haloalkoxy, and wherein any two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two O atoms.

6. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by one to five R^7 , pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 , pyrimidyl or pyrimidinyl substituted by one to three R^7 , or group A

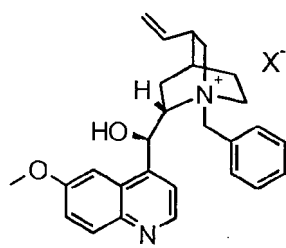


or group A substituted by one to four R^7 , and each R^7 is independently halogen, nitro, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

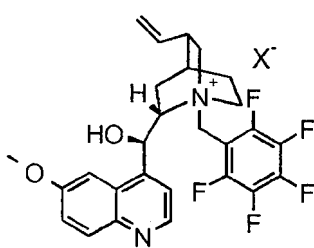
7. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen, methyl and methoxy, pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms.

8. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by three to five substituents independently selected from fluorine, methyl and methoxy.

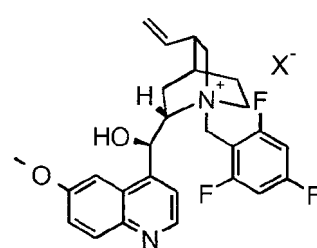
9. A process according to claim 2 or claim 3, wherein the compound of formula III is a compound of formula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIHH, IIJJ, IIKK, IIIL, IIIM, IIIN or IIIO



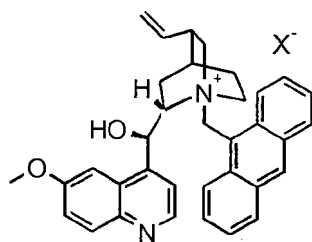
IIIA



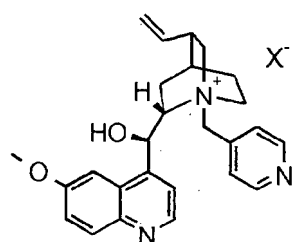
IIIB



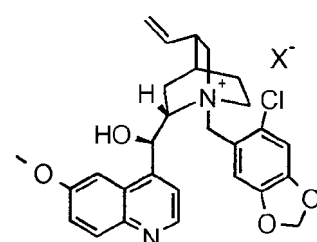
IIIC



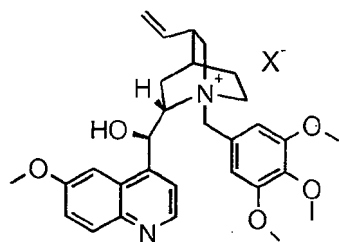
IIID



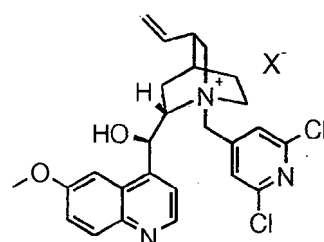
IIIE



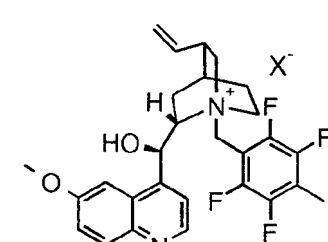
IIIF



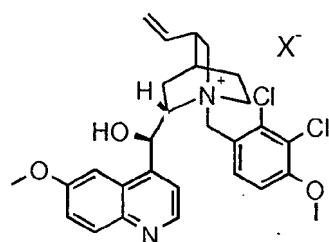
IIIG



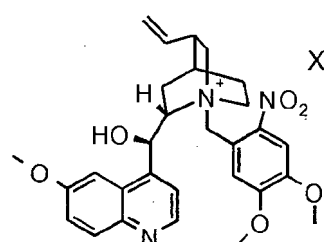
IIIH



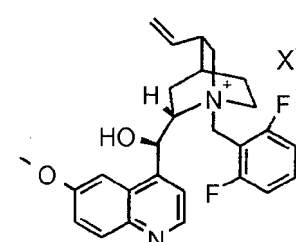
IIIJ



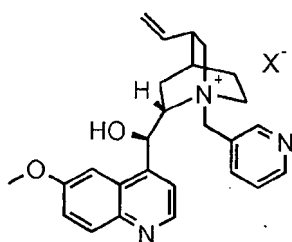
IIIK



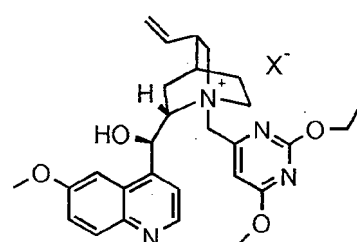
IIIL



IIIM



IIIN

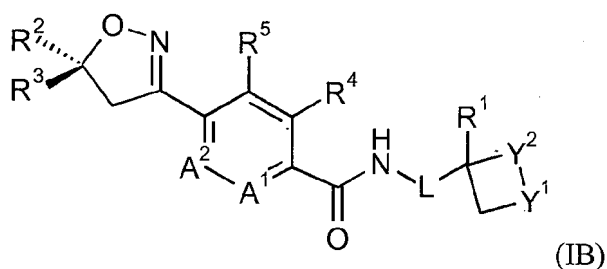
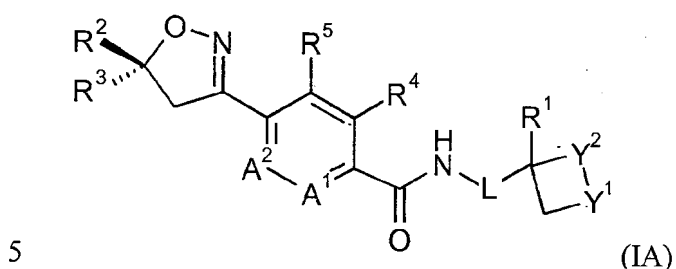


IIIO

wherein X is an anion.

10. A process according to any one of claims 2 to 9, wherein X is halogen.

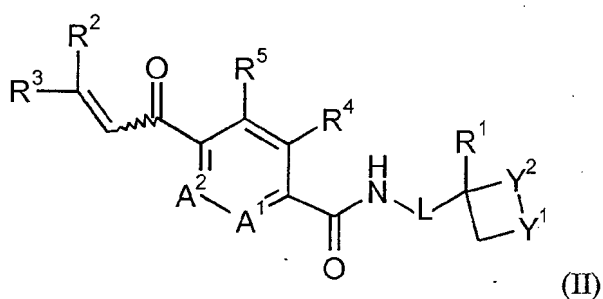
11. A process for the preparation of a mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB



wherein Y^1 , Y^2 , L, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above; wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of formula IB;

10

comprising reacting a compound of formula II

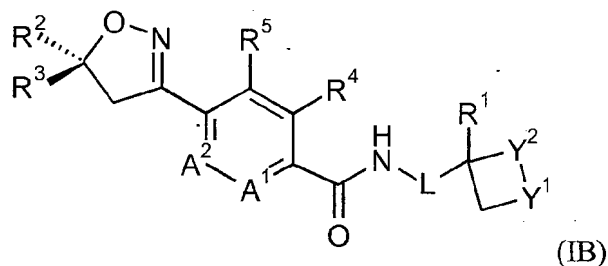


wherein Y^1 , Y^2 , L, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above;

15

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

20 12. The compound of formula IB



wherein

one of Y^1 and Y^2 is S, SO or SO_2 and the other is CH_2 ;

L is a direct bond or methylene;

5 A^1 and A^2 are C-H, or one of A^1 and A^2 is C-H and the other is N;

R^1 is hydrogen or methyl;

R^2 is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

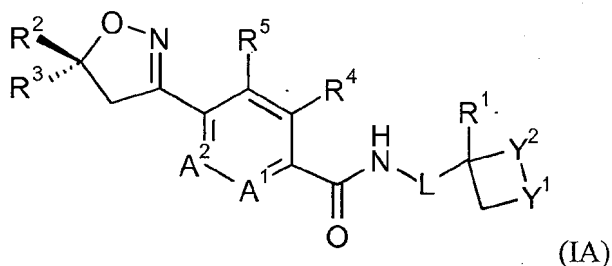
R^3 is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

10 R^4 is methyl;

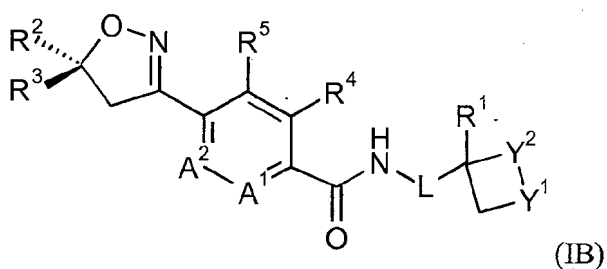
R^5 is hydrogen;

or R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group.

13. A mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB



15



wherein

20 one of Y^1 and Y^2 is S, SO or SO_2 and the other is CH_2 ;

L is a direct bond or methylene;

A^1 and A^2 are C-H, or one of A^1 and A^2 is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

5 R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen;

or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of formula IB.

10 14. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y¹ and Y² is S and the other is CH₂; A¹ and A² are C-H; R¹ is hydrogen or methyl; R² is trifluoromethyl; R³ is 3,5-dichloro-phenyl; R⁴ is methyl; and R⁵ is hydrogen.

15 15. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y¹ and Y² is SO and the other is CH₂; A¹ and A² are C-H; R¹ is hydrogen or methyl; R² is trifluoromethyl; R³ is 3,5-dichloro-phenyl; R⁴ is methyl; and R⁵ is hydrogen.

20 16. A process, or mixture according to claim 15, wherein the molar proportion of the cis SO compounds of formula IB compared to the total amount of cis SO and trans SO compounds of formula IB is greater than 50%.

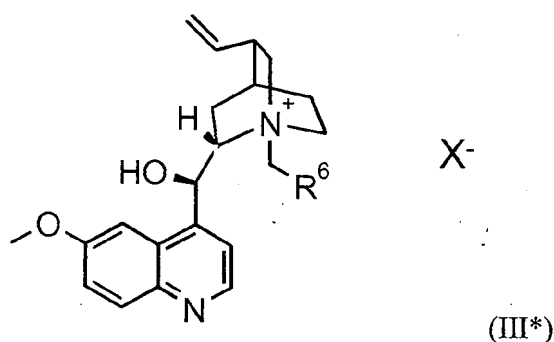
25 17. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y¹ and Y² is SO₂ and the other is CH₂; A¹ and A² are C-H; R¹ is hydrogen or methyl; R² is trifluoromethyl; R³ is 3,5-dichloro-phenyl; R⁴ is methyl; and R⁵ is hydrogen.

30 18. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 17, wherein when L is a direct bond Y² is CH₂ and Y¹ is S, SO or SO₂, and wherein when L is methylene Y² is S, SO or SO₂ and Y¹ is CH₂.

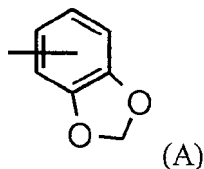
19. A method of controlling insects, acarines, nematodes and/or molluscs which comprises applying to a pest, to a locus of a pest, or to a plant or plant propagation material

susceptible to attack by a pest an insecticidally, acaricidally, nematocidally or molluscicidally effective amount of a compound of formula IB or mixture comprising a compound of formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18.

- 5 20. A compound of formula III*



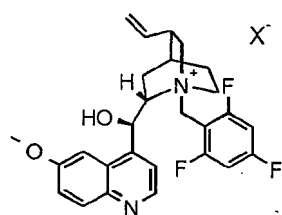
- wherein R⁶ is 2,4,6-trifluorophenyl; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methyl and fluorine, providing that the phenyl is substituted by at least one methyl and one fluorine; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and nitro, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one nitro; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and halogen, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one halogen; pyrimidinyl substituted by one to three groups independently selected from halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy; pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen; or group A
- 10
- 15



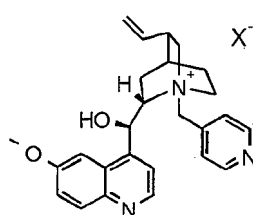
or group A substituted by one to four substituents independently selected from halogen and methoxy, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.

20

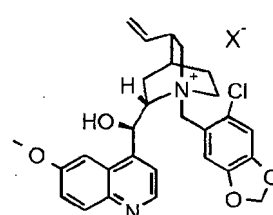
21. A compound of formula III* according to claim 20, wherein the compound of formula III* is a compound of formula IIIC, IIIE, IIIF, IIH, IIJ, IIK, IIL, IIN or IIIO



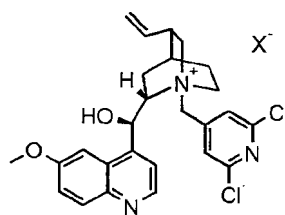
III C



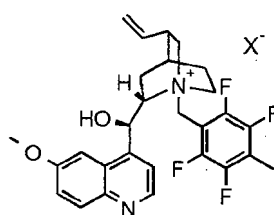
III E



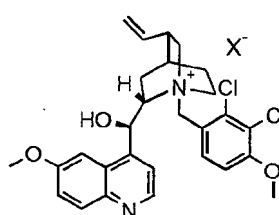
III F



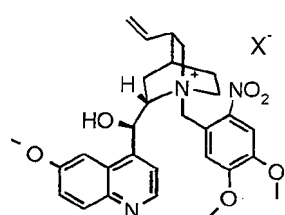
III H



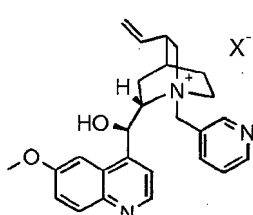
III J



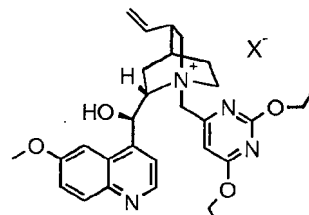
III K



III L



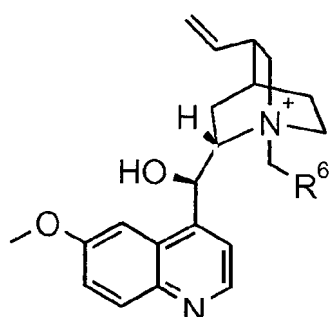
III N



III O

wherein X is an anion.

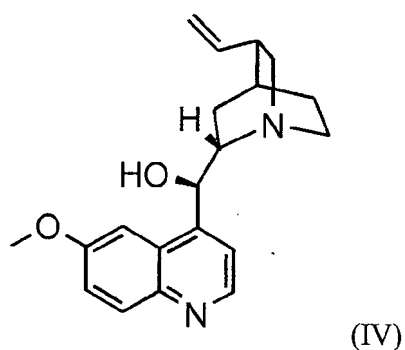
22. A process for the preparation of a compound of formula III

X⁻

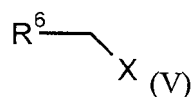
(III)

wherein R⁶ is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;

comprising reacting a compound of formula IV



with a compound of formula V



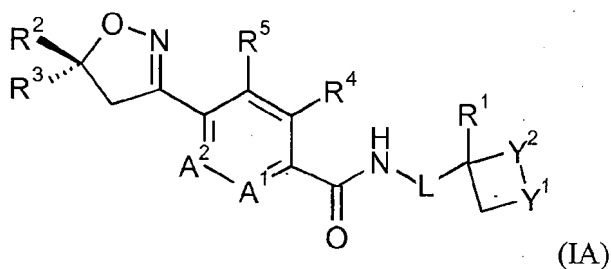
- 5 wherein R^6 and X are as defined for the compound of formula III;

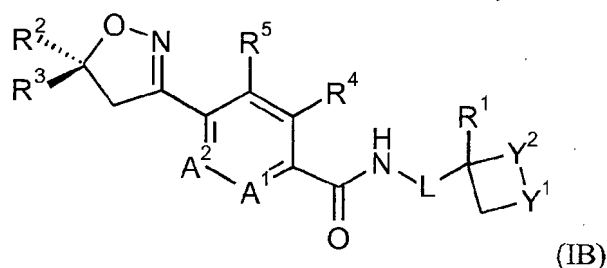
wherein the compound of formula III is for use in a process as defined in any one of claims 1 to 18.

- 10 23. Use of a compound of formula III as defined in any one of claims 2 to 9 as a chiral phase transfer catalyst catalyst in the preparation of a compound of formula IB or mixture comprising a compound of formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18.

- 15 24. A process for the preparation of formula IB or a mixture comprising formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18, comprising the step of reacting a beta-keto unsaturated carbonyl group with a hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

- 20 25. A process for the preparation of a compound of formula IB or a mixture comprising a compound of formula IA and IB





wherein

one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

L is a direct bond or methylene;

5 A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

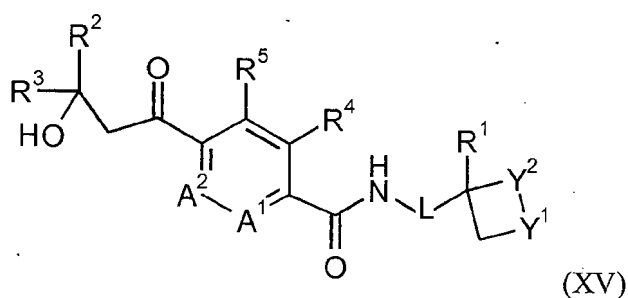
R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

10 R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen;

or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

comprising reacting a compound of formula XV



15

wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula I;

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst,

20 which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

26. A composition comprising a mixture as defined in any one of claims 13 to 18, and one or more additional biologically active ingredients.

27. A combination product comprising a pesticidally effective amount of a component A and a pesticidally effective amount of component B, wherein component A is a compound of formula IB or a mixture comprising formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18, and compound B is imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel
- 5 embonate, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectin, omeprazole, tiamulin, benazepril, milbemycin, cyromazine, thiamethoxam, pyriprole, deltamethrin, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiour, selamectin, carprofen, metaflumizone, moxidectin, methoprene (including S-methoprene), clorsulon, pyrantel, amitraz, triclabendazole,
- 10 avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel, morantel, triclabendazole, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdysone or tebufenozide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 C07D413/14 C07D453/04 A01N43/82
ADD.

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)

C07D 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/080250 A2 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; RENOLD PETER [CH]; ZAMBACH WERNER [CH] 2 July 2009 (2009-07-02) cited in the application	12-19, 26,27
Y	Formulae (I), (XIX), (XXIV); Schemes 5 and 7; page 2, line 19 line 23; page 4; page 38, line 27 - page 40, line 16; claims; examples P1-P2; tables 21-23; compounds A1-A10	1-11,24, 25
X	----- WO 2009/063910 A1 (NISSAN CHEMICAL IND LTD [JP]; MATOBA KAZUTAKA [JP]) 22 May 2009 (2009-05-22)	12-19
Y	Formulae (A-3), (A-4), (A-6), [1]-3, [1]-5, [1]-7, [1]-11, [1]-21, [1]-23, [1]-25, [1]-29 claims; examples ----- -/--	1-11,21, 23-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

20 July 2011

Date of mailing of the international search report

28/07/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2011/051513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/025998 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; RENOLD PETER [CH]; CASSAYRE JEROME YV) 11 March 2010 (2010-03-11)	12-19, 26,27
Y,P	Formulae (I) and (I'); page 2, line 14 -line 18; page 4; page 26, line 10 - page 27, line 30; claims; example P1; tables 6-8, A; compounds A1-A2,A4-A5	1-11,24, 25
X	----- CLAUDIO GIOIA ET AL: "Organocatalytic Asymmetric Formal [3 + 2] Cycloaddition with in Situ-Generated N -Carbamoyl Nitrones", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 131, no. 28, 22 July 2009 (2009-07-22), pages 9614-9615, XP55003071, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja902458m	20,21
Y	table 1	23
Y,P	----- KAZUTAKA MATOBA ET AL: "Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 2-Isoxazolines: Asymmetric Hydroxylamine/Enone Cascade Reaction", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, no. 33, 2 August 2010 (2010-08-02), pages 5762-5766, XP55003070, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201002065 Scheme 1; Table 1, entry 14; compound 3b	20,21,23
X,P	----- OLIVIER MAHÉ ET AL: "Enantioselective Phase-Transfer Catalysis: Synthesis of Pyrazolines", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, no. 39, 17 September 2010 (2010-09-17), pages 7072-7075, XP55003079, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201002485	20
Y,P	tables 1-3; compounds 4e, 4g-4l	20,21,23
X	----- LYGO B ET AL: "A New Class of Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids - Application in the Enantioselective Synthesis of alpha-Amino Acids", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 38, no. 49, 8 December 1997 (1997-12-08), pages 8595-8598, XP004096008, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/S0040-4039(97)10293-3 page 8595; compound 6c	22
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEFANO SANTORO ET AL: "Enantioselective organocatalytic substitution of [alpha]-cyanoacetates on imidoyl chlorides - synthesis of optically active ketimines", CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 48, 1 January 2007 (2007-01-01), page 5155, XP55003110, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/b715810f figure 1; compounds 1h, 1'h	22
X	& "Supporting information", CHEMICAL COMMUNICATIONS, 2007, XP55003205, ISSN: 1359-7345 page S5	22
E	----- WO 2011/067272 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; CASSAYRE JEROME YVES [CH]; RENOLD PET) 9 June 2011 (2011-06-09) example 37 -----	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/051513

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: -

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19, 24-27

Isoxazoline derivatives of formula (IB), processes for their preparation, compositions comprising them, mixtures of their enantiomers and use as pesticides

2. claims: 20-23

Quinine derivatives of formula (III*) as phase transfer catalysts

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/051513

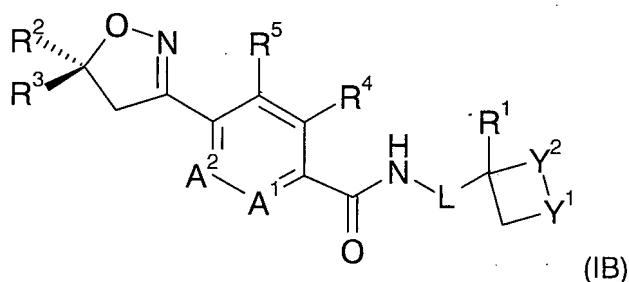
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009080250	A2	02-07-2009	AR 069702 A1 10-02-2010
		AU 2008340691 A1 02-07-2009	
		CA 2709246 A1 02-07-2009	
		CN 101910161 A 08-12-2010	
		DO P2010000196 A 15-09-2010	
		EA 201001008 A1 28-02-2011	
		EC SP10010304 A 30-07-2010	
		EP 2238132 A2 13-10-2010	
		JP 2011507813 A 10-03-2011	
		KR 20100112588 A 19-10-2010	
		US 2010279999 A1 04-11-2010	
		UY 31578 A1 03-08-2009	
WO 2009063910	A1	22-05-2009	NONE
WO 2010025998	A1	11-03-2010	AR 074648 A1 02-02-2011
		AU 2009289711 A1 11-03-2010	
		CA 2732217 A1 11-03-2010	
		EP 2331535 A1 15-06-2011	
		US 2011166193 A1 07-07-2011	
		UY 32090 A 30-04-2010	
WO 2011067272	A1	09-06-2011	NONE

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ISOXAZOLINA

La presente invención se refiere a la síntesis estereoselectiva de isoxazolinas sustituidas, y en particular, a la síntesis estereoselectiva de isoxazolinas sustituidas que tienen actividad pesticida.

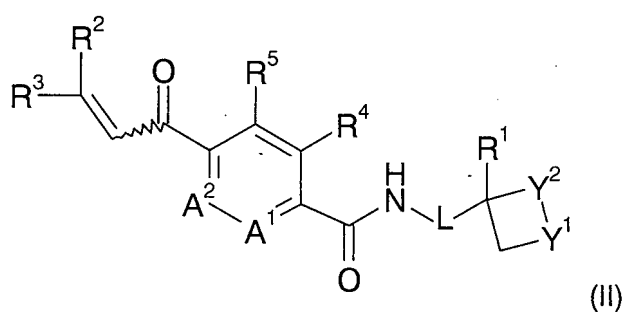
- 5 El documento WO 2009/080250 divulga compuestos de isoxazolina que tienen actividad insecticida. La presente invención provee un proceso para la síntesis estereoselectiva de compuestos de isoxazolina, tales como aquellos divulgados en el documento WO 2009/080250.

En un primer aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un
10 compuesto de la fórmula IB:



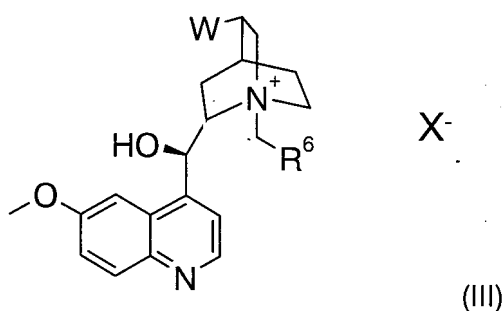
donde

- uno de Y¹ e Y² es S, SO o SO₂, y el otro es CH₂;
L es un enlace directo o metileno;
15 A¹ y A² son C-H, o uno de A¹ y A² es C-H y el otro es N;
R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es clorodifluormetilo o trifluormetilo;
R³ es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;
R⁴ es metilo;
20 R⁵ es hidrógeno;
o R⁴ y R⁵ juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:



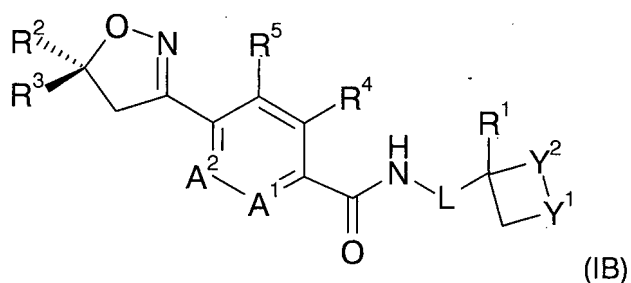
donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro:

Preferentemente, la reacción tiene lugar en un solvente orgánico.

Se ha hallado que el enantiómero para la fórmula IB es sustancialmente más activo desde el punto de vista biológico, que el otro enantiómero; por ejemplo, es sustancialmente más eficaz en el control de plagas de animales invertebrados tales como insectos, ácaros, nematodos y moluscos. El enantiómero más biológicamente activo puede confirmarse usando la metodología descrita en los Ejemplos. En algunos casos, el enantiómero menos biológicamente activo tiene actividad biológica insignificante, por ejemplo, no proporciona control de las plagas de animales invertebrados. La presente invención permite que el enantiómero más biológicamente activo sea sintetizado de manera

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB:



donde

5 uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO₂, y el otro es CH₂;

L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

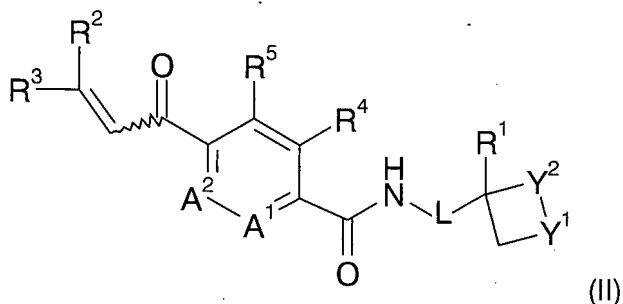
10 R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



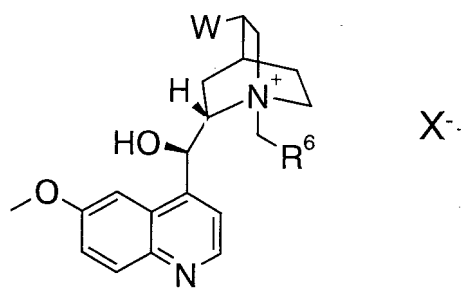
15

donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quirral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quirral es un derivado de

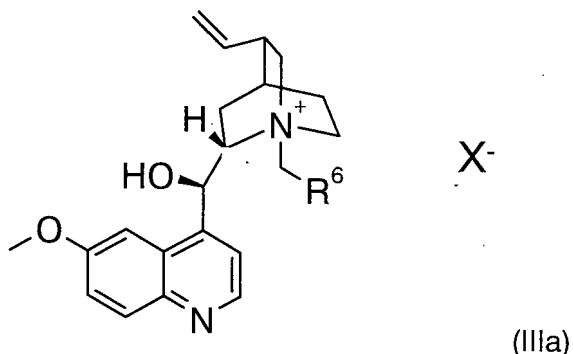
20 quinina.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase quiral es un compuesto de la fórmula III:



5 donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase quiral es un compuesto de la fórmula IIIa:



10 donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y X es un anión.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o con la reivindicación 3, donde R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; naftilo o naftilo sustituido con uno a cinco R7; antraceno o antraceno sustituido con uno a cinco R7; o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cuatro R7;

15 cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, haloalcoxi C1-C8, cicloalquilo C3-C8, fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco halógeno, y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes

pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N(R8) y S;

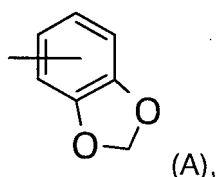
y cada R8 es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C1–C4.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde

5 R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; y

cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C4, haloalquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, o haloalcoxi C1–C4, y donde cualesquiera dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de
10 5–7 miembros, que contiene uno o dos átomos de O.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con uno a cinco R7; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; pirimidilo o pirimidinilo sustituido con uno a tres R7; o el grupo A:

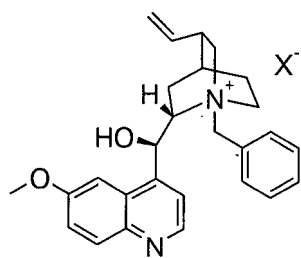


15 o el grupo A sustituido con uno a cuatro R7, y donde cada R7 es, de manera independiente, halógeno, nitro, alquilo C1–C4 o alcoxi C1–C4.

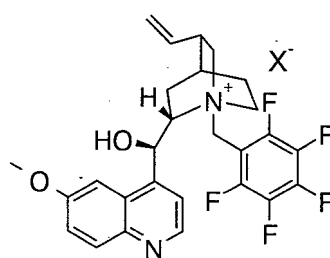
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, metilo y metoxi; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de
20 halógeno.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con tres a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de flúor, metilo y metoxi.

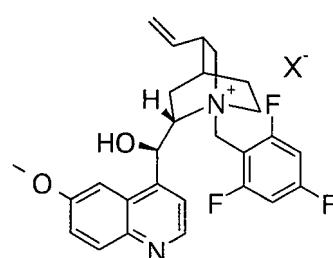
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el compuesto de la fórmula III es un compuesto de la fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIL, IIIM, IIIN o IIIO:



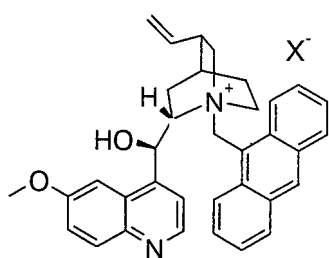
IIIA



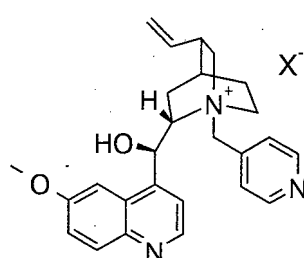
IIIB



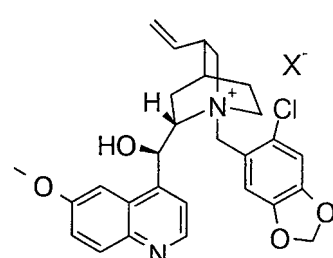
IIIC



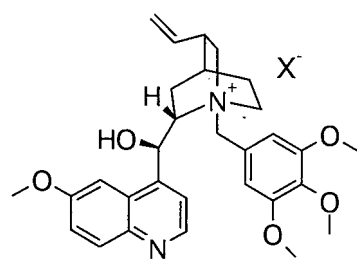
IIID



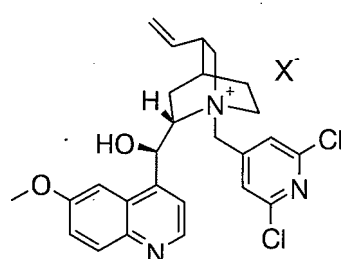
IIIE



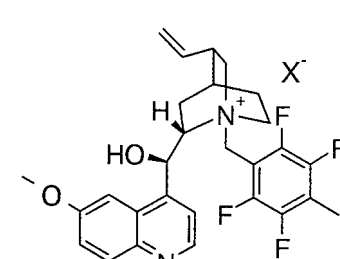
IIIF



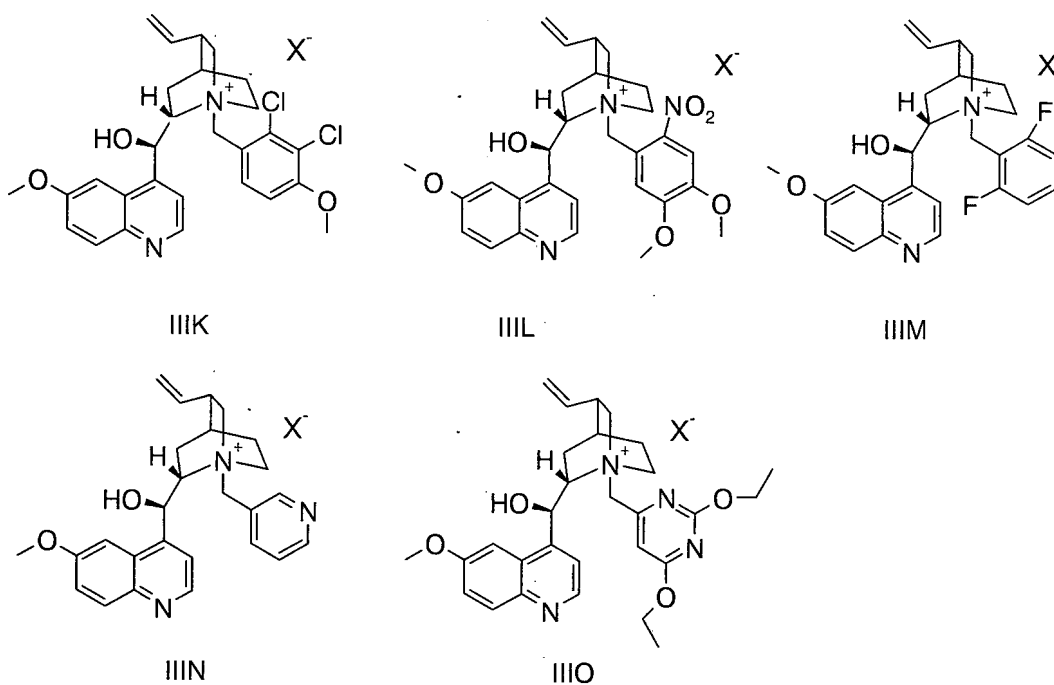
IIIG



IIIH

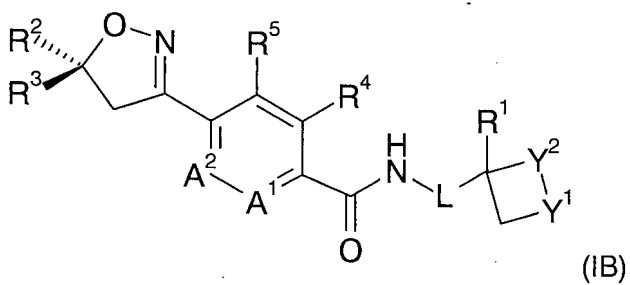
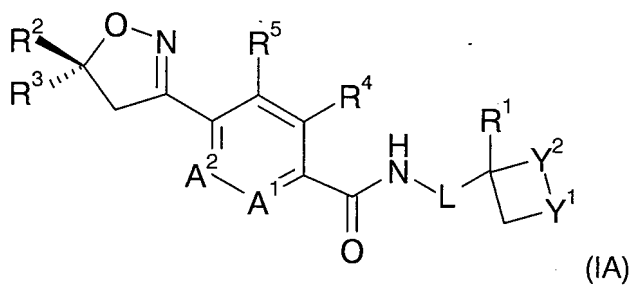


IIIJ



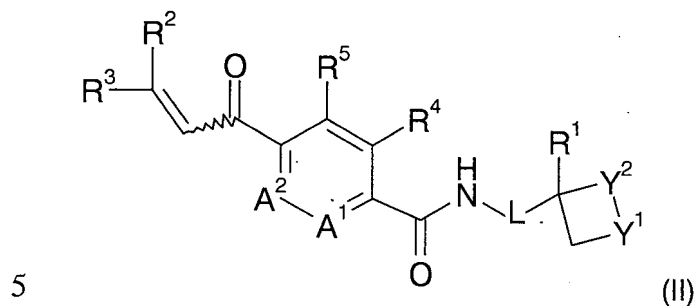
donde X es un anión.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde X es halógeno.
- 5 11. Un proceso para la preparación de una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo descripto para el compuesto de la fórmula I anterior; donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida con el compuesto de la fórmula IB;

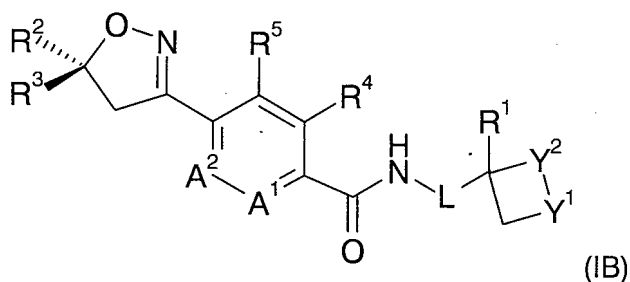
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior;

con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

12. El compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

15 L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

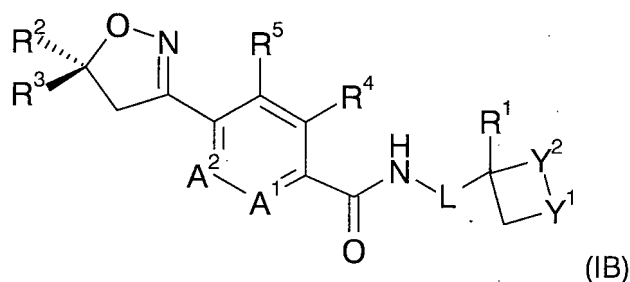
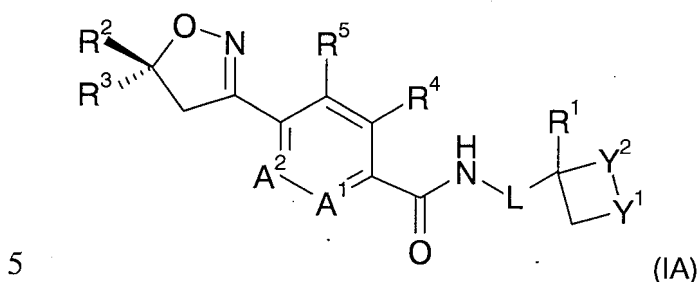
R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

20 R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

13. Una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

10 L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

15 R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida para el compuesto de la fórmula IB.

14. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o

metileno; uno de Y1 e Y2 es S, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

15. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

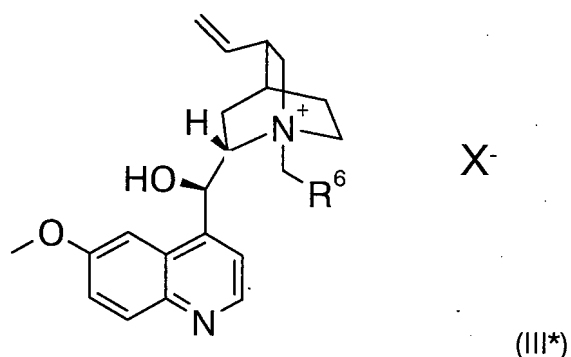
16. Un proceso o una mezcla de acuerdo con la reivindicación 15, donde la proporción molar de los compuestos SO cis de la fórmula IB, en comparación con la cantidad total de compuestos SO cis y SO trans de la fórmula IB es superior al 50%.

10 17. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO₂, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

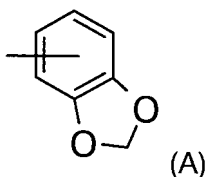
18. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde cuando L es un enlace directo, Y2 es CH₂ e Y1 es S, SO o SO₂, y donde cuando L es metileno, Y2 es S, SO o SO₂ e Y1 es CH₂.

19. Un método para el control de insectos, ácaros, nematodos y/o moluscos, que comprende la aplicación a una plaga, al sitio de una plaga, o a una planta o material de propagación sensible al ataque de una plaga, de una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o moluscicida de un compuesto de la fórmula IB, o de una mezcla que comprende un compuesto de las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

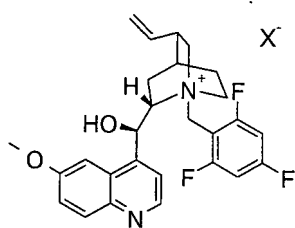
20. Un compuesto de la fórmula III*:



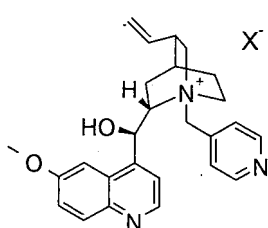
- donde R₆ es 2,4,6-trifluorfenilo; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metilo y un flúor; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y nitro, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un nitro; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y halógeno, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un halógeno; pirimidinilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados de modo independiente de halógeno, nitro, alquilo C₁–C₄ o alcoxi C₁–C₄;
- 10 piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro halógeno; o el grupo A



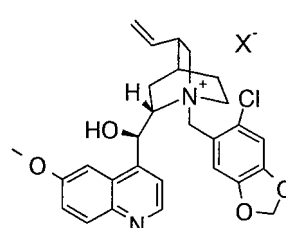
- o el grupo A sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno y metoxi; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.
- 15 21. Un compuesto de la fórmula III* de acuerdo con la reivindicación 20, donde el compuesto de la fórmula III* es un compuesto de la fórmula IIIC, IIIE, IIIF, IIIH, IIJJ, IIJK, IIIL, IIIN o IIIO



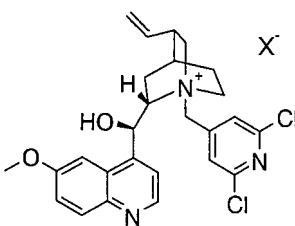
III C



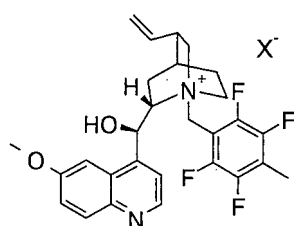
III E



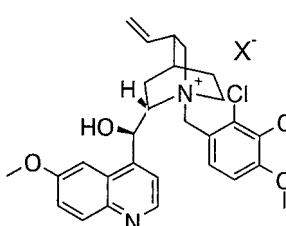
III F



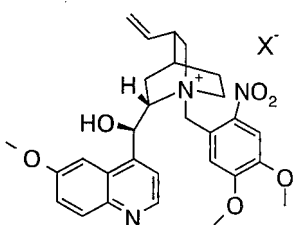
III H



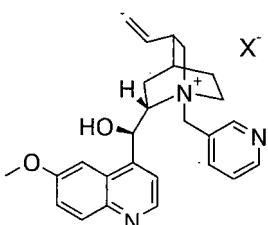
III J



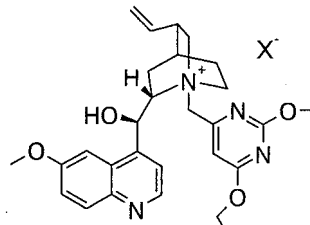
III K



III L



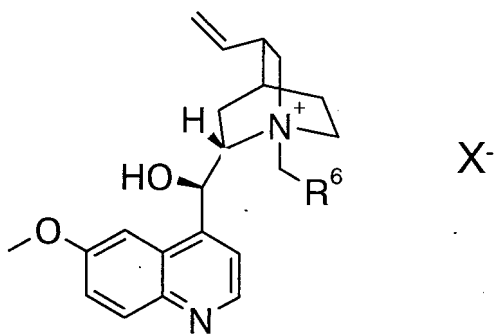
III N



III O

donde X es un anión.

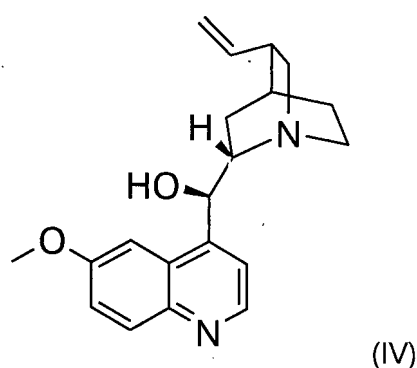
22. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula III:



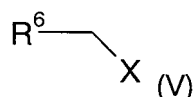
(III)

- 5 donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula V:



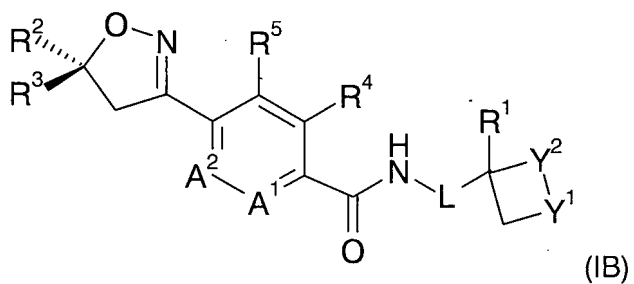
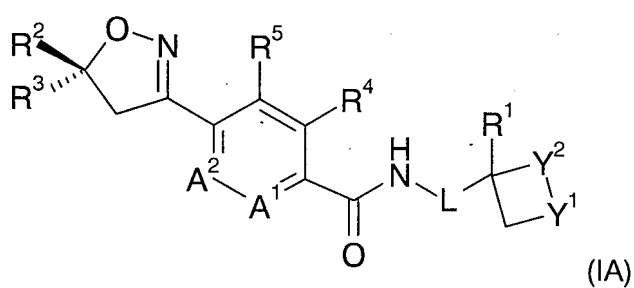
donde R⁶ y X se definen conforme a lo descrito para el compuesto de la fórmula III;

- 5 donde el compuesto de la fórmula III es para el uso en un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

23. El uso de un compuesto de la fórmula III como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, como un catalizador de transferencia de fase quiral en la preparación de un compuesto de la fórmula IB, o en una mezcla que comprende un
10 compuesto de las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

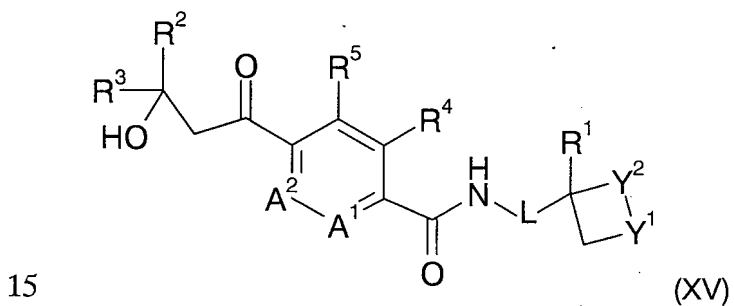
24. Un proceso para la preparación de la fórmula IB o de una mezcla que comprende las fórmulas IB y IA, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende el paso de la reacción de un grupo carbonilo beta-ceto insaturado con una
15 hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

25. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB, o de una mezcla que comprende un compuesto de las fórmulas IA y IB:



donde

- 5 uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO₂, y el otro es CH₂;
 L es un enlace directo o metileno;
 A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;
 R1 es hidrógeno o metilo;
 R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;
 10 R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;
 R4 es metilo;
 R5 es hidrógeno;
 o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;
 que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XV:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I;

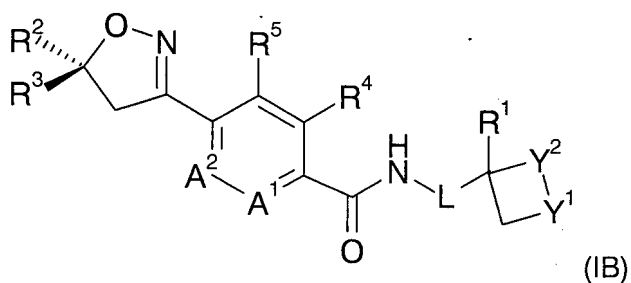
con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

26. Una composición que comprende una mezcla como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, y uno o más ingredientes biológicamente activos adicionales.

27. Un producto de combinación que comprende una cantidad eficaz como pesticida de un componente A y una cantidad eficaz como pesticida de componente B, donde el componente A es un compuesto de la fórmula IB o una mezcla que comprende las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1. a 18, y el compuesto B es imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pirantel embonato, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, fipronilo, ivermectina, omeprazol, tiamulina, benazeprilo, milbemicina, ciromazina, tiametoxam, piriprol, deltametrina, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, metaflumizona, moxidectina, metopreno (que incluye S-metopreno), clorsulona, pirantel, amitraz, triclabendazol, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronilo, lufenurona, ecdisona o tebufenozida.

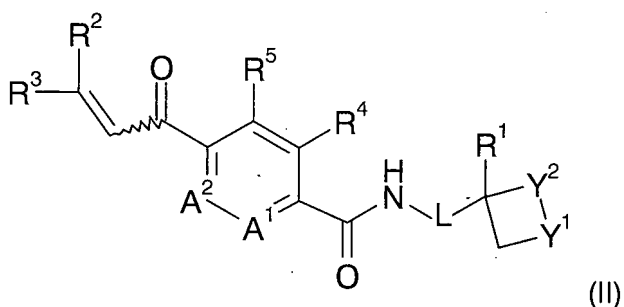
RESUMEN

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula IB:



5 donde A1, A2, A3, A4, L, Y1, Y2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen como en las reivindicaciones;

que comprenden la reacción de un compuesto de la fórmula II:



10 donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I; con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina. La invención además se refiere a compuestos de la fórmula IB y a mezclas enantiómeramente enriquecidas que comprenden compuestos de la fórmula IB.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-143126- 0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

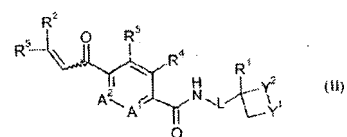
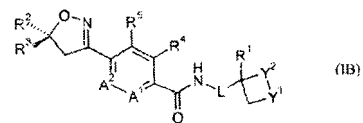
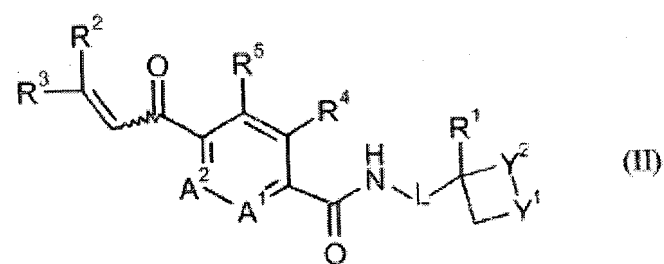
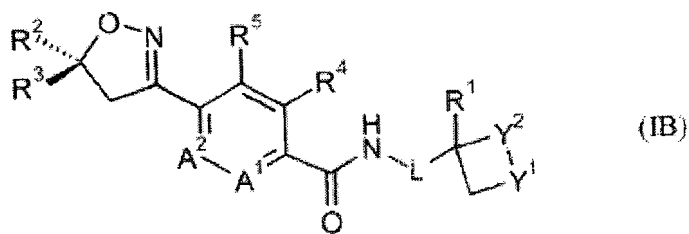
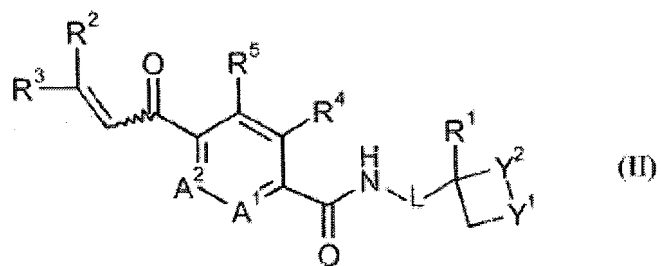
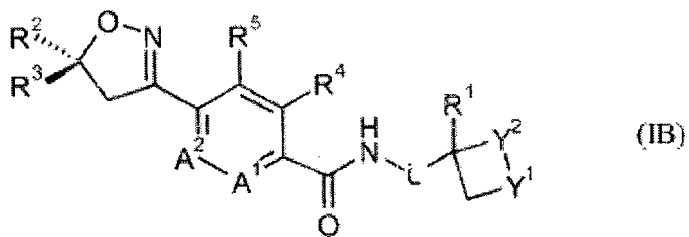
Observaciones:

Folio 58 Sobre Mancha con CD

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

000059



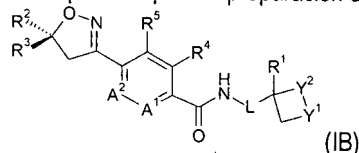
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, SYNGENTA LIMITED			
(72) Inventor(es)		MULHOLLAND, Nicholas Phillip; GODINEAU, Edouard; CASSAYRE, Jérôme Yves; RENOLD, Peter; EL QACEMI, Myriem; REVOL, Guillaume			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) Pais
		10250337.2		2010/02/25	EP
		10250336.4		2010/02/25	EP
		1007689.1		2010/05/07	GB
		10164234.6		2010/05/28	EP
		10164231.2		2010/05/28	EP
		10187269.5		2010/10/12	EP
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional			
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 01/09/2011			
Fecha de presentación de la solicitud: 03/02/2011		N° publicación: WO 2011/104089A1			
No. de solicitud PCT/EP2011/051513					
(54) Titulo: PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOXAZOLINA					

___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad X PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG SYNGENTA LIMITED
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) MULHOLLAND, Nicholas Phillip GODINEAU, Edouard CASSAYRE, Jérôme Yves RENOLD, Peter EL QACEMI, Myriem REVOL, Guillaume
(31) No. Prioridad 10250337.2, 10250336.4, 1007689.1, 10164234.6, 10164231.2, 10187269.5	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(32) Fecha 2010/02/25, 2010/02/25, 2010/05/07, 2010/05/28, 2010/05/28, 2010/10/12	
(33) País EP, EP, GB, EP, EP, EP	
(54) Título PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOXAZOLINA <i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 03/02/2011 No. de solicitud PCT/EP2011/051513	(87) Publicación internacional Fecha 01/09/2011 No. Publicación WO 2011/104089 A1

Resumen reivindicación (es):

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluorometilo o trifluorometilo;

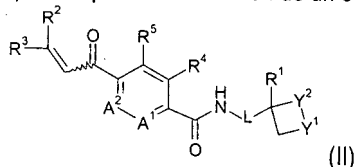
R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

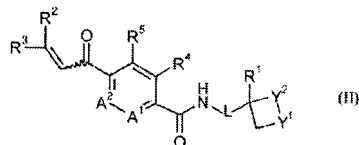
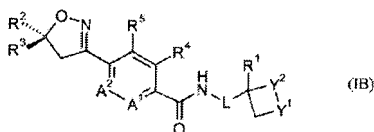
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quirál, donde dicho catalizador de transferencia de fase quirál es un derivado de quinina.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase quirál es un compuesto de la fórmula III:



PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa Incompleta

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD PCT Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT

X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa X Incompleta

DISEÑO INDUSTRIAL (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita 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 (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa Incompleta



(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) C07D 453/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A01N 43/82 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/051513

(22) International Filing Date:

3 February 2011 (03.02.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10250337.2	25 February 2010 (25.02.2010)	EP
10250336.4	25 February 2010 (25.02.2010)	EP
1007689.1	7 May 2010 (07.05.2010)	GB
10164234.6	28 May 2010 (28.05.2010)	EP
10164231.2	28 May 2010 (28.05.2010)	EP
10187269.5	12 October 2010 (12.10.2010)	EP

(71) Applicants (for all designated States except US): **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG** [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). **SYNGENTA LIMITED** [GB/GB]; European Regional Centre, Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford Surrey GU2 7YH (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MULHOLLAND, Nicholas Phillip** [GB/GB]; Syngenta Limited, Jealott's Hill, International Research Centre, Bracknell Berkshire

RG42 6EY (GB). **GODINEAU, Edouard** [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **CASSAYRE, Jérôme Yves** [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **RENOLD, Peter** [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **EL QACEMI, Myriem** [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **REVOL, Guillaume** [FR/CH]; Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).

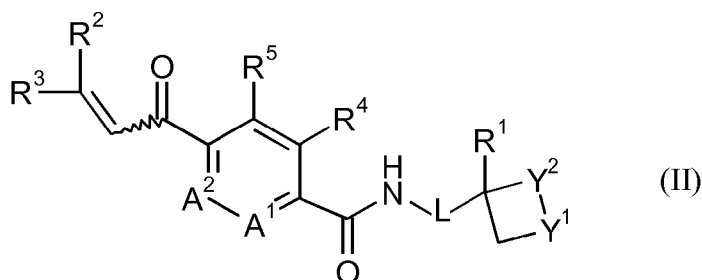
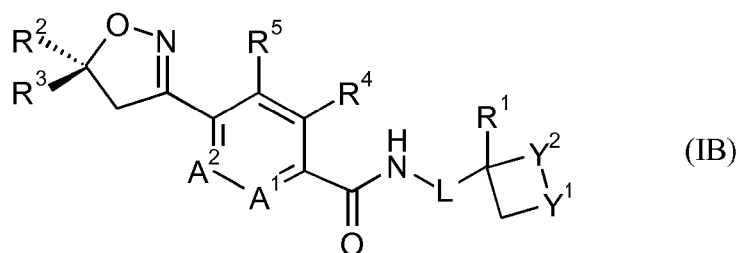
(74) Agent: **THWAITE, Jonathan**; Syngenta Crop Protection Münchenwilen AG, Patent Department, Schaffhauser Strasse, CH-4332 Stein (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to processes for the preparation of compounds of formula IB wherein A¹, A², A³, A⁴, L, Y¹, Y², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the claims, comprising reacting a compound of formula (II) wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula (I); with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative. The invention also relates to compounds of formula IB and enantiomerically enriched mixtures comprising compounds of formula IB.



GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

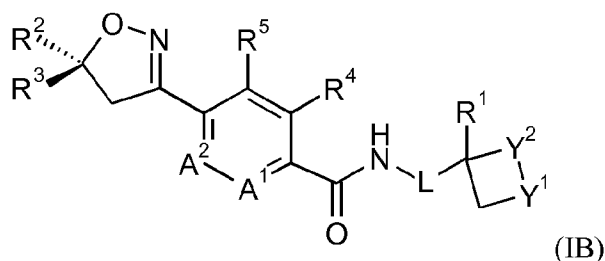
PROCESS FOR THE PREPARATION OF ISOXAZOLINE DERIVATIVES

The present invention relates to the stereoselective synthesis of substituted isoxazolines and in particular to the stereoselective synthesis of substituted isoxazolines that have pesticidal activity.

5

WO2009/080250 discloses isoxazoline compounds that have insecticidal activity. The present invention provides a process for the stereoselective synthesis of isoxazoline compounds, such as those disclosed in WO2009/080250.

- 10 In first aspect, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula IB



wherein

one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

- 15 L is a direct bond or methylene;

A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

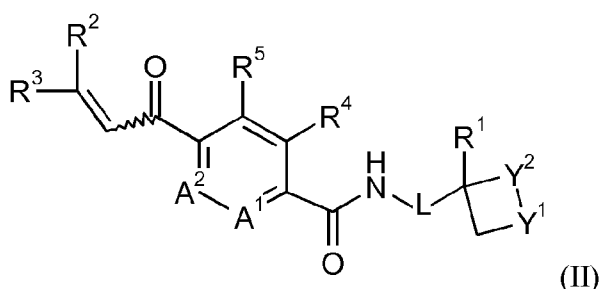
- 20 R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen;

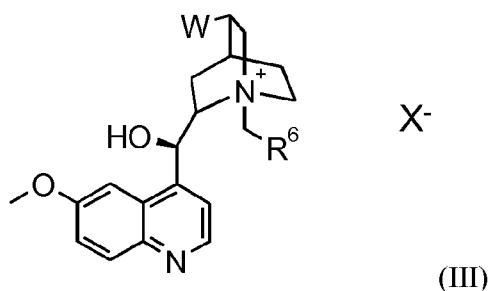
or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

- 25 comprising reacting a compound of formula II



wherein Y^1 , Y^2 , L , A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above;

- 5 with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative, for example a compound of formula III

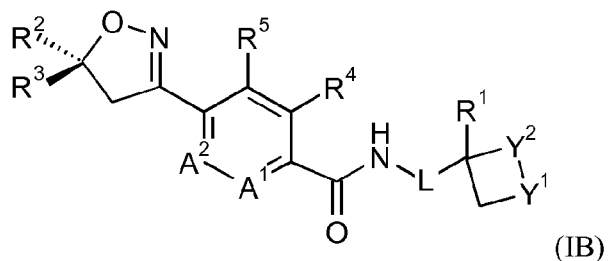
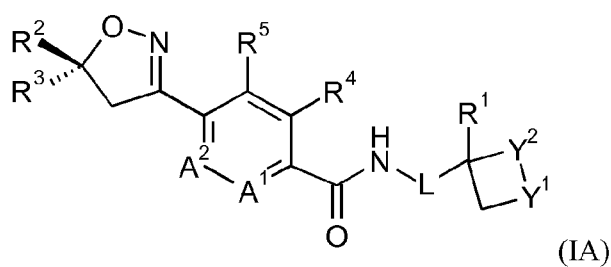


- wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is ethyl or vinyl, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.
- 10

Preferably the reaction is performed in an organic solvent.

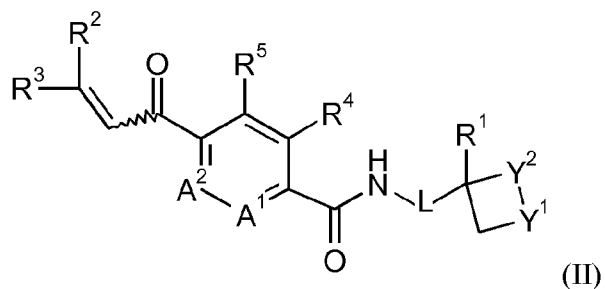
- It has been found that the enantiomer for formula IB is substantially more biologically active than the other enantiomer, e.g. it is substantially more effective at controlling invertebrate animal pests such as insects, acarines, nematodes and/or molluscs. The more biologically active enantiomer may be confirmed using the methodology described in the Examples. In some cases the less biologically active enantiomer has negligible biological activity, e.g. it provides no control of invertebrate animal pests. The present invention allows the more biologically active enantiomer to be selectively synthesised, thereby allowing production of enantiomerically enriched mixtures. This potentially allows reduced rates of application.
- 15
- 20

- In a further aspect, the invention provides a process for the preparation of a mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB
- 25



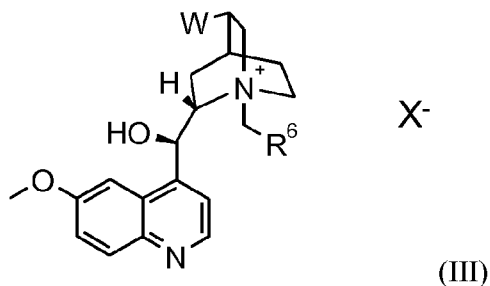
- wherein Y^1 , Y^2 , L , A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of
 5 formula I above; wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of
 formula IB;

comprising reacting a compound of formula II



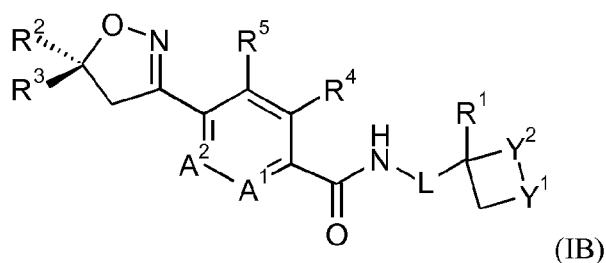
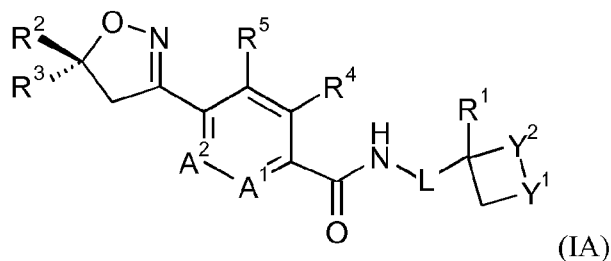
- 10 wherein Y^1 , Y^2 , L , A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of
 formula I above;

- with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst,
 which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative, for example a compound of
 15 formula III



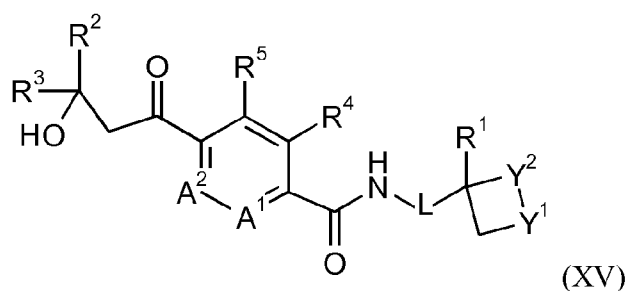
wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is ethyl or vinyl, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.

- In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of
 5 formula IB or a mixture comprising a compound of formula IA and IB



wherein

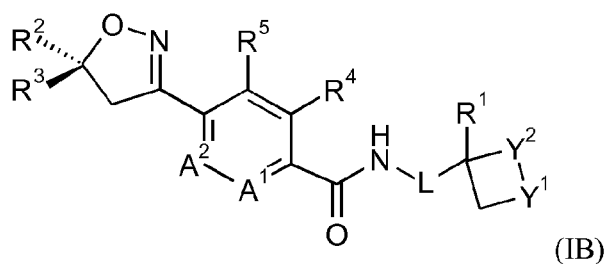
- 10 one of Y^1 and Y^2 is S, SO or SO_2 and the other is CH_2 ;
 L is a direct bond or methylene;
 A^1 and A^2 are C-H, or one of A^1 and A^2 is C-H and the other is N;
 R^1 is hydrogen or methyl;
 R^2 is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;
 15 R^3 is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;
 R^4 is methyl;
 R^5 is hydrogen;
 or R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group;
 20 comprising reacting a compound of formula XV



wherein Y^1 , Y^2 , L , A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I;

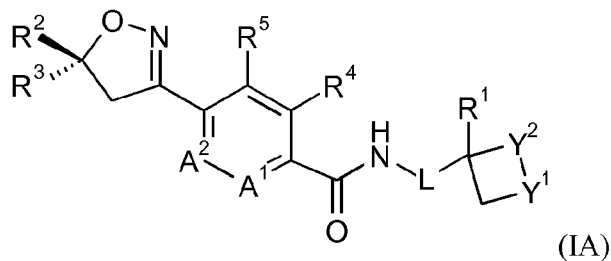
- 5 with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

In a further aspect, the invention provides a compound of formula IB

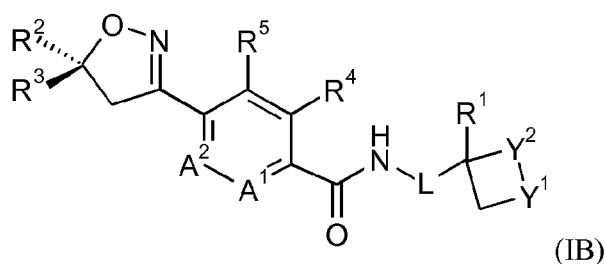


- 10 wherein Y^1 , Y^2 , L , A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above.

In a further aspect, the invention provides a mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB

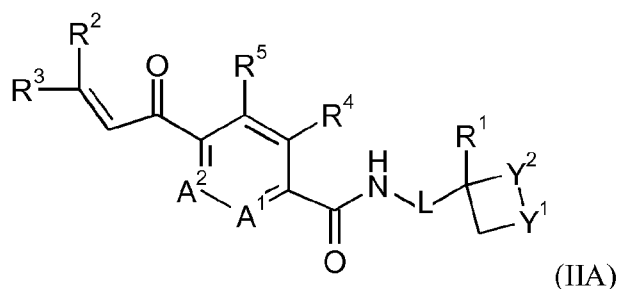


15



wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula I above; wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of formula IB.

- 5 In enantiomerically enriched mixtures of the invention, the molar proportion of the compound of formula IB in the mixture compared to the total amount of both enantiomers is for example greater than 50%, e.g. at least 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, or at least 99%.
- 10 In the compound of formula II the stereochemistry around the carbon-carbon double bond may be cis or trans. Both isomers lead to the desired stereochemistry of the compound of formula I. In one embodiment of the invention the compound of formula II is a compound of formula IIA



- 15 wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula I.

Use of chiral phase transfer catalysts derived from quinine, such as compounds of formula III, may have other beneficial effects on the reaction in addition to providing

- 20 stereoselectivity. For example, they may increase the rate of the reaction and/or allow the reaction to be run under milder conditions, for example at lower temperature.

Each alkyl moiety either alone or as part of a larger group (such as alkoxy, alkylcarbonyl, or alkoxy carbonyl) is a straight or branched chain and is, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, prop-2-yl, *n*-butyl, but-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl or 2-methyl-prop-2-yl. The alkyl groups are preferably C₁ to C₆ alkyl groups, more preferably C₁-C₄ and most preferably C₁-C₃ alkyl groups.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Haloalkyl groups (either alone or as part of a larger group, such as haloalkoxy) are
30 alkyl groups which are substituted by one or more of the same or different halogen atoms

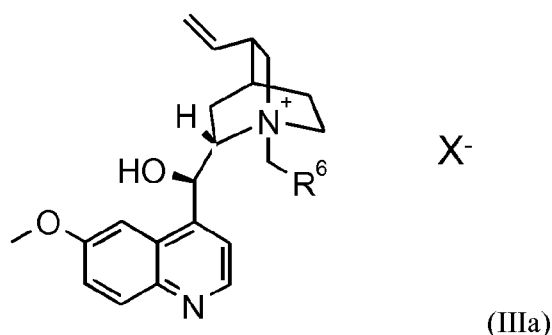
and are, for example, trifluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 2,2,2-trifluoro-ethyl or 2,2-difluoro-ethyl.

In the context of the present specification the term "aryl" refers to a ring system which may be mono-, bi- or tricyclic. Examples of such rings include phenyl,

5 naphthalenyl, anthracenyl, indenyl or phenanthrenyl. A preferred aryl group is phenyl.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic ring system containing at least one heteroatom and consisting either of a single ring or of two or more fused rings. Preferably, single rings will contain up to three heteroatoms and bicyclic systems up to four heteroatoms which will preferably be chosen from nitrogen, oxygen and sulfur. Examples
 10 of monocyclic groups include pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, and thiadiazolyl. Examples of bicyclic groups include quinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, benzothiophenyl, and benzothiadiazolyl. Monocyclic heteroaryl groups are preferred, pyridyl being most
 15 preferred.

Preferably the compound of formula III is a compound of formula IIIa



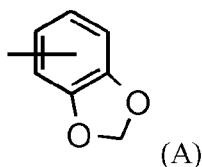
wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion, halogen, more preferably chloride or bromide.

20 Preferred substituents of compounds of formula III, including formula IIIa, are, in any combination, as set out below:

Preferably W is vinyl.

Preferably R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , naphthyl or naphthyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to
 25 five R^7 , pyrimidinyl or pyrimidinyl substituted by one to three R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; more preferably phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , naphthyl or naphthyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; more preferably R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl

substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; even more preferably R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five substituents selected from halogen, methyl and methoxy, anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five substituents selected from halogen, methyl and methoxy, pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms, or group A



or group A substituted by one to four substituents independently selected from halogen, methyl and methoxy, even more preferably phenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen methyl and methoxy, or pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms.

Each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 haloalkoxy, C_3 - C_8 cycloalkyl, phenyl or phenyl substituted by one to five halogen, and wherein two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two heteroatoms selected from O, N(R^8) and S; and each R^8 is independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl. Preferably each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, or C_1 - C_4 haloalkoxy, and wherein any two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5 membered ring containing one or two O atoms, more preferably each R^7 is independently halogen, methyl, halomethyl, methoxy or halomethoxy, and wherein any two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5 membered ring containing one or two O atoms, more preferably each R^7 is independently halogen, methyl or methoxy, most preferably each R^7 is independently fluorine, methyl or methoxy.

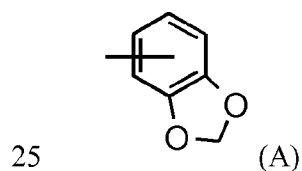
In one preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , naphthyl or naphthyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or heteroaryl or heteroaryl substituted by one to four R^7 ; each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 haloalkoxy, phenyl or phenyl substituted by one to five halogen, and wherein two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two heteroatoms selected from O, N(R^8) and S; and each R^8 is independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

In another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyrimidinyl or pyrimidinyl substituted by one to three R^7 ; pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; and each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, or C_1 - C_4 haloalkoxy, and wherein two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two O atoms.

In another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; and each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, or C_1 - C_4 haloalkoxy, and wherein two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two O atoms.

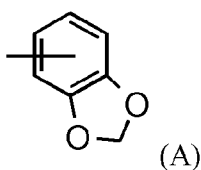
In another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; and each R^7 is independently halogen, methyl, halomethyl, methoxy or halomethoxy, and wherein any two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5 membered ring containing one or two O atoms.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen and methoxy, anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen and methoxy, pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms, or group A



or group A substituted by one to four substituents independently selected from halogen and methoxy.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by one to five R^7 , pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 , pyrimidinyl or pyrimidinyl substituted by one to three R^7 , or group A



or group A substituted by one to four R^7 , and each R^7 is independently halogen, nitro, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen, methyl and methoxy, or pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by one to five substituents independently selected from fluorine, methyl and methoxy.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by three to five substituents independently selected from fluorine, methyl and methoxy.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by three to five methoxy groups.

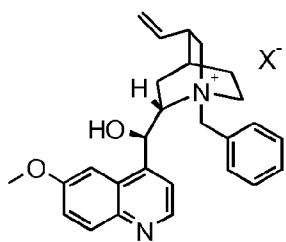
In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by three to five substituents independently selected from methyl and fluorine.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by three to five substituents independently selected from methyl and fluorine, and no more than one substituent is methyl.

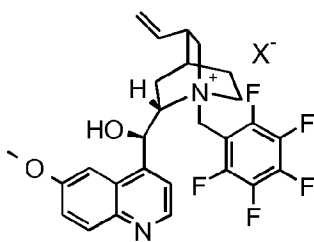
In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is phenyl substituted by three to five fluorine atoms.

In yet another preferred group of compounds of formula III R^6 is pyridyl or pyridyl substituted by two to four halogen atoms.

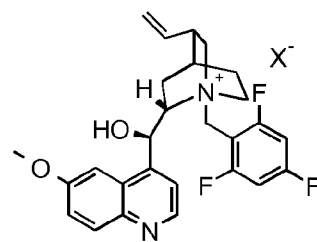
Most preferably the compound of formula III is a compound of formula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIN or IIIO wherein X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide. In one embodiment the compound of formula III is a compound of IIIB, IIIC, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIN and IIIO, wherein X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.



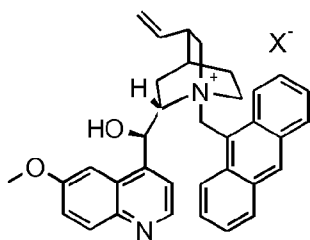
IIIA



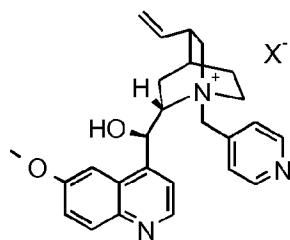
IIIB



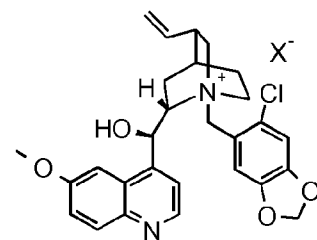
IIIC



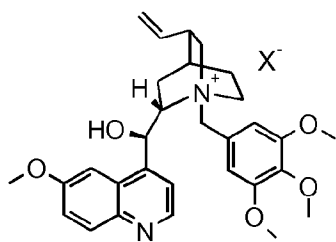
IIID



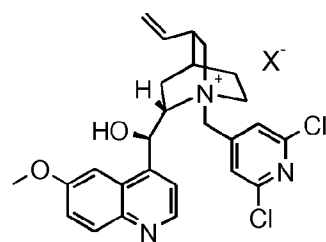
IIIE



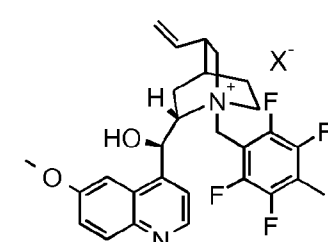
IIIF



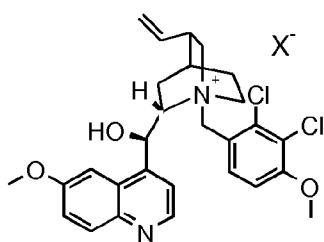
IIIG



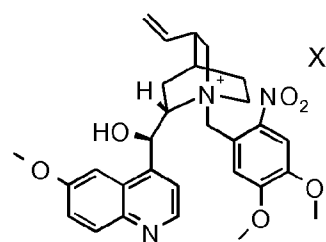
IIIH



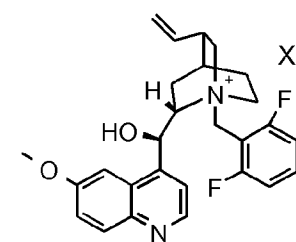
IIIJ



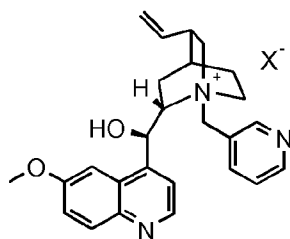
IIIK



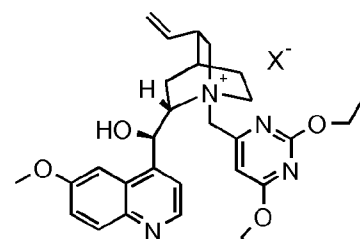
IIIL



IIIM



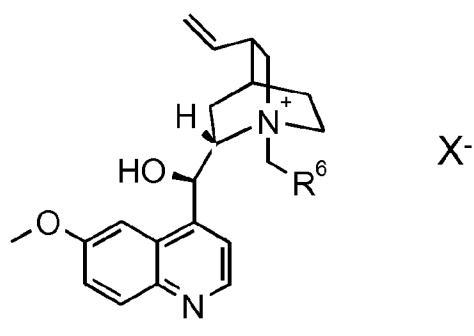
IIIN



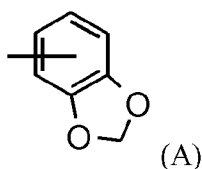
IIIO

Compounds of formula IIIB, IIIG and IIIJ are preferred.

Some compounds of formula III are novel. Accordingly, in a further aspect the invention provides a compound of formula III*

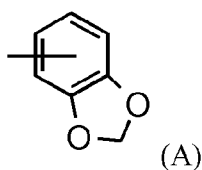


- wherein R⁶ is 2,4,6-trifluorophenyl; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methyl and fluorine, providing that the phenyl is substituted by at least one methyl and one fluorine; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and nitro, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one nitro; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and halogen, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one halogen; pyrimidinyl substituted by one to three groups independently selected from halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy; pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen; or group A



- or group A substituted by one to four substituents independently selected from halogen and methoxy, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.

- Preferably R⁶ is 2,4,6-trifluorophenyl; phenyl substituted by three to five groups independently selected from methyl and fluorine, providing that the phenyl is substituted by at least one methyl and one fluorine; phenyl substituted by three to five groups independently selected from methoxy and nitro, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one nitro; phenyl substituted by three to five groups independently selected from methoxy and halogen, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one halogen; pyrimidinyl substituted by one to three C₁-C₄ alkoxy; pyridyl or pyridyl optionally substituted by two to four halogen; or group A



or group A substituted by one to four halogen, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.

- 5 In another preferred group of compounds of formula III* R^6 is 2,4,6-trifluorophenyl, phenyl substituted by three to five groups independently selected from methyl and fluorine, providing that the phenyl is substituted by at least one methyl and one fluorine; or pyridyl or pyridyl substituted by two to four halogen, preferably phenyl substituted by methyl and two to four fluorine atoms.

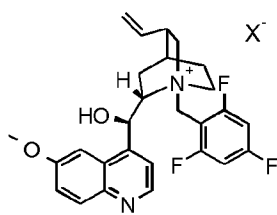
10

The invention includes the dissociated cation and N-oxides of the compounds of formula III.

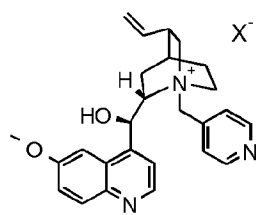
Preferably the compound of formula III* is a compound of formula IIIC, IIIE, IIIF, IIH, IIJ, IIK, IIL, IIN or IIIO, wherein X is an anion, preferably a halogen anion, more

15

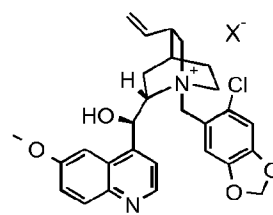
preferably chloride or bromide



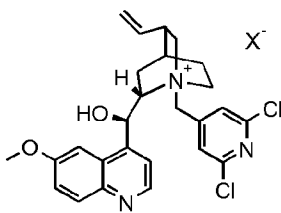
IIIIC



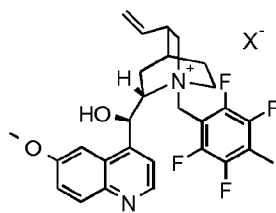
IIIE



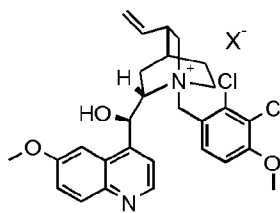
IIIF



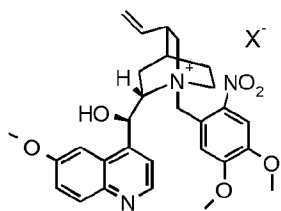
IIIH



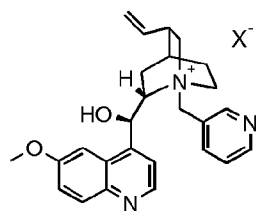
IIIJ



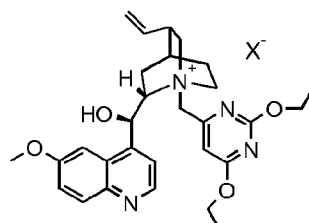
IIIK



IIIL



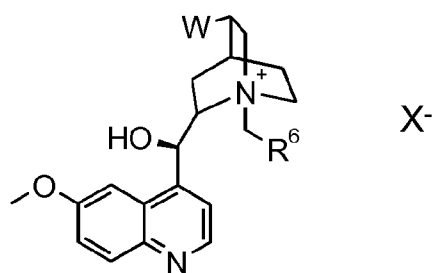
IIIN



III O

in particular a compound of formula III C, III E, III H or III J more preferably a compound of formula III J.

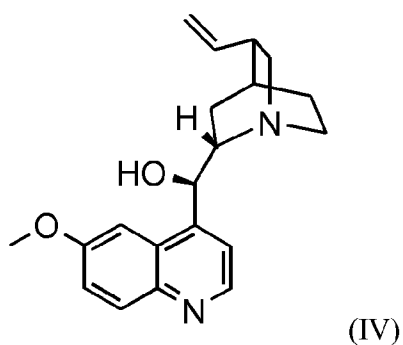
- 5 In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula III



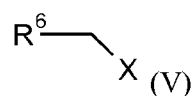
(III)

wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;

comprising reacting a compound of formula IV



with a compound of formula V

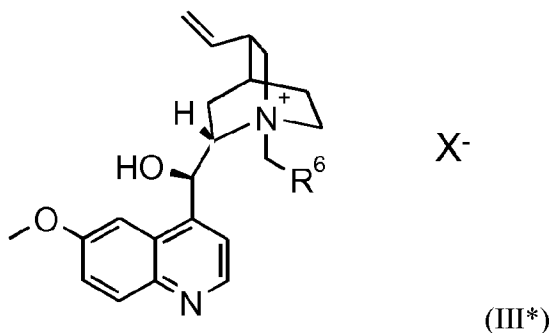


5 wherein R^6 and X are as defined for the compound of formula III;

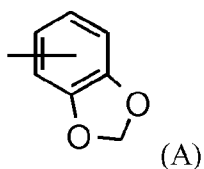
wherein the compound of formula III is for use in a process for the preparation of the compound of formula IB or enriched mixtures thereof. Preferably said process includes the preparation of said compound or mixture.

10

In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula III*

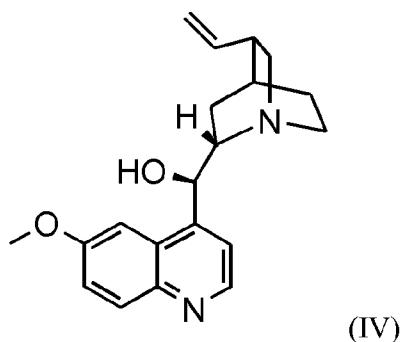


15 wherein R^6 is 2,4,6-trifluorophenyl, phenyl substituted by one to five methoxy, pyridyl or pyridyl optionally substituted by one to four halogen, or group A

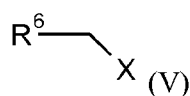


or group A substituted by one to four halogen, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;

comprising reacting a compound of formula IV



with a compound of formula V

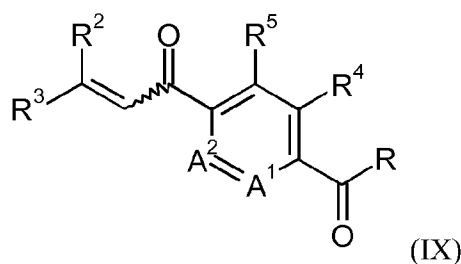


- 5 wherein R^6 and X are as defined for the compound of formula III*.

Preferably processes for the preparation of a compound of formula III or III* are performed in an organic solvent, e.g. toluene.

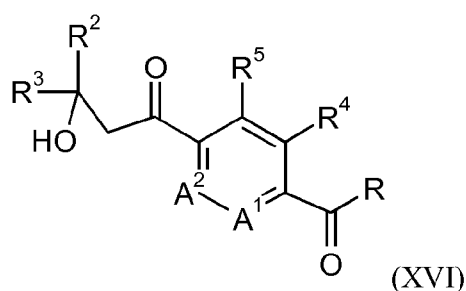
- 10 In a further aspect the invention provides use of a compound of formula III as defined in herein as chiral phase transfer catalyst catalyst in the preparation of a compound of formula IB as defined herein, or a mixture of formula IA and IB as defined herein. In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula IB as defined herein, or a mixture of formula IA and IB as defined herein, comprising the step of
- 15 reacting a beta-keto unsaturated carbonyl group with hydroxylamine in the presence of water, a base and a phase transfer catalyst, which phase transfer catalyst is a quinine derivative.

- Processes for the preparation of the compound of formula I IB may also proceed via
- 20 intermediates in which the heterocycle side chain is attached to the molecule after the stereoselective step. For example, a process for the preparation of the compound of formula IB may comprise reacting a compound of formula IX



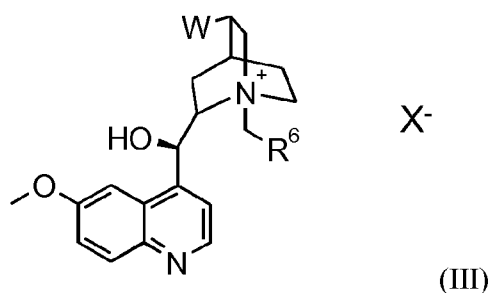
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is OH or C_1 - C_6 alkoxy;

5 or a compound of formula XVI



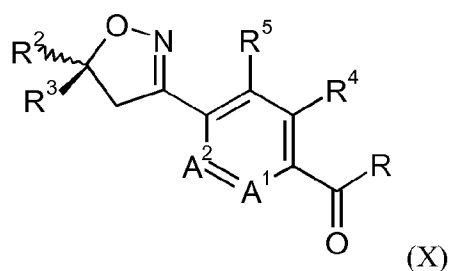
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is OH or C_1 - C_6 alkoxy;

10 with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative, for example a compound of formula III



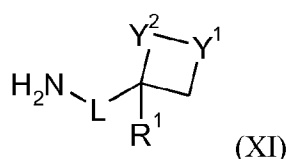
15 wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is ethyl or vinyl, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;

to form a compound of formula X



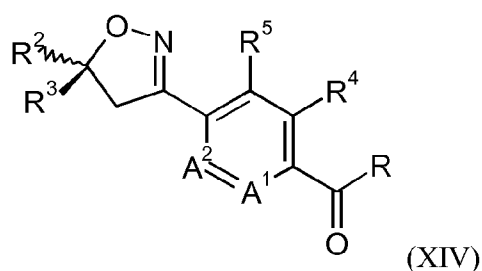
wherein R², R³, R⁴, R⁵, A¹ and A² are as defined for a compound of formula I and R is OH, or C₁-C₆alkoxy;

- 5 and reacting the compound of formula X with a compound of formula XI



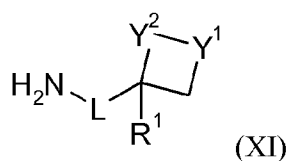
wherein R¹, L, Y¹ and Y² are as defined for a compound of formula I to give the compound of formula IB.

- 10 The process may include additional steps of converting the compound of formula X from a compound of formula X wherein R is OH to a compound of formula X wherein R is C₁-C₆alkoxy, or vice versa, or a step of converting a compound of formula X wherein R is R is OH, or C₁-C₆alkoxy to a compound of formula XIV



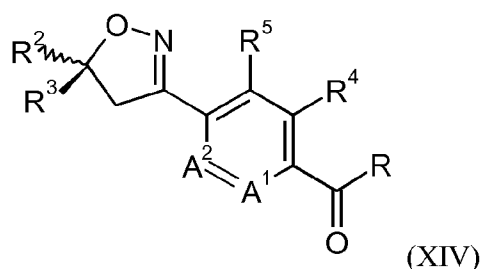
- 15 wherein R², R³, R⁴, R⁵, A¹ and A² are as defined for a compound of formula I and R is F, Cl or Br, prior to reacting the compound of formula X (or the compound of formula XIV) with a compound of formula XI.

- For example, the process may include the step of converting a compound of formula X
 20 wherein R², R³, R⁴, R⁵, A¹ and A² are as defined for a compound of formula I and R is C₁-C₆alkoxy into a compound of formula X wherein R², R³, R⁴, R⁵, A¹ and A² are as defined for a compound of formula I and R is OH; and subsequently reacting the compound of formula X with a compound of formula XI

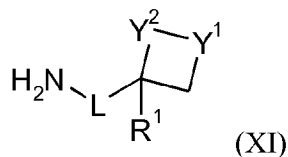


wherein R^1 , L , Y^1 and Y^2 are as defined for a compound of formula I to give the compound of formula IB;

- 5 or the process may include the step of converting a compound of formula X wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is OH or C_1 - C_6 alkoxy; into a compound of formula XIV



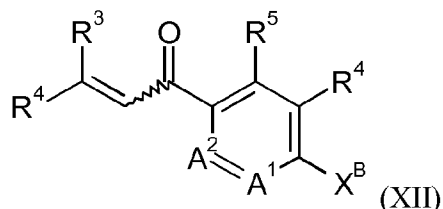
- wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is F, Cl, Br, and subsequently reacting the compound of formula XIV with a compound of formula XI
- 10



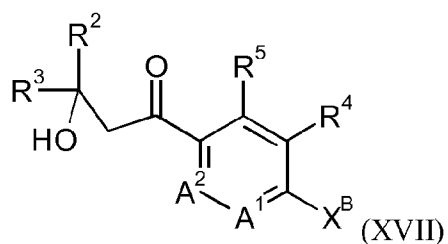
wherein R^1 , L , Y^1 and Y^2 are as defined for a compound of formula I to give the compound of formula IB.

15

A process for the preparation of the compound of formula IB may alternatively comprise reacting a compound of formula XII

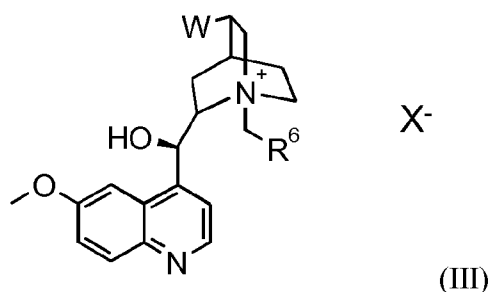


- wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and X^B is a leaving group, e.g. a halogen, such as bromo;
- 20 or a compound of formula XVII



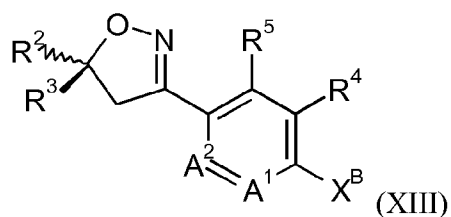
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and X^B is a leaving group, e.g. a halogen, such as bromo;

- 5 with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative, for example a compound of formula III

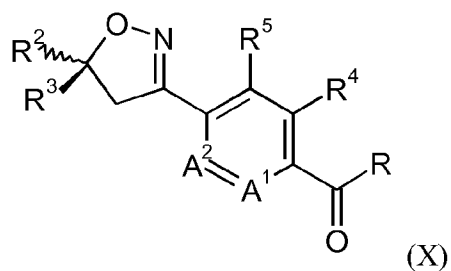


- wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is ethyl or vinyl, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;
- 10

to give a compound of formula XIII

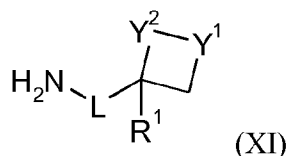


- and either reacting the compound of formula XIII with carbon monoxide and R-H, wherein R is OH or C_1 - C_6 alkoxy; to form a compound of formula X
- 15



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is OH or C_1 - C_6 alkoxy;

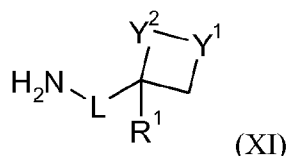
and subsequently reacting the compound of formula X with a compound of formula XI



wherein R^1 , L, Y^1 and Y^2 are as defined for a compound of formula I;

- 5 to give the more biologically active enantiomer of the compound of formula I;

or reacting the compound of formula XIII with carbon monoxide and a compound of formula XI

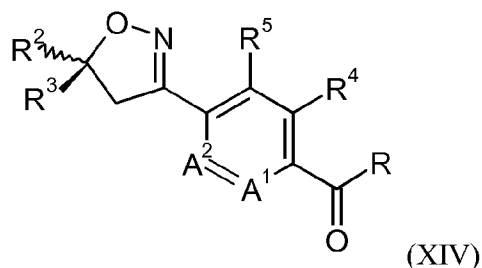


- 10 wherein R^1 , L, Y^1 and Y^2 are as defined for a compound of formula I;

to give the more biologically active enantiomer of the compound of formula I.

Likewise, this alternative process may include additional steps of converting the compound of formula X from a compound of formula X wherein R is OH to a compound of formula

- 15 X wherein R is C_1 - C_6 alkoxy, or vice versa, or a step of converting a compound of formula X wherein R is R is OH, or C_1 - C_6 alkoxy to a compound of formula XIV



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 and A^2 are as defined for a compound of formula I and R is F, Cl or Br, prior to reacting the compound of formula X (or the compound of formula XIV)

- 20 with a compound of formula XI.

The preferred values of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 , R^1 , L, Y^1 and Y^2 in the compounds of formula IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI and XVII are the same as the preferred values for compounds of formula I.

Processes for the preparation of the more biologically active enantiomer of the compound of formula I (formula IB) in which the heterocyclic side chain is attached to the molecule after the stereoselective step similarly relate to processes for the preparation of a mixture comprising the two enantiomers of the compound of formula I (formula IA and IB)

5

In compounds of formula X R is preferably OH.

Preferred compounds of formula I are as set out below:

In one preferred group of compounds of formula I Y^1 is S and Y^2 is CH_2 .

10

In another preferred group of compounds of formula I Y^1 is SO and Y^2 is CH_2 .

In another preferred group of compounds of formula I Y^1 is SO_2 and Y^2 is CH_2 .

In another preferred group of compounds of formula I Y^2 is S and Y^1 is CH_2 .

In another preferred group of compounds of formula I Y^2 is SO and Y^1 is CH_2 .

In another preferred group of compounds of formula I Y^2 is SO_2 and Y^1 is CH_2 .

15

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is S and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

20

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

25

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO_2 and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

30

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is S and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; and R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group.

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; and R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group.

In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO_2 and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; and R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group.

- 5 In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is S and the other is CH_2 ; A^1 is C-H; A^2 is N; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

- 10 In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO and the other is CH_2 ; A^1 is C-H; A^2 is N; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

- 15 In yet another preferred group of compounds of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO_2 and the other is CH_2 ; A^1 is C-H; A^2 is N; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

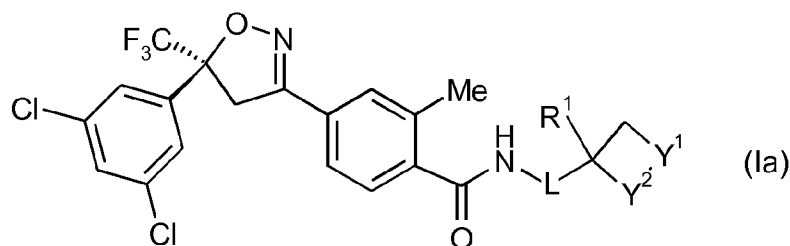
Preferably when L is a direct bond Y^2 is CH_2 and Y^1 is S, SO or SO_2 and when L is methylene Y^2 is S, SO or SO_2 and Y^1 is CH_2 .

- 20 In processes of the invention where Y^1 or Y^2 is S the compound of formula IB, the process may include the additional step of oxidising the S to SO or SO_2 .

- Each substituent definition in each preferred group of compounds of formula I may be juxtaposed with any substituent definition in any other preferred group of compounds, in
25 any combination. Preferred compounds of formula II correspond to the preferred compounds of formula I.

Preferred compounds of formula I are shown in the Table below.

Table A: Compounds of formula I(a)

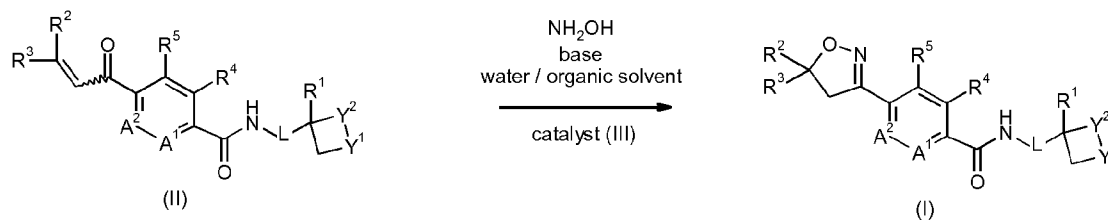


Comp No.	L	R ¹	Y ¹	Y ²
1	bond	CH ₃	S	CH ₂
2	bond	CH ₃	SO (cis)	CH ₂
3	bond	CH ₃	SO (trans)	CH ₂
4	bond	CH ₃	SO ₂	CH ₂
5	bond	H	S	CH ₂
6	bond	H	SO (cis)	CH ₂
7	bond	H	SO (trans)	CH ₂
8	bond	H	SO ₂	CH ₂
9	CH ₂	CH ₃	CH ₂	S
10	CH ₂	CH ₃	CH ₂	SO (cis)
11	CH ₂	CH ₃	CH ₂	SO (trans)
12	CH ₂	CH ₃	CH ₂	SO ₂
13	CH ₂	H	CH ₂	S
14	CH ₂	H	CH ₂	SO (cis)
15	CH ₂	H	CH ₂	SO (trans)
16	CH ₂	H	CH ₂	SO ₂

- Bearing in mind the stereocentre which is the subject of the invention, the invention
- 5 otherwise includes all isomers of compounds of formula I (including formula IA and IB) and salts and N-oxides thereof, including enantiomers, diastereomers and tautomers. The more biologically active enantiomer (i.e. the compound of formula IB relative to the compound of formula IA) may be a mixture of any type of isomer of a compound of formula I, or may be substantially a single type of isomer. For example, where Y¹ or Y² is
- 10 SO, the more biologically active enantiomer may be a mixture of the cis and trans isomer in any ratio, e.g. in a molar ratio of 1:99 to 99:1, e.g. 10:1 to 1:10, e.g. a substantially 50:50 molar ratio, e.g. in some cases the mixture may be cis enriched, in other cases the mixture may be trans enriched. For example, in trans enriched mixtures of the more biologically active enantiomer, e.g. when Y¹ or Y² is SO, the molar proportion of the trans compound
- 15 in the mixture compared to the total amount of both cis and trans is for example greater than 50%, e.g. at least 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, or at least 99%, e.g. mixtures may be at least 60% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for trans SO, e.g. at least 70% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for trans SO, e.g. at least 80%

enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for trans SO, e.g. at least 90% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for trans SO. Likewise, in cis enriched mixtures (preferred) of the more biologically active enantiomer, e.g. when Y¹ or Y² is SO, the molar proportion of the cis compound in the mixture compared to the total amount of both cis and trans is for example greater than 50%, e.g. at least 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, or at least 99%, e.g. at least 60% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for cis SO, e.g. at least 70% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for cis SO, e.g. at least 80% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for cis SO, e.g. at least 90% enantiomerically enriched for formula IB and at least 60, 70, 80, or at least 90% enriched for cis SO). Y¹ or Y² is SO for compounds 2, 3, 6, 7, 10, 11, 14 and 15 in Table A.

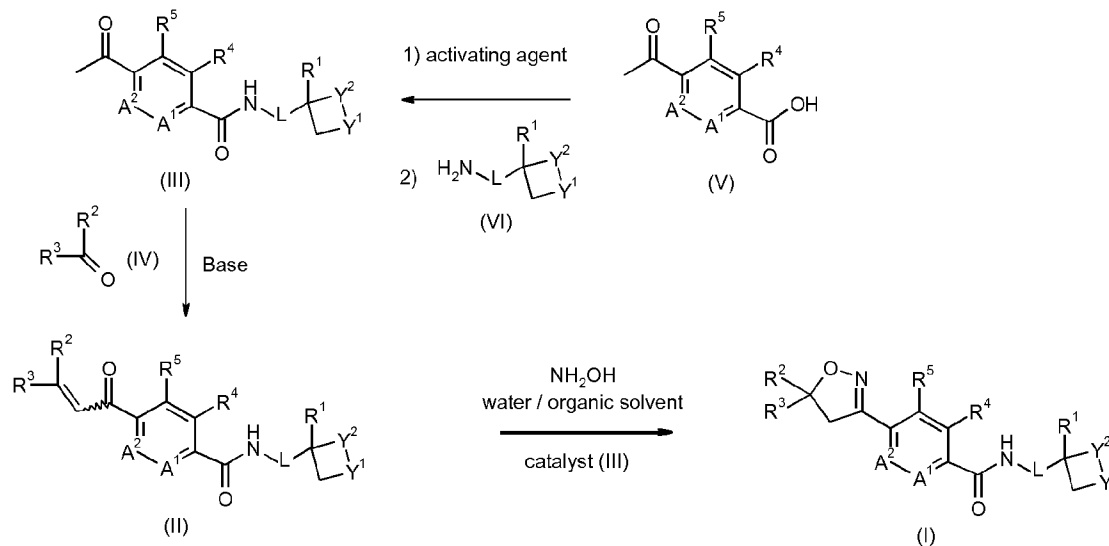
15 Scheme 1



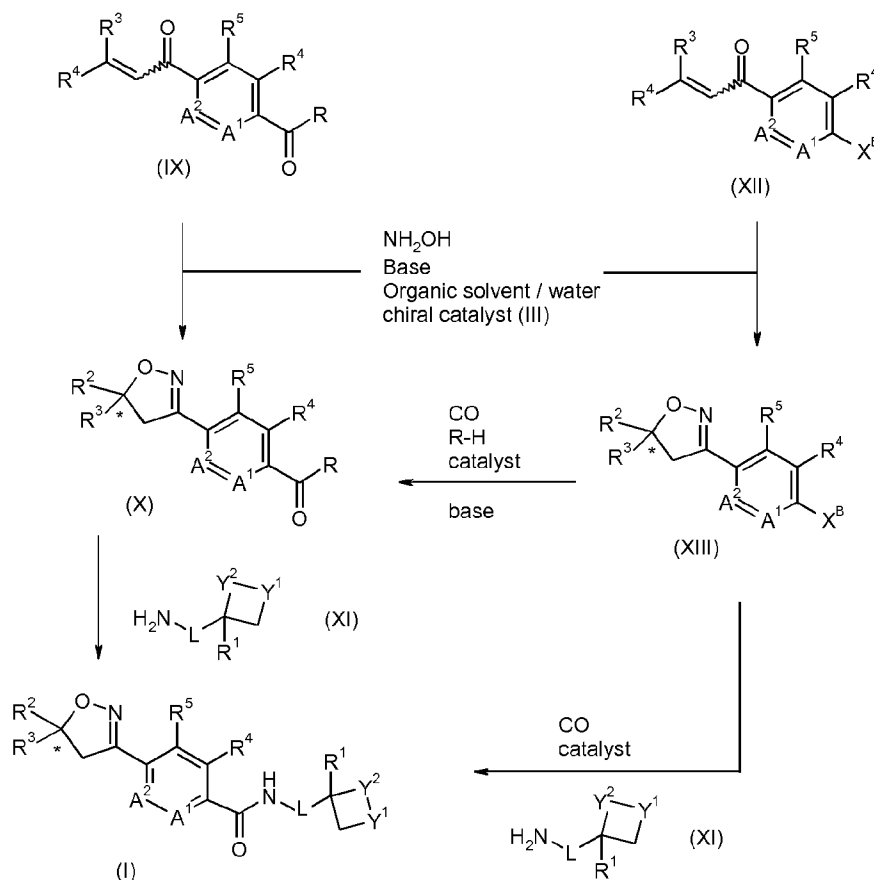
Enantioenriched compounds of formula (I) can be prepared by reacting a compound of formula (II) with hydroxylamine in the presence of a chiral phase transfer catalyst derived from quinine in a mixture of water and an organic solvent, as shown in **Scheme 1**. In some cases it should be possible to perform the reaction in the absence of an organic solvent, e.g. when the compound of formula II forms an immiscible liquid phase with water. However such reactions are preferably carried out in a suitable organic solvent, for example dichloromethane, 1,2-dichloroethane, toluene, preferably 1,2-dichloroethane at a temperature of between -78°C to 60°C, preferably between -20°C and +20°C, and at a dilution of e.g. between 0.1 M to 1 M. The reaction time is usually between 30 minutes and 48 hours, preferably between 1 and 4 hours. The amount of catalyst is usually between 0.1 and 0.4 molar equivalents, preferably between 0.1 and 0.2 molar equivalents. The amount of hydroxylamine is usually between 1 and 20 equivalents, preferably between 2 and 6 equivalents. Such reactions are usually carried out in the presence of a base. Suitable bases include alkali hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium

hydroxide, preferably sodium hydroxide, in usual amounts of between 1 and 10 equivalents, although sub-stoichiometric amounts can be used. Preferably the amount of base used is between 2 and 6 equivalents.

5 Scheme 2



The compound of formula II may be prepared according to **scheme 2**, e.g. as described in WO2009/080250.

Scheme 3

Alternatively, the more biologically active enantiomer of the compound of formula I can be prepared selectively from compounds of formula (IX) wherein R is OH or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy and (XII) wherein X^B is a leaving group, for example a halogen, such as bromo., using an asymmetric reaction similar to that used for conversion of (II) to the more biologically active enantiomer of (I) as shown on **Scheme 3**. In that case, compounds of formula (X) and (XIII) are obtained enantioselectively and can be converted to compounds of formula (I) using the following methods:

- 1) Compounds of formula (I) wherein G^1 is oxygen, can be prepared by reacting a compound of formula (X) wherein R is OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy or Cl, F or Br, with an amine of formula (XI) as shown in **Scheme 3**. When R is OH such reactions are usually carried out in the presence of a coupling reagent, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ("DCC"), 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide hydrochloride ("EDC") or bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride ("BOP-Cl"), in the presence of a base, and optionally in the presence of a nucleophilic catalyst, such as hydroxybenzotriazole ("HOBT"). When R is Cl, such reactions are usually carried out in the presence of a base, and optionally in the

presence of a nucleophilic catalyst. Alternatively, it is possible to conduct the reaction in a biphasic system comprising an organic solvent, preferably ethyl acetate, and an aqueous solvent, preferably a solution of sodium hydrogen carbonate. When R is C₁-C₆alkoxy it is sometimes possible to convert the ester directly to the amide by heating the ester and
5 amine together in a thermal process. Suitable bases include pyridine, triethylamine, 4-(dimethylamino)-pyridine ("DMAP") or diisopropylethylamine (Hunig's base). Preferred solvents are *N,N*-dimethylacetamide, tetrahydrofuran, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, ethyl acetate and toluene. The reaction is carried out at a temperature of from 0°C to 100°C, preferably from 15°C to 30°C, in particular at ambient temperature. Amines of formula
10 (XII) are known in the literature or can be prepared using methods known to a person skilled in the art.

2) Acid halides of formula (X), wherein R is Cl, F or Br, may be made from carboxylic acids of formula (X), wherein R is OH, under standard conditions, such as treatment with thionyl chloride or oxalyl chloride. A preferred solvent is dichloromethane.
15 The reaction is carried out at a temperature of from 0°C to 100°C, preferably from 15°C to 30°C, in particular at ambient temperature.

3) Carboxylic acids of formula (X), wherein R is OH, may be formed from esters of formula (X), wherein G¹ is oxygen and R is C₁-C₆alkoxy. It is known to a person skilled in the art that there are many methods for the hydrolysis of such esters depending on the
20 nature of the alkoxy group. One widely used method to achieve such a transformation is the treatment of the ester with an alkali hydroxide, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide, in a solvent, such as ethanol or tetrahydrofuran, in the presence of water. Another is the treatment of the ester with an acid, such as trifluoroacetic acid, in a solvent, such as dichloromethane, followed by addition of water. The reaction is
25 carried out at a temperature of from 0°C to 150°C, preferably from 15°C to 100°C, in particular at 50°C.

4) Compounds of formula (X) wherein R is C₁-C₆alkoxy, can be prepared by reacting a compound of formula (XII) wherein X^B is a leaving group, for example a halogen, such as bromo, with carbon monoxide and an alcohol of formula R-OH, such as
30 ethanol, in the presence of a catalyst, such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, and a base, such as pyridine, triethylamine, 4-(dimethylamino)-pyridine ("DMAP") or diisopropylethylamine (Hunig's base). The reaction is carried out at a temperature of from 50°C to 200°C, preferably from 100°C to 150°C, in particular at

115°C. The reaction is carried out at a pressure of from 50 to 200 bar, preferably from 100 to 150 bar, in particular at 120 bar.

5 5) Alternatively, compounds of formula (I) can be prepared by reacting a compound of formula (XIII) wherein X^B is a leaving group, for example a halogen, such as bromo, with carbon monoxide and an amine of formula (XI), in the presence of a catalyst, such as palladium(II) acetate or bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, optionally in the presence of a ligand, such as triphenylphosphine, and a base, such as sodium carbonate, pyridine, triethylamine, 4-(dimethylamino)-pyridine ("DMAP") or diisopropyl-ethylamine (Hunig's base), in a solvent, such as water, *N,N*-dimethylformamide or
10 tetrahydrofuran. The reaction is carried out at a temperature of from 50°C to 200°C, preferably from 100°C to 150°C. The reaction is carried out at a pressure of from 50 to 200 bar, preferably from 100 to 150 bar.

The biologically active enantiomers of compounds of formula (I) and enantiomerically enriched mixtures thereof can be used to combat and control infestations
15 of insect pests such as Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera and Isoptera and also other invertebrate pests, for example, acarine, nematode and mollusc pests. Insects, acarines, nematodes and molluscs are hereinafter collectively referred to as pests. The pests which may be combated and controlled by the use of the invention compounds include those pests
20 associated with agriculture (which term includes the growing of crops for food and fiber products), horticulture and animal husbandry, companion animals, forestry and the storage of products of vegetable origin (such as fruit, grain and timber); those pests associated with the damage of man-made structures and the transmission of diseases of man and animals; and also nuisance pests (such as flies).

25 In a further aspect the invention provides a method of protecting an animal from a parasitic invertebrate pest comprising administering to the animal a pesticidally effective amount of a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention. In a further aspect the invention provides a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention for use in protecting an animal from a parasitic invertebrate pest. In a further
30 aspect the invention provides use of a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention in the manufacture of a medicament for protecting an animal from a parasitic invertebrate pest.

In a further aspect the invention provides a method of treating an animal suffering from a parasitic invertebrate pest comprising administering to the animal a pesticidally

effective amount of a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention. In a further aspect the invention provides a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention for use in treating an animal suffering from a parasitic invertebrate pest. In a further aspect the invention provides use of a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention in the manufacture of a medicament for treating an animal suffering from a parasitic invertebrate pest.

Examples of pest species which may be controlled by the biologically active enantiomers of compounds of formula (I) and enantiomerically enriched mixtures thereof include: *Myzus persicae* (aphid), *Aphis gossypii* (aphid), *Aphis fabae* (aphid), *Lygus spp.* (capsids), *Dysdercus spp.* (capsids), *Nilaparvata lugens* (planthopper), *Nephotettix incticeps* (leafhopper), *Nezara spp.* (stinkbugs), *Euschistus spp.* (stinkbugs), *Leptocoris spp.* (stinkbugs), *Frankliniella occidentalis* (thrip), *Thrips spp.* (thrips), *Leptinotarsa decemlineata* (Colorado potato beetle), *Anthonomus grandis* (boll weevil), *Aonidiella spp.* (scale insects), *Trialeurodes spp.* (white flies), *Bemisia tabaci* (white fly), *Ostrinia nubilalis* (European corn borer), *Spodoptera littoralis* (cotton leafworm), *Heliothis virescens* (tobacco budworm), *Helicoverpa armigera* (cotton bollworm), *Helicoverpa zea* (cotton bollworm), *Sylepta derogata* (cotton leaf roller), *Pieris brassicae* (white butterfly), *Plutella xylostella* (diamond back moth), *Agrotis spp.* (cutworms), *Chilo suppressalis* (rice stem borer), *Locusta migratoria* (locust), *Chortiocetes terminifera* (locust), *Diabrotica spp.* (rootworms), *Panonychus ulmi* (European red mite), *Panonychus citri* (citrus red mite), *Tetranychus urticae* (two-spotted spider mite), *Tetranychus cinnabarinus* (carmine spider mite), *Phyllocoptruta oleivora* (citrus rust mite), *Polyphagotarsonemus latus* (broad mite), *Brevipalpus spp.* (flat mites), *Boophilus microplus* (cattle tick), *Dermacentor variabilis* (American dog tick), *Ctenocephalides felis* (cat flea), *Liriomyza spp.* (leafminer), *Musca domestica* (housefly), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles spp.* (mosquitoes), *Culex spp.* (mosquitoes), *Lucillia spp.* (blowflies), *Blattella germanica* (cockroach), *Periplaneta americana* (cockroach), *Blatta orientalis* (cockroach), termites of the Mastotermitidae (for example *Mastotermes spp.*), the Kalotermitidae (for example *Neotermes spp.*), the Rhinotermitidae (for example *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, and *R. santonensis*) and the Termitidae (for example *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (fire ant), *Monomorium pharaonis* (pharaoh's ant), *Damalinia spp.* and *Linognathus spp.* (biting and sucking lice), *Meloidogyne spp.* (root knot nematodes), *Globodera spp.* and *Heterodera spp.* (cyst nematodes), *Pratylenchus spp.* (lesion nematodes), *Rhodopholus spp.* (banana burrowing nematodes),

Tylenchulus spp.(citrus nematodes), *Haemonchus contortus* (barber pole worm), *Caenorhabditis elegans*_(vinegar eelworm), *Trichostrongylus* spp. (gastro intestinal nematodes) and *Deroceras reticulatum* (slug).

The compounds of the invention may be used for pest control on various plants,
 5 including soybean (e.g. 10-70g/ha), corn (e.g. 10-70g/ha), sugarcane (e.g. 20-200g/ha), alfalfa (e.g. 10-70g/ha), brassicas (e.g. 10-50g/ha), oilseed rape (e.g. canola) (e.g. 20-70g/ha), potatoes (including sweet potatoes) (e.g. 10-70g/ha), cotton (e.g. 10-70g/ha), rice (e.g. 10-70g/ha), coffee (e.g. 30-150g/ha), citrus (e.g. 60-200g/ha), almonds (e.g. 40-180g/ha), fruiting vegetables (e.g. tomatoes, pepper, chili, eggplant, cucumber, squash etc.)
 10 (e.g. 10-80g/ha), tea (e.g. 20-150g/ha), bulb vegetables (e.g. onion, leek etc.) (e.g. 30-90g/ha), grapes (e.g. 30-180g/ha), pome fruit (e.g. apples, pears etc.) (e.g. 30-180g/ha), and stone fruit (e.g. pears, plums etc.) (e.g. 30-180g/ha).

The compounds of the invention may be used on soybean to control, for example, *Elasmopalpus lignosellus*, *Diloboderus abderus*, *Diabrotica speciosa*, *Sternechus*
 15 *subsignatus*, *Formicidae*, *Agrotis ypsilon*, *Julus* spp., *Anticarsia gemmatilis*, *Megascelis* spp., *Procornitermes* spp., *Gryllotalpidae*, *Nezara viridula*, *Piezodorus* spp., *Acrosternum* spp., *Neomegalotomus* spp., *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Edessa* spp., *Liogenys fuscus*, *Euchistus heros*, stalk borer, *Scaptocoris castanea*, *phyllophaga* spp., *Pseudoplusia includens*, *Spodoptera* spp., *Bemisia tabaci*, *Agriotes* spp. The compounds of the invention
 20 are preferably used on soybean to control *Diloboderus abderus*, *Diabrotica speciosa*, *Nezara viridula*, *Piezodorus* spp., *Acrosternum* spp., *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Euchistus heros*, *phyllophaga* spp., *Agriotes* spp..

The compounds of the invention may be used on corn to control, for example, *Euchistus heros*, *Dichelops furcatus*, *Diloboderus abderus*, *Elasmopalpus lignosellus*,
 25 *Spodoptera frugiperda*, *Nezara viridula*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Agrotis ypsilon*, *Diabrotica speciosa*, *Heteroptera*, *Procornitermes* spp., *Scaptocoris castanea*, *Formicidae*, *Julus* spp., *Dalbulus maidis*, *Diabrotica virgifera*, *Mocis latipes*, *Bemisia tabaci*, *heliathis* spp., *Tetranychus* spp., *thrips* spp., *phyllophaga* spp., *scaptocoris* spp., *Liogenys fuscus*, *Spodoptera* spp., *Ostrinia* spp., *Sesamia* spp., *Agriotes* spp.. The
 30 compounds of the invention are preferably used on corn to control *Euchistus heros*, *Dichelops furcatus*, *Diloboderus abderus*, *Nezara viridula*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica virgifera*, *Tetranychus* spp., *thrips* spp., *phyllophaga* spp., *scaptocoris* spp., *Agriotes* spp..

The compounds of the invention may be used on sugar cane to control, for example, *Sphenophorus spp.*, termites, *Mahanarva spp.*. The compounds of the invention are preferably used on sugar cane to control termites, *Mahanarva spp.*.

The compounds of the invention may be used on alfalfa to control, for example,
 5 *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Colias eurytheme*, *Collops spp.*, *Empoasca solana*,
Epitrix, *Geocoris spp.*, *Lygus hesperus*, *Lygus lineolaris*, *Spissistilus spp.*, *Spodoptera spp.*,
Trichoplusia ni. The compounds of the invention are preferably used on alfalfa to control
Hypera brunneipennis, *Hypera postica*, *Empoasca solana*, *Epitrix*, *Lygus hesperus*, *Lygus*
lineolaris, *Trichoplusia ni*.

10 The compounds of the invention may be used on brassicas to control, for example,
Plutella xylostella, *Pieris spp.*, *Mamestra spp.*, *Plusia spp.*, *Trichoplusia ni*, *Phyllotreta*
spp., *Spodoptera spp.*, *Empoasca solana*, *thrips spp.*, *Spodoptera spp.*, *Delia spp.*. The
 compounds of the invention are preferably used on brassicas to control *Plutella xylostella*
Pieris spp., *Plusia spp.*, *Trichoplusia ni*, *Phyllotreta spp.*, *thrips spp.*.

15 The compounds of the invention may be used on oil seed rape, e.g. canola, to
 control, for example, *Meligethes sp*, *Ceutorhynchus napi*, *Psylloides sp*.

The compounds of the invention may be used on potatoes, including sweet
 potatoes, to control, for example, *Empoasca sp*, *Leptinotarsa sp*, *Diabrotica speciosa*,
Phthorimaea sp, *Paratrioza sp*, *Maladera matrida*, *Agriotes sp*. The compounds of the
 20 invention are preferably used on potatoes, including sweet potatoes, to control *Empoasca*
sp, *Leptinotarsa sp*, *Diabrotica speciosa*, *Phthorimaea sp*, *Paratrioza sp*, *Agriotes sp*.

The compounds of the invention may be used on cotton to control, for example,
Anthonomus grandis, *Pectinophora sp*, *heliopsis sp*, *Spodoptera sp*, *Tetranychus sp*,
Empoasca sp, *thrips sp*, *Bemisia tabaci*, *Lygus sp*, *phyllophaga sp*, *Scaptocoris sp*. The
 25 compounds of the invention are preferably used on cotton to control *Anthonomus grandis*,
Tetranychus sp, *Empoasca sp*, *thrips sp*, *Lygus sp*, *phyllophaga sp*, *Scaptocoris sp*.

The compounds of the invention may be used on rice to control, for example,
Leptocorisa sp, *Cnaphalocrosis sp*, *Chilo sp*, *Scirpophaga sp*, *Lissorhoptrus sp*, *Oebalus*
pugnax. The compounds of the invention are preferably used on rice to control *Leptocorisa*
 30 *sp*, *Lissorhoptrus sp*, *Oebalus pugnax*.

The compounds of the invention may be used on coffee to control, for example,
Hypothenemus Hampei, *Perileucoptera Coffeella*, *Tetranychus sp*. The compounds of the
 invention are preferably used on coffee to control *Hypothenemus Hampei*, *Perileucoptera*
Coffeella.

The compounds of the invention may be used on citrus to control, for example, *Panonychus citri*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Brevipalpus sp*, *Diaphorina citri*, *Scirtothrips sp*, *thrips sp*, *Unaspis sp*, *Ceratitis capitata*, *Phyllocnistis sp*. The compounds of the invention are preferably used on citrus to control *Panonychus citri*, *Phyllocoptruta*

5 *oleivora*, *Brevipalpus sp*, *Diaphorina citri*, *Scirtothrips sp*, *thrips sp*, *Phyllocnistis sp*.

The compounds of the invention may be used on almonds to control, for example, *Amyelois transitella*, *Tetranychus sp*.

The compounds of the invention may be used on fruiting vegetable, including tomatoes, pepper, chili, eggplant, cucumber, squash etc, to control *thrips sp*, *Tetranychus*
10 *sp*, *Polyphagotarsonemus sp*, *Aculops sp*, *Empoasca sp*, *Spodoptera sp*, *heliathis sp*, *Tuta absoluta*, *Liriomyza sp*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes sp*, *Paratrioza sp*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella sp*, *Anthonomus sp*, *Phyllotreta sp*, *Amrasca sp*, *Epilachna sp*, *Halyomorpha sp*, *Scirtothrips sp*, *Leucinodes sp*, *Neoleucinodes sp*. The compounds of the invention are preferably used on fruiting vegetable, including tomatoes, pepper, chili,
15 eggplant, cucumber, squash etc, to control, for example, *thrips sp*, *Tetranychus sp*, *Polyphagotarsonemus sp*, *Aculops sp*, *Empoasca sp*, *Spodoptera sp*, *heliathis sp*, *Tuta absoluta*, *Liriomyza sp*, *Paratrioza sp*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella sp*, *Amrasca sp*, *Scirtothrips sp*, *Leucinodes sp*, *Neoleucinodes sp*.

The compounds of the invention may be used on tea to control, for example,
20 *Pseudauleaspis sp*, *Empoasca sp*, *Scirtothrips sp*, *Caloptilia theivora*. The compounds of the invention are preferably used on tea to control *Empoasca sp*, *Scirtothrips sp*.

The compounds of the invention may be used on bulb vegetables, including onion, leek etc to control, for example, *thrips sp*, *Spodoptera sp*, *heliathis sp*. The compounds of the invention are preferably used on bulb vegetables, including onion, leek etc to control
25 *thrips sp*.

The compounds of the invention may be used on grapes to control, for example, *Empoasca sp*, *Lobesia sp*, *Frankliniella sp*, *thrips sp*, *Tetranychus sp*, *Rhipiphorothrips Cruentatus*, *Eotetranychus Willamettei*, *Erythroneura Elegantula*, *Scaphoides sp*. The compounds of the invention are preferably used on grapes to control *Frankliniella sp*,
30 *thrips sp*, *Tetranychus sp*, *Rhipiphorothrips Cruentatus*, *Scaphoides sp*.

The compounds of the invention may be used on pome fruit, including apples, pairs etc, to control, for example, *Cacopsylla sp*, *Psylla sp*, *Panonychus ulmi*, *Cydia pomonella*. The compounds of the invention are preferably used on pome fruit, including apples, pairs etc, to control *Cacopsylla sp*, *Psylla sp*, *Panonychus ulmi*.

The compounds of the invention may be used on stone fruit to control, for example, *Grapholita molesta*, *Scirtothrips sp*, *thrips sp*, *Frankliniella sp*, *Tetranychus sp*. The compounds of the invention are preferably used on stone fruit to control *Scirtothrips sp*, *thrips sp*, *Frankliniella sp*, *Tetranychus sp*.

5 The invention therefore provides a method of combating and/or controlling insects, acarines, nematodes or molluscs which comprises applying an insecticidally, acaricidally, nematocidally or molluscicidally effective amount of the more biologically active enantiomer of a compound of formula (I) or an enantiomerically enriched mixture thereof, or a composition containing the same, to a pest, to a locus of a pest, preferably a plant, to a
10 plant susceptible to attack by a pest or to plant propagation material susceptible to attack by a pest. The more biologically active enantiomers of compounds of formula (I) and enantiomerically enriched mixtures thereof are preferably used against insects, acarines or nematodes.

The term "plant" as used herein includes seedlings, bushes and trees.

15 The term "plant propagation material" is understood to denote generative parts of a plant, such as seeds, which can be used for the multiplication of the latter, and vegetative material, such as cuttings or tubers, for example potatoes. There may be mentioned for example seeds (in the strict sense), roots, fruits, tubers, bulbs, rhizomes and parts of plants. Germinated plants and young plants which are to be transplanted after germination or after
20 emergence from the soil, may also be mentioned. These young plants may be protected before transplantation by a total or partial treatment by immersion. Preferably "plant propagation material" is understood to denote seeds.

Crops are to be understood as also including those crops which have been rendered tolerant to herbicides or classes of herbicides (e.g. ALS-, GS-, EPSPS-, PPO- and HPPD-
25 inhibitors) by conventional methods of breeding or by genetic engineering. An example of a crop that has been rendered tolerant to imidazolinones, e.g. imazamox, by conventional methods of breeding is Clearfield® summer rape (canola). Examples of crops that have been rendered tolerant to herbicides by genetic engineering methods include e.g. glyphosate- and glufosinate-resistant maize varieties commercially available under the
30 trade names RoundupReady® and LibertyLink®.

Crops are also to be understood as being those which have been rendered resistant to harmful insects by genetic engineering methods, for example Bt maize (resistant to European corn borer), Bt cotton (resistant to cotton boll weevil) and also Bt potatoes (resistant to Colorado beetle). Examples of Bt maize are the Bt 176 maize hybrids of NK®

(Syngenta Seeds). Examples of transgenic plants comprising one or more genes that code for an insecticidal resistance and express one or more toxins are KnockOut® (maize), Yield Gard® (maize), NuCOTIN33B® (cotton), Bollgard® (cotton), NewLeaf® (potatoes), NatureGard® and Protexcta®.

5 Plant crops or seed material thereof can be both resistant to herbicides and, at the same time, resistant to insect feeding ("stacked" transgenic events). For example, seed can have the ability to express an insecticidal Cry3 protein while at the same time being tolerant to glyphosate.

Crops are also to be understood as being those which are obtained by conventional
10 methods of breeding or genetic engineering and contain so-called output traits (e.g. improved storage stability, higher nutritional value and improved flavor).

In order to apply the biologically more active enantiomer of a compound of formula (I) or an enantiomerically enriched mixture thereof as an insecticide, acaricide, nematicide or molluscicide to a pest, a locus of pest, or to a plant susceptible to attack by a pest, said
15 compound or mixture is usually formulated into a composition which includes, in addition to said compound or mixture a suitable inert diluent or carrier and, optionally, a surface active agent (SFA). SFAs are chemicals which are able to modify the properties of an interface (for example, liquid/solid, liquid/air or liquid/liquid interfaces) by lowering the interfacial tension and thereby leading to changes in other properties (for example
20 dispersion, emulsification and wetting). It is preferred that all compositions (both solid and liquid formulations) comprise, by weight, 0.0001 to 95%, more preferably 1 to 85%, for example 5 to 60%, of the more biologically active enantiomer of a compound of formula (I) or enantiomerically enriched mixture thereof. The composition is generally used for the control of pests such that the compound of mixture is applied at a rate of from 0.1g to 10kg
25 per hectare, preferably from 1g to 6kg per hectare, more preferably from 1g to 1kg per hectare.

When used in a seed dressing, the compound of mixture is used at a rate of 0.0001g to 10g (for example 0.001g or 0.05g), preferably 0.005g to 10g, more preferably 0.005g to 4g, per kilogram of seed.

30 In another aspect the present invention provides an insecticidal, acaricidal, nematicidal or molluscicidal composition comprising an insecticidally, acaricidally, nematicidally or molluscicidally effective amount of the more biologically active enantiomer of a compound of formula (I) or enantiomerically enriched mixture thereof and

a suitable carrier or diluent therefor. The composition is preferably an insecticidal, acaricidal, nematocidal or molluscicidal composition.

The compositions can be chosen from a number of formulation types, including dustable powders (DP), soluble powders (SP), water soluble granules (SG), water
5 dispersible granules (WG), wettable powders (WP), granules (GR) (slow or fast release), soluble concentrates (SL), oil miscible liquids (OL), ultra low volume liquids (UL), emulsifiable concentrates (EC), dispersible concentrates (DC), emulsions (both oil in water (EW) and water in oil (EO)), micro-emulsions (ME), suspension concentrates (SC),
10 aerosols, fogging/smoke formulations, capsule suspensions (CS) and seed treatment formulations. The formulation type chosen in any instance will depend upon the particular purpose envisaged and the physical, chemical and biological properties of the compound of formula (I).

Dustable powders (DP) may be prepared by mixing compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention with one or more solid diluents (for example natural
15 clays, kaolin, pyrophyllite, bentonite, alumina, montmorillonite, kieselguhr, chalk, diatomaceous earths, calcium phosphates, calcium and magnesium carbonates, sulfur, lime, flours, talc and other organic and inorganic solid carriers) and mechanically grinding the mixture to a fine powder.

Soluble powders (SP) may be prepared by mixing compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention with one or more water-soluble inorganic salts (such as
20 sodium bicarbonate, sodium carbonate or magnesium sulfate) or one or more water-soluble organic solids (such as a polysaccharide) and, optionally, one or more wetting agents, one or more dispersing agents or a mixture of said agents to improve water dispersibility/solubility. The mixture is then ground to a fine powder. Similar compositions
25 may also be granulated to form water soluble granules (SG).

Wettable powders (WP) may be prepared by mixing compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention with one or more solid diluents or carriers, one or more wetting agents and, preferably, one or more dispersing agents and, optionally, one or more suspending agents to facilitate the dispersion in liquids. The
30 mixture is then ground to a fine powder. Similar compositions may also be granulated to form water dispersible granules (WG).

Granules (GR) may be formed either by granulating compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention with one or more powdered solid diluents or carriers, or from pre-formed blank granules by absorbing compounds and

enantiomERICALLY enriched mixtures of the invention (or a solution thereof, in a suitable agent) in a porous granular material (such as pumice, attapulgite clays, fuller's earth, kieselguhr, diatomaceous earths or ground corn cobs) or by adsorbing compounds and enantiomerically enriched mixtures of the invention (or a solution thereof, in a suitable agent) on to a hard core material (such as sands, silicates, mineral carbonates, sulfates or phosphates) and drying if necessary. Agents which are commonly used to aid absorption or adsorption include solvents (such as aliphatic and aromatic petroleum solvents, alcohols, ethers, ketones and esters) and sticking agents (such as polyvinyl acetates, polyvinyl alcohols, dextrans, sugars and vegetable oils). One or more other additives may also be included in granules (for example an emulsifying agent, wetting agent or dispersing agent).

Dispersible Concentrates (DC) may be prepared by dissolving compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention in water or an organic solvent, such as a ketone, alcohol or glycol ether. These solutions may contain a surface active agent (for example to improve water dilution or prevent crystallization in a spray tank).

Emulsifiable concentrates (EC) or oil-in-water emulsions (EW) may be prepared by dissolving a compound of formula (I) in an organic solvent (optionally containing one or more wetting agents, one or more emulsifying agents or a mixture of said agents). Suitable organic solvents for use in ECs include aromatic hydrocarbons (such as alkylbenzenes or alkylnaphthalenes, exemplified by SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 and SOLVESSO 200; SOLVESSO is a Registered Trade Mark), ketones (such as cyclohexanone or methylecyclohexanone) and alcohols (such as benzyl alcohol, furfuryl alcohol or butanol), *N*-alkylpyrrolidones (such as *N*-methylpyrrolidone or *N*-octylpyrrolidone), dimethyl amides of fatty acids (such as C₈-C₁₀ fatty acid dimethylamide) and chlorinated hydrocarbons. An EC product may spontaneously emulsify on addition to water, to produce an emulsion with sufficient stability to allow spray application through appropriate equipment. Preparation of an EW involves obtaining the compounds or mixtures of the invention either as a liquid (if it is not a liquid at room temperature, it may be melted at a reasonable temperature, typically below 70°C) or in solution (by dissolving it in an appropriate solvent) and then emulsifying the resultant liquid or solution into water containing one or more SFAs, under high shear, to produce an emulsion. Suitable solvents for use in EWs include vegetable oils, chlorinated hydrocarbons (such as chlorobenzenes), aromatic solvents (such as alkylbenzenes or alkylnaphthalenes) and other appropriate organic solvents which have a low solubility in water.

Microemulsions (ME) may be prepared by mixing water with a blend of one or more solvents with one or more SFAs, to produce spontaneously a thermodynamically stable isotropic liquid formulation. Compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention are present initially in either the water or the solvent/SFA blend. Suitable solvents for use in MEs include those hereinbefore described for use in ECs or in EWs. An ME may be either an oil-in-water or a water-in-oil system (which system is present may be determined by conductivity measurements) and may be suitable for mixing water-soluble and oil-soluble pesticides in the same formulation. An ME is suitable for dilution into water, either remaining as a microemulsion or forming a conventional oil-in-water emulsion.

Suspension concentrates (SC) may comprise aqueous or non-aqueous suspensions of finely divided insoluble solid particles of compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention. SCs may be prepared by ball or bead milling the solid compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention in a suitable medium, optionally with one or more dispersing agents, to produce a fine particle suspension of the compound. One or more wetting agents may be included in the composition and a suspending agent may be included to reduce the rate at which the particles settle. Alternatively, the compounds and mixtures of the invention may be dry milled and added to water, containing agents hereinbefore described, to produce the desired end product.

Aerosol formulations comprise a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention and a suitable propellant (for example *n*-butane). A compound or mixture of the invention may also be dissolved or dispersed in a suitable medium (for example water or a water miscible liquid, such as *n*-propanol) to provide compositions for use in non-pressurized, hand-actuated spray pumps.

A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may be mixed in the dry state with a pyrotechnic mixture to form a composition suitable for generating, in an enclosed space, a smoke containing the compound.

Capsule suspensions (CS) may be prepared in a manner similar to the preparation of EW formulations but with an additional polymerization stage such that an aqueous dispersion of oil droplets is obtained, in which each oil droplet is encapsulated by a polymeric shell and contains a compound or mixture of the invention and, optionally, a carrier or diluent therefor. The polymeric shell may be produced by either an interfacial polycondensation reaction or by a coacervation procedure. The compositions may provide for controlled release of the compound or mixture of the invention and they may be used

for seed treatment. A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may also be formulated in a biodegradable polymeric matrix to provide a slow, controlled release of the compound.

A composition may include one or more additives to improve the biological performance of the composition (for example by improving wetting, retention or distribution on surfaces; resistance to rain on treated surfaces; or uptake or mobility of a compound or mixture of the invention)). Such additives include surface active agents, spray additives based on oils, for example certain mineral oils or natural plant oils (such as soy bean and rape seed oil), and blends of these with other bio-enhancing adjuvants (ingredients which may aid or modify the action of a compound or mixture of the invention)).

A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may also be formulated for use as a seed treatment, for example as a powder composition, including a powder for dry seed treatment (DS), a water soluble powder (SS) or a water dispersible powder for slurry treatment (WS), or as a liquid composition, including a flowable concentrate (FS), a solution (LS) or a capsule suspension (CS). The preparations of DS, SS, WS, FS and LS compositions are very similar to those of, respectively, DP, SP, WP, SC and DC compositions described above. Compositions for treating seed may include an agent for assisting the adhesion of the composition to the seed (for example a mineral oil or a film-forming barrier).

Wetting agents, dispersing agents and emulsifying agents may be surface SFAs of the cationic, anionic, amphoteric or non-ionic type.

Suitable SFAs of the cationic type include quaternary ammonium compounds (for example cetyltrimethyl ammonium bromide), imidazolines and amine salts.

Suitable anionic SFAs include alkali metals salts of fatty acids, salts of aliphatic monoesters of sulfuric acid (for example sodium lauryl sulfate), salts of sulfonated aromatic compounds (for example sodium dodecylbenzenesulfonate, calcium dodecylbenzenesulfonate, butylnaphthalene sulfonate and mixtures of sodium di-*isopropyl*- and tri-*isopropyl*-naphthalene sulfonates), ether sulfates, alcohol ether sulfates (for example sodium laureth-3-sulfate), ether carboxylates (for example sodium laureth-3-carboxylate), phosphate esters (products from the reaction between one or more fatty alcohols and phosphoric acid (predominately mono-esters) or phosphorus pentoxide (predominately di-esters), for example the reaction between lauryl alcohol and

tetraphosphoric acid; additionally these products may be ethoxylated), sulfosuccinamates, paraffin or olefine sulfonates, taurates and lignosulfonates.

Suitable SFAs of the amphoteric type include betaines, propionates and glycines.

Suitable SFAs of the non-ionic type include condensation products of alkylene
5 oxides, such as ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide or mixtures thereof, with fatty alcohols (such as oleyl alcohol or cetyl alcohol) or with alkylphenols (such as octylphenol, nonylphenol or octylcresol); partial esters derived from long chain fatty acids or hexitol anhydrides; condensation products of said partial esters with ethylene oxide; block polymers (comprising ethylene oxide and propylene oxide); alkanolamides; simple
10 esters (for example fatty acid polyethylene glycol esters); amine oxides (for example lauryl dimethyl amine oxide); and lecithins.

Suitable suspending agents include hydrophilic colloids (such as polysaccharides, polyvinylpyrrolidone or sodium carboxymethylcellulose) and swelling clays (such as bentonite or attapulgate).

15 A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may be applied by any of the known means of applying pesticidal compounds. For example, it may be applied, formulated or unformulated, to the pests or to a locus of the pests (such as a habitat of the pests, or a growing plant liable to infestation by the pests) or to any part of the plant, including the foliage, stems, branches or roots, to the seed before it is planted or to other
20 media in which plants are growing or are to be planted (such as soil surrounding the roots, the soil generally, paddy water or hydroponic culture systems), directly or it may be sprayed on, dusted on, applied by dipping, applied as a cream or paste formulation, applied as a vapor or applied through distribution or incorporation of a composition (such as a granular composition or a composition packed in a water-soluble bag) in soil or an aqueous
25 environment.

A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may also be injected into plants or sprayed onto vegetation using electrodynamic spraying techniques or other low volume methods, or applied by land or aerial irrigation systems.

Compositions for use as aqueous preparations (aqueous solutions or dispersions)
30 are generally supplied in the form of a concentrate containing a high proportion of the active ingredient, the concentrate being added to water before use. These concentrates, which may include DCs, SCs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs and CSs, are often required to withstand storage for prolonged periods and, after such storage, to be capable of addition to water to form aqueous preparations which remain homogeneous for a

sufficient time to enable them to be applied by conventional spray equipment. Such aqueous preparations may contain varying amounts of a compound or mixture of the invention (for example 0.0001 to 10%, by weight) depending upon the purpose for which they are to be used.

5 A compound or enantiomerically enriched mixture of the invention may be used in mixtures with fertilizers (for example nitrogen-, potassium- or phosphorus-containing fertilizers). Suitable formulation types include granules of fertilizer. The mixtures preferably contain up to 25% by weight of the compounds and enantiomerically enriched mixtures of the invention.

10 The invention therefore also provides a fertilizer composition comprising a fertilizer and a compound or enantiomerically enriched mixture of the invention.

The compositions of this invention may contain other compounds having biological activity, for example micronutrients or compounds having fungicidal activity or which possess plant growth regulating, herbicidal, insecticidal, nematocidal or acaricidal activity.

15 The compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention may be the sole active ingredient of the composition or it may be admixed with one or more additional active ingredients such as a pesticide, fungicide, synergist, herbicide or plant growth regulator where appropriate. An additional active ingredient may: provide a composition having a broader spectrum of activity or increased persistence at a locus; synergize the
20 activity or complement the activity (for example by increasing the speed of effect or overcoming repellency) of the compounds and enantiomerically enriched mixtures of the invention; or help to overcome or prevent the development of resistance to individual components. The particular additional active ingredient will depend upon the intended utility of the composition. Examples of suitable pesticides include the following:

25 a) a pyrethroid selected from the group consisting of permethrin, cypermethrin, fenvalerate, esfenvalerate, deltamethrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, gamma-cyhalothrin, bifenthrin, fenpropathrin, cyfluthrin, tefluthrin, ethofenprox, natural pyrethrin, tetramethrin, S-bioallethrin, fenfluthrin, prallethrin and
5-benzyl-3-furylmethyl-(E)-(1R,3S)-2,2-dimethyl-

30 3-(2-oxothiolan-3-ylidenemethyl)cyclopropane carboxylate;

b) an organophosphate selected from the group consisting of sulprofos, acephate, methyl parathion, azinphos-methyl, demeton-s-methyl, heptenophos, thiometon, fenamiphos, monocrotophos, profenofos, triazophos, methamidophos, dimethoate, phosphamidon,

- malathion, chlorpyrifos, phosalone, terbufos, fensulfothion, fonofos, phorate, phoxim, pirimiphos-methyl, pirimiphos-ethyl, fenitrothion, fosthiazate and diazinon;
- c) a carbamate selected from the group consisting of pirimicarb, triazamate, cloethocarb, carbofuran, furathiocarb, ethiofencarb, aldicarb, thiofurox, carbosulfan, bendiocarb,
- 5 fenobucarb, propoxur, methomyl and oxamyl;
- d) a benzoyl urea selected from the group consisting of diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufenuron and chlorfluazuron;
- e) an organic tin compound selected from the group consisting of cyhexatin, fenbutatin oxide and azocyclotin;
- 10 f) a pyrazole selected from the group consisting of tebufenpyrad and fenpyroximate;
- g) a macrolide selected from the group consisting of abamectin, emamectin (e.g. emamectin benzoate), ivermectin, milbemycin, spinosad, azadirachtin and spinetoram;
- h) an organochlorine compound selected from the group consisting of endosulfan (in particular alpha-endosulfan), benzene hexachloride, DDT, chlordane and dieldrin;
- 15 i) an amidine selected from the group consisting of chlordimeform and amitraz;
- j) a fumigant agent selected from the group consisting of chloropicrin, dichloropropane, methyl bromide and metam;
- k) a neonicotinoid compound selected from the group consisting of imidacloprid, thiacloprid, acetamiprid, nitenpyram, dinotefuran, thiamethoxam, clothianidin, nithiazine
- 20 and flonicamid;
- l) a diacylhydrazine selected from the group consisting of tebufenozide, chromafenozide and methoxyfenozide;
- m) a diphenyl ether selected from the group consisting of diofenolan and pyriproxyfen;
- n) indoxacarb;
- 25 o) chlorfenapyr;
- p) pymetrozine;
- q) spirotetramat, spiroticlofen and spiromesifen;
- r) a diamide selected from the group consisting of flubendiamide, chlorantraniliprole (Rynaxypyr®) and cyantraniliprole;
- 30 s) sulfoxafloz;
- t) metaflumizone;
- u) fipronil and ethiprole;
- v) pyrifluquinazon; and
- w) buprofezin.

x) diafenthiuron; and

y) 4-[(6-Chloro-pyridin-3-ylmethyl)-(2,2-difluoro-ethyl)-amino]-5H-furan-2-one (DE 102006015467).

In addition to the major chemical classes of pesticide listed above, other pesticides
5 having particular targets may be employed in the composition, if appropriate for the intended utility of the composition. For instance, selective insecticides for particular crops, for example stemborer specific insecticides (such as cartap) or hopper specific insecticides (such as buprofezin) for use in rice may be employed. Alternatively insecticides or acaricides specific for particular insect species/stages may also be included in the
10 compositions (for example acaricidal ovo-larvicides, such as clofentezine, flubenzimine, hexythiazox or tetradifon; acaricidal motilicides, such as dicofol or propargite; acaricides, such as bromopropylate or chlorobenzilate; or growth regulators, such as hydramethylnon, cyromazine, methoprene, chlorfluazuron or diflubenzuron).

Examples of fungicidal compounds which may be included in the composition of
15 the invention are a strobilurin fungicide selected from the group consisting of:

Azoxystrobin, Dimoxystrobin, Enestrobin, Fluoxastrobin, Kresoxim-methyl, Metominostrobin, Orysastrobin, Picoxystrobin, Pyraclostrobin, Trifloxystrobin;

an azole fungicide selected from the group consisting of:

Azaconazole, Bromuconazole, Cyproconazole, Difenoconazole, Diniconazole,
20 Diniconazole-M, Epoxiconazole, Fenbuconazole, Fluquinconazole, Flusilazole, Flutriafol, Hexaconazole, Imazalil, Imibenconazole, Ipconazole, Metconazole, Myclobutanil, Oxyconazole, Pefurazoate, Penconazole, Prochloraz, Propiconazole, Prothioconazole, Simeconazole, Tebuconazole, Tetraconazole, Triadimefon, Triadimenol, Triflumizole, Triticonazole, Diclobutrazol, Etaconazole, Furconazole, Furconazole-cis, Thiabendazole
25 and Quinconazole;

a phenyl pyrrole fungicide selected from the group consisting of:

Fenpiclonil and Fludioxonil;

an anilino-pyrimidine fungicide selected from the group consisting of:

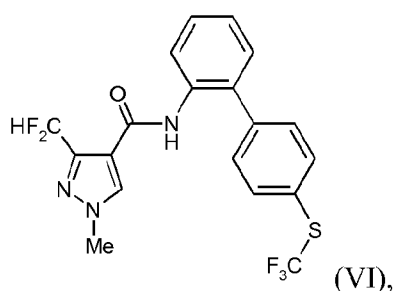
Cyprodinil, Mepanipyrim and Pyrimethanil;

30 a morpholine fungicide selected from the group consisting of:

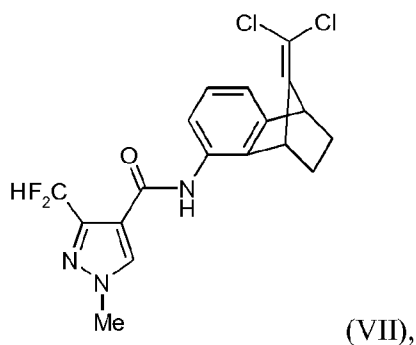
Aldimorph, Dodemorph, Fenpropimorph, Tridemorph, Fenpropidin, Spiroxamine;

a carboxamide selected from the group consisting of:

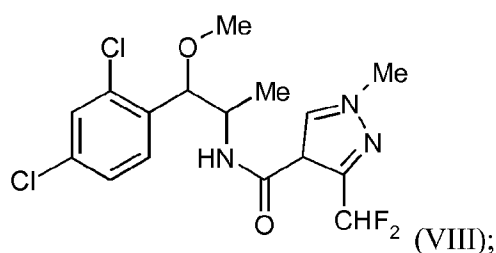
Isopyrazam, Sedaxane, Bixafen, Penthiopyrad, Fluxapyroxad, Boscalid, Penflufen, Fluopyram, a compound of formula VI



a compound of formula VII



and a compound of formula VIII



a carboxylic acid amide selected from the group consisting of:

Mandipropamid, Benthiavalicarb, Dimethomorph;

Chlorothalonil, Fluazinam, Dithianon, Metrafenone, Tricyclazole, Mefenoxam, Metalaxyl, Acibenzolar, Mancozeb, Ametoctradine and Cyflufenamid.

- 10 In addition, the compounds and mixtures of the invention may be combined with a nematicidally active biological agent. The nematicidally active biological agent refers to any biological agent that has nematicidal activity. The biological agent can be any type known in the art including bacteria and fungi. The wording “nematicidally active” refers to having an effect on, such as reduction in damage caused by, agricultural-related nematodes.
- 15 The nematicidally active biological agent can be a bacterium or a fungus. Preferably, the biological agent is a bacterium. Examples of nematicidally active bacteria include *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, and *Pasteuria penetrans*, preferably *Bacillus firmus*, *Bacillus subtilis*, and *Pasteuria penetrans*. A suitable *Bacillus firmus* strain is strain CNCM I-1582 which is commercially available as BioNemTM. A suitable *Bacillus cereus*
- 20 strain is strain CNCM I-1562. Of both *Bacillus* strains more details can be found in US

6,406,690. The compounds or enantiomerically enriched mixtures of the invention may be mixed with soil, peat or other rooting media for the protection of plants against seed-borne, soil-borne or foliar fungal diseases.

Examples of suitable synergists for use in the compositions include piperonyl
5 butoxide, sesamex, safroxan and dodecyl imidazole.

Suitable herbicides and plant-growth regulators for inclusion in the compositions will depend upon the intended target and the effect required.

An example of a rice selective herbicide which may be included is propanil. An example of a plant growth regulator for use in cotton is PIXTM.

10 Some mixtures may comprise active ingredients which have significantly different physical, chemical or biological properties such that they do not easily lend themselves to the same conventional formulation type. In these circumstances other formulation types may be prepared. For example, where one active ingredient is a water insoluble solid and the other a water insoluble liquid, it may nevertheless be possible to disperse each active
15 ingredient in the same continuous aqueous phase by dispersing the solid active ingredient as a suspension (using a preparation analogous to that of an SC) but dispersing the liquid active ingredient as an emulsion (using a preparation analogous to that of an EW). The resultant composition is a suspoemulsion (SE) formulation.

The compounds of the invention (i.e. compounds of formula IB and mixtures
20 comprising compounds of formula IB and formula IA that are enriched for formula B) are also useful in the field of animal health, e.g. they may be used against parasitic invertebrate pests, more preferably against parasitic invertebrate pests in or on an animal. Examples of pests include nematodes, trematodes, cestodes, flies, mites, ticks, lice, fleas, true bugs and maggots. The animal may be a non-human animal, e.g. an animal associated with
25 agriculture, e.g. a cow, a pig, a sheep, a goat, a horse, or a donkey, or a companion animal, e.g. a dog or a cat.

In a further aspect the invention provides a compound of the invention for use in a method of therapeutic treatment.

In a further aspect the invention relates to a method of controlling parasitic
30 invertebrate pests in or on an animal comprising administering a pesticidally effective amount of a compound of the invention. The administration may be for example oral administration, parenteral administration or external administration, e.g. to the surface of the animal body. In a further aspect the invention relates to a compound of the invention for controlling parasitic invertebrate pests in or on an animal. In a further aspect the

invention relates to use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for controlling parasitic invertebrate pests in or on an animal

In a further aspect, the invention relates to a method of controlling parasitic invertebrate pests comprising administering a pesticidally effective amount of a compound
5 of the invention to the environment in which an animal resides.

In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and a pharmaceutically suitable excipient.

The compounds of the invention may be used alone or in combination with one or more other biologically active ingredients.

10 In one aspect the invention provides a combination product comprising a pesticidally effective amount of a component A and a pesticidally effective amount of component B wherein component A is a compound of the invention and component B is a compound as described below.

The compounds of the invention may be used in combination with anthelmintic
15 agents. Such anthelmintic agents include, compounds selected from the macrocyclic lactone class of compounds such as ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin, nemadectin and milbemycin derivatives as described in EP- 357460, EP-444964 and EP-594291. Additional anthelmintic agents include semisynthetic and biosynthetic avermectin/milbemycin derivatives such as those
20 described in US-5015630, WO-9415944 and WO-9522552. Additional anthelmintic agents include the benzimidazoles such as albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, and other members of the class. Additional anthelmintic agents include imidazothiazoles and tetrahydropyrimidines such as tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel or
25 morantel. Additional anthelmintic agents include flukicides, such as triclabendazole and clorsulon and the cestocides, such as praziquantel and epsiprantel.

The compounds of the invention may be used in combination with derivatives and analogues of the paraherquamide/marcfortine class of anthelmintic agents, as well as the antiparasitic oxazolines such as those disclosed in US-5478855, US- 4639771 and DE-
30 19520936.

The compounds of the invention may be used in combination with derivatives and analogues of the general class of dioxomorpholine antiparasitic agents as described in WO- 9615121 and also with anthelmintic active cyclic depsipeptides such as those described in

WO-9611945, WO-9319053, WO- 9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, and EP-503538.

The compounds of the invention may be used in combination with other ectoparasiticides; for example, fipronil; pyrethroids; organophosphates; insect growth
 5 regulators such as lufenuron; ecdysone agonists such as tebufenozide and the like; neonicotinoids such as imidacloprid and the like.

The compounds of the invention may be used in combination with terpene alkaloids, for example those described in International Patent Application Publication Numbers WO95/19363 or WO04/72086, particularly the compounds disclosed therein.

10 Other examples of such biologically active compounds that the compounds of the invention may be used in combination with include but are not restricted to the following:

Organophosphates: acephate, azamethiphos, azinphos-ethyl, azinphos- methyl, bromophos, bromophos-ethyl, cadusafos, chlorethoxyphos, chlorpyrifos, chlorfenvinphos, chlormephos, demeton, demeton-S-methyl, demeton-S-methyl sulphone, dialifos, diazinon,
 15 dichlorvos, dicrotophos, dimethoate, disulfoton, ethion, ethoprophos, etrimfos, famphur, fenamiphos, fenitrothion, fensulfothion, fenthion, flupyrazofos, fonofos, formothion, fosthiazate, heptenophos, isazophos, isothioate, isoxathion, malathion, methacriphos, methamidophos, methidathion, methyl- parathion, mevinphos, monocrotophos, naled, omethoate, oxydemeton-methyl, paraoxon, parathion, parathion-methyl, phenthoate,
 20 phosalone, phosfolan, phosphocarb, phosmet, phosphamidon, phorate, phoxim, pirimiphos, pirimiphos- methyl, profenofos, propaphos, proetamphos, prothiofos, pyraclofos, pyridapenthion, quinalphos, sulprophos, temephos, terbufos, tebupirimfos, tetrachlorvinphos, thimeton, triazophos, trichlorfon, vamidothion.

Carbamates: alanycarb, aldicarb, 2-sec-butylphenyl methylcarbamate, benfuracarb,
 25 carbaryl, carbofuran, carbosulfan, cloethocarb, ethiofencarb, fenoxycarb, fenthio carb, furathiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, methiocarb, methomyl, 5-methyl-m-cumenylbutyryl(methyl)carbamate, oxamyl, pirimicarb, propoxur, thiodicarb, thiofanox, triazamate, UC-51717.

Pyrethroids: acrinathin, allethrin, alphametrin, 5-benzyl-3-furylmethyl (E) -
 30 (1 R)-cis-2,2-dimethyl-3-(2-oxothioloan-3-ylidenemethyl)cyclopropanecarboxylate, bifenthrin, beta -cyfluthrin, cyfluthrin, a-cypermethrin, beta -cypermethrin, bioallethrin, bioallethrin((S)-cyclopentylisomer), bioresmethrin, bifenthrin, NCI-85193, cycloprothrin, cyhalothrin, cythithrin, cyphenothrin, deltamethrin, empenthrin, esfenvalerate, ethofenprox, fenfluthrin, fenpropathrin, fenvalerate, flucythrinate, flumethrin, fluvalinate

(D isomer), imiprothrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, permethrin, phenothrin, prallethrin, pyrethrins (natural products), resmethrin, tetramethrin, transfluthrin, theta-cypermethrin, silafluofen, t-fluvalinate, tefluthrin, tralomethrin, Zeta-cypermethrin.

Arthropod growth regulators: a) chitin synthesis inhibitors: benzoylureas:

- 5 chlorfluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezin, diofenolan, hexythiazox, etoxazole, chlorfentazine; b) ecdysone antagonists: halofenozide, methoxyfenozide, tebufenozide; c) juvenoids: pyriproxyfen, methoprene (including S-methoprene), fenoxycarb; d) lipid biosynthesis inhibitors: spiroticlofen.

- 10 Other antiparasitics: acequinocyl, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadirachtin, *Bacillus thuringiensis*, bensultap, bifenazate, binapacryl, bromopropylate, BTG-504, BTG-505, camphechlor, cartap, chlorobenzilate, chlordimeform, chlorfenapyr, chromafenozide, clothianidine, cyromazine, diacloden, diafenthiuron, DBI-3204, dinactin, dihydroxymethyldihydroxypyrrolidine, dinobuton, dinocap, endosulfan, ethiprole, ethofenprox, fenazaquin, flumite, MTI- 800, fenpyroximate, fluacrypyrim, flubenzimine, 15 flubrocyrthrin, flufenzine, flufenprox, fluproxyfen, halofenprox, hydramethylnon, IKI-220, kanemite, NC-196, neem guard, nidinorterfuran, nitenpyram, SD-35651, WL-108477, pirydaryl, propargite, protrifenbute, pymethrozine, pyridaben, pyrimidifen, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofen, silomadine, 20 spinosad, tebufenpyrad, tetradifon, tetranactin, thiacloprid, thiocyclam, thiamethoxam, tolfenpyrad, triazamate, triethoxyspinosyn, trinactin, verbutin, vertalec, YI-5301.

- Fungicides: acibenzolar, aldimorph, ampropylfos, andoprim, azaconazole, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, bialaphos, blasticidin-S, Bordeaux mixture, bromuconazole, bupirimate, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, chlorfenazole, 25 chloroneb, chloropicrin, chlorothalonil, chlozolate, copper oxychloride, copper salts, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, cyprofuram, RH-7281, diclocymet, diclobutrazole, diclomezine, dicloran, difenoconazole, RP-407213, dimethomorph, domoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dodine, edifenphos, epoxiconazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fencaramid, fenpiclonil, fenpropidin, 30 fenpropimorph, fentin acetate, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf/flumorlin, fentin hydroxide, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl- aluminium, furalaxyl, furametapir, hexaconazole, ipconazole, iprobenfos, iprodione, isoprothiolane, kasugamycin, krsoxim-methyl, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxyl, metconazole, metominostrobin/fenominostrobin, metrafenone,

myclobutanil, neo-asozin, nicobifen, orysastrobin, oxadixyl, penconazole, pencycuron, probenazole, prochloraz, propamocarb, propioconazole, proquinazid, prothioconazole, pyrifenox, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyroquilon, quinoxifen, spiroxamine, sulfur, tebuconazole, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, tricyclazole, trifloxystrobin, triticonazole, validamycin, vinclozin.

Biological agents: *Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*, *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, entomopathogenic bacteria, virus and fungi.

Bactericides: chlortetracycline, oxytetracycline, streptomycin.

Other biological agents: enrofloxacin, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazole, tiamulin, benazepril, pyriprole, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiofur, carprofen, metaflumizone, praziquarantel, triclabendazole.

When used in combination with other active ingredients, the compounds of the invention are preferably used in combination with imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonate, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectin, omeprazole, tiamulin, benazepril, milbemycin, cyromazine, thiamethoxam, pyriprole, deltamethrin, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiofur, selamectin, carprofen, metaflumizone, moxidectin, methoprene (including S-methoprene), clorsulon, pyrantel, amitraz, triclabendazole, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel, morantel, triclabendazole, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdysone or tebufenozide; more preferably, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonate, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazole, tiamulin, benazepril, pyriprole, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiofur, selamectin, carprofen, moxidectin, clorsulon, pyrantel, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel, morantel, triclabendazole, epsiprantel, lufenuron or ecdysone; even more preferably, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonate, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, omeprazole, tiamulin,

benazepril, pyriprole, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiour, selamectin, carprofen, moxidectin, clorsulon or pyrantel.

Of particular note is a combination where the additional active ingredient has a different site of action from the compound of formula I. In certain instances, a combination
5 with at least one other parasitic invertebrate pest control active ingredient having a similar spectrum of control but a different site of action will be particularly advantageous for resistance management. Thus, a combination product of the invention may comprise a pesticidally effective amount of a compound of formula I and pesticidally effective amount of at least one additional parasitic invertebrate pest control active ingredient having a
10 similar spectrum of control but a different site of action.

One skilled in the art recognizes that because in the environment and under physiological conditions salts of chemical compounds are in equilibrium with their corresponding non salt forms, salts share the biological utility of the non salt forms. Thus a wide variety of salts of compounds of the invention (and active ingredients used in
15 combination with the active ingredients of the invention) may be useful for control of invertebrate pests and animal parasites. Salts include acid-addition salts with inorganic or organic acids such as hydrobromic, hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, acetic, butyric, fumaric, lactic, maleic, malonic, oxalic, propionic, salicylic, tartaric, 4-toluenesulfonic or valeric acids. The compounds of the invention also include N-oxides.
20 Accordingly, the invention comprises combinations of compounds of the invention including N-oxides and salts thereof and an additional active ingredient including N-oxides and salts thereof.

The compositions for use in animal health may also contain formulation auxiliaries and additives, known to those skilled in the art as formulation aids (some of which may be
25 considered to also function as solid diluents, liquid diluents or surfactants). Such formulation auxiliaries and additives may control: pH (buffers), foaming during processing (antifoams such polyorganosiloxanes), sedimentation of active ingredients (suspending agents), viscosity (thixotropic thickeners), in-container microbial growth (antimicrobials), product freezing (antifreezes), color (dyes/pigment dispersions), wash-off (film formers or
30 stickers), evaporation (evaporation retardants), and other formulation attributes. Film formers include, for example, polyvinyl acetates, polyvinyl acetate copolymers, polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, polyvinyl alcohols, polyvinyl alcohol copolymers and waxes. Examples of formulation auxiliaries and additives include those listed in McCutcheon 's Volume 2: Functional Materials, annual International and North

American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; and PCT Publication WO 03/024222.

The compounds of the invention can be applied without other adjuvants, but most often application will be of a formulation comprising one or more active ingredients with
5 suitable carriers, diluents, and surfactants and possibly in combination with a food depending on the contemplated end use. One method of application involves spraying a water dispersion or refined oil solution of the combination products. Compositions with spray oils, spray oil concentrations, spreader stickers, adjuvants, other solvents, and synergists such as piperonyl butoxide often enhance compound efficacy. Such sprays can
10 be applied from spray containers such as a can, a bottle or other container, either by means of a pump or by releasing it from a pressurized container, e.g., a pressurized aerosol spray can. Such spray compositions can take various forms, for example, sprays, mists, foams, fumes or fog. Such spray compositions thus can further comprise propellants, foaming agents, etc. as the case may be. Of note is a spray composition comprising a pesticidally
15 effective amount of a compound of the invention and a carrier. One embodiment of such a spray composition comprises a pesticidally effective amount of a compound of the invention and a propellant. Representative propellants include, but are not limited to, methane, ethane, propane, butane, isobutane, butene, pentane, isopentane, neopentane, pentene, hydrofluorocarbons, chlorofluorocarbons, dimethyl ether, and mixtures of the
20 foregoing. Of note is a spray composition (and a method utilizing such a spray composition dispensed from a spray container) used to control at least one parasitic invertebrate pest selected from the group consisting of mosquitoes, black flies, stable flies, deer flies, horse flies, wasps, yellow jackets, hornets, ticks, spiders, ants, gnats, and the like, including individually or in combinations.

25 The controlling of animal parasites includes controlling external parasites that are parasitic to the surface of the body of the host animal (e.g., shoulders, armpits, abdomen, inner part of the thighs) and internal parasites that are parasitic to the inside of the body of the host animal (e.g., stomach, intestine, lung, veins, under the skin, lymphatic tissue). External parasitic or disease transmitting pests include, for example, chiggers, ticks, lice,
30 mosquitoes, flies, mites and fleas. Internal parasites include heartworms, hookworms and helminths. The compounds of the invention may be particularly suitable for combating external parasitic pests. The compounds of the invention may be suitable for systemic and/or non-systemic control of infestation or infection by parasites on animals.

The compounds of the invention may be suitable for combating parasitic invertebrate pests that infest animal subjects including those in the wild, livestock and agricultural working animals. Livestock is the term used to refer (singularly or plurally) to a domesticated animal intentionally reared in an agricultural setting to make produce such as food or fiber, or for its labor; examples of livestock include cattle, sheep, goats, horses, pigs, donkeys, camels, buffalo, rabbits, hens, turkeys, ducks and geese (e.g., raised for meat, milk, butter, eggs, fur, leather, feathers and/or wool). By combating parasites, fatalities and performance reduction (in terms of meat, milk, wool, skins, eggs, etc.) are reduced, so that applying the compounds of the invention allows more economic and simple husbandry of animals.

The compounds of the invention may be suitable for combating parasitic invertebrate pests that infest companion animals and pets (e.g., dogs, cats, pet birds and aquarium fish), research and experimental animals (e.g., hamsters, guinea pigs, rats and mice), as well as animals raised for/in zoos, wild habitats and/or circuses.

In an embodiment of this invention, the animal is preferably a vertebrate, and more preferably a mammal, avian or fish. In a particular embodiment, the animal subject is a mammal (including great apes, such as humans). Other mammalian subjects include primates (e.g., monkeys), bovine (e.g., cattle or dairy cows), porcine (e.g., hogs or pigs), ovine (e.g., goats or sheep), equine (e.g., horses), canine (e.g., dogs), feline (e.g., house cats), camels, deer, donkeys, buffalos, antelopes, rabbits, and rodents (e.g., guinea pigs, squirrels, rats, mice, gerbils, and hamsters). Avians include Anatidae (swans, ducks and geese), Columbidae (e.g., doves and pigeons), Phasianidae (e.g., partridges, grouse and turkeys), Thesienidae (e.g., domestic chickens), Psittacines (e.g., parakeets, macaws, and parrots), game birds, and ratites (e.g., ostriches).

Birds treated or protected by the compounds of the invention can be associated with either commercial or noncommercial aviculture. These include Anatidae, such as swans, geese, and ducks, Columbidae, such as doves and domestic pigeons, Phasianidae, such as partridge, grouse and turkeys, Thesienidae, such as domestic chickens, and Psittacines, such as parakeets, macaws and parrots raised for the pet or collector market, among others.

For purposes of the present invention, the term "fish" is understood to include without limitation, the Teleosti grouping of fish, i.e., teleosts. Both the Salmoniformes order (which includes the Salmonidae family) and the Perciformes order (which includes the Centrarchidae family) are contained within the Teleosti grouping. Examples of

potential fish recipients include the Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae, and Centrarchidae, among others.

Other animals are also contemplated to benefit from the inventive methods, including marsupials (such as kangaroos), reptiles (such as farmed turtles), and other economically important domestic animals for which the inventive methods are safe and effective in treating or preventing parasite infection or infestation.

Examples of parasitic invertebrate pests controlled by administering a pesticidally effective amount of the compounds of the invention to an animal to be protected include ectoparasites (arthropods, acarines, etc.) and endoparasites (helminths, e.g., nematodes, trematodes, cestodes, acanthocephalans, etc.).

The disease or group of diseases described generally as helminthiasis is due to infection of an animal host with parasitic worms known as helminths. The term 'helminths' is meant to include nematodes, trematodes, cestodes and acanthocephalans. Helminthiasis is a prevalent and serious economic problem with domesticated animals such as swine, sheep, horses, cattle, goats, dogs, cats and poultry.

Among the helminths, the group of worms described as nematodes causes widespread and at times serious infection in various species of animals. Nematodes that are contemplated to be treated by the compounds of the invention include, without limitation, the following genera: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllbothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* and *Wuchereria*.

Of the above, the most common genera of nematodes infecting the animals referred to above are *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* and *Parascaris*. Certain of these, such as *Nematodirus*, *Cooperia* and *Oesophagostomum* attack primarily the intestinal tract while others, such as *Haemonchus* and *Ostertagia*, are more prevalent in the stomach while others such as

Dictyocaulus are found in the lungs. Still other parasites may be located in other tissues such as the heart and blood vessels, subcutaneous and lymphatic tissue and the like.

Trematodes that are contemplated to be treated by the invention and by the inventive methods include, without limitation, the following genera: *Alaria*, *Fasciola*,

5 *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* and *Schistosoma*.

Cestodes that are contemplated to be treated by the invention and by the inventive methods include, without limitation, the following genera: *Diphyllbothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* and *Taenia*.

The most common genera of parasites of the gastrointestinal tract of humans are
10 *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* and *Enterobius*. Other medically important genera of parasites which are found in the blood or other tissues and organs outside the gastrointestinal tract are the filarial worms such as *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* and *Loa*, as well as *Dracunculus* and extra intestinal stages of the intestinal worms *Strongyloides* and *Trichinella*.

15 Numerous other helminth genera and species are known to the art, and are also contemplated to be treated by the compounds of the invention. These are enumerated in great detail in Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, Volume 1, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6th Edition of Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby,
20 Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

The compounds of the invention may be effective against a number of animal ectoparasites (e.g., arthropod ectoparasites of mammals and birds).

Insect and acarine pests include, e.g., biting insects such as flies and mosquitoes, mites, ticks, lice, fleas, true bugs, parasitic maggots, and the like.

25 Adult flies include, e.g., the horn fly or *Haematobia irritans*, the horse fly or *Tabanus spp.*, the stable fly or *Stomoxys calcitrans*, the black fly or *Simulium spp.*, the deer fly or *Chrysops spp.*, the louse fly or *Melophagus ovinus*, and the tsetse fly or *Glossina spp.* Parasitic fly maggots include, e.g., the bot fly (*Oestrus ovis* and *Cuterebra spp.*), the blow fly or *Phaenicia spp.*, the screwworm or *Cochliomyia hominivorax*, the cattle grub or
30 *Hypoderma spp.*, the fleeceworm and the Gastrophilus of horses. Mosquitoes include, for example, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* and *Aedes spp.*

Mites include *Mesostigmaphatalpha spp.* e.g., *mesostigmatids* such as the chicken mite, *Dermaphanyssus galphallinalphae*; itch or scab mites such as *Sarcoptidae spp.* for example, *Salpharcoptes scalphabiei*; mange mites such as *Psoroptidae spp.* including

Chorioptes bovis and *Psoroptes ovis*; chiggers e.g., *Trombiculidae* spp. for example the North American chigger, *Trombiculalpha alphalfreddugesi*.

Ticks include, e.g., soft-bodied ticks including *Argasidae* spp. for example *Argalphas* spp. and *Ornithodoros* spp.; hard-bodied ticks including *Ixodidae* spp., for
 5 example *Rhipicephalpalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* and other *Rhipicephalus* spp. (including the former *Boophilus* genera).

Lice include, e.g., sucking lice, e.g., *Menopon* spp.
 and *Bovicola* spp.; biting lice, e.g., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. and *Solenopotes*
 10 spp.

Fleas include, e.g., *Ctenocephalides* spp., such as dog flea (*Ctenocephalides canis*) and cat flea (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. such as oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis*); and *Pulex* spp. such as human flea (*Pulex irritans*).

True bugs include, e.g., *Cimicidae* or e.g., the common bed bug (*Cimex*
 15 *lectularius*); *Triatominae* spp. including triatomid bugs also known as kissing bugs; for example *Rhodnius prolixus* and *Triatoma* spp.

Generally, flies, fleas, lice, mosquitoes, gnats, mites, ticks and helminths cause tremendous losses to the livestock and companion animal sectors. Arthropod parasites also are a nuisance to humans and can vector disease-causing organisms in humans and
 20 animals.

Numerous other parasitic invertebrate pests are known to the art, and are also contemplated to be treated by the compounds of the invention. These are enumerated in great detail in Medical and Veterinary Entomology, D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, New York and Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of
 25 Technology, R. O. Drummand, J. E. George, and S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

The compounds of the invention may also be effective against ectoparasites including: flies such as *Haematobia (Lyperosia) irritans* (horn fly), *Simulium* spp. (blackfly), *Glossina* spp. (tsetse flies), *Hydrotaea irritans* (head fly), *Musca autumnalis* (face fly), *Musca domestica* (house fly), *Morellia simplex* (sweat fly), *Tabanus* spp. (horse
 30 fly), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (green blowfly), *Calliphora* spp. (blowfly), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (nasal botfly), *Culicoides* spp. (midges), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* and *Gastrophilus nasalis*; lice such as *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*,

Lignonathus setosus and *Trichodectes canis*; keds such as *Melophagus ovinus*; and mites such as *Psoroptes spp.*, *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella spp.*, *Notoedres cati*, *Trombicula spp.* and *Otodectes cyanotis* (ear mites).

Treatments of the invention are by conventional means such as by enteral
5 administration in the form of, for example, tablets, capsules, drinks, drenching preparations, granulates, pastes, boli, feed-through procedures, or suppositories; or by parenteral administration, such as, for example, by injection (including intramuscular, subcutaneous, intravenous, intraperitoneal) or implants; or by nasal administration.

When compounds of the invention are applied in combination with an additional
10 biologically active ingredient, they may be administered separately e.g. as separate compositions. In this case, the biologically active ingredients may be administered simultaneously or sequentially. Alternatively, the biologically active ingredients may be components of one composition.

The compounds of the invention may be administered in a controlled release form,
15 for example in subcutaneous or orally administered slow release formulations.

Typically a parasitocidal composition according to the present invention comprises a compound of the invention, optionally in combination with an additional biologically active ingredient, or N-oxides or salts thereof, with one or more pharmaceutically or
veterinarily acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries selected with regard
20 to the intended route of administration (e.g., oral or parenteral administration such as injection) and in accordance with standard practice. In addition, a suitable carrier is selected on the basis of compatibility with the one or more active ingredients in the composition, including such considerations as stability relative to pH and moisture content. Therefore of note are compounds of the invention for protecting an animal from an
25 invertebrate parasitic pest comprising a parasitically effective amount of a compound of the invention, optionally in combination with an additional biologically active ingredient and at least one carrier.

For parenteral administration including intravenous, intramuscular and subcutaneous injection, the compounds of the invention can be formulated in suspension,
30 solution or emulsion in oily or aqueous vehicles, and may contain adjuncts such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

The compounds of the invention may also be formulated for bolus injection or continuous infusion. Pharmaceutical compositions for injection include aqueous solutions of water-soluble forms of active ingredients (e.g., a salt of an active compound), preferably

in physiologically compatible buffers containing other excipients or auxiliaries as are known in the art of pharmaceutical formulation. Additionally, suspensions of the active compounds may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles include fatty oils such as sesame oil, synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate and

5 triglycerides, or materials such as liposomes.

Aqueous injection suspensions may contain substances that increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran.

Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for
10 constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile, pyrogen-free water, before use.

In addition to the formulations described supra, the compounds of the invention may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular or subcutaneous injection.

15 The compounds of the invention may be formulated for this route of administration with suitable polymeric or hydrophobic materials (for instance, in an emulsion with a pharmacologically acceptable oil), with ion exchange resins, or as a sparingly soluble derivative such as, without limitation, a sparingly soluble salt.

For administration by inhalation, the compounds of the invention can be delivered
20 in the form of an aerosol spray using a pressurized pack or a nebulizer and a suitable propellant, e.g., without limitation, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or carbon dioxide. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be controlled by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler or insufflator may be
25 formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds of the invention may have favourable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties providing systemic availability from oral administration and ingestion. Therefore after ingestion by the animal to be protected, parasitically effective
30 concentrations of a compound of the invention in the bloodstream may protect the treated animal from blood-sucking pests such as fleas, ticks and lice. Therefore of note is a composition for protecting an animal from an invertebrate parasite pest in a form for oral administration (i.e. comprising, in addition to a parasitically effective amount of a

compound of the invention, one or more carriers selected from binders and fillers suitable for oral administration and feed concentrate carriers).

For oral administration in the form of solutions (the most readily available form for absorption), emulsions, suspensions, pastes, gels, capsules, tablets, boluses, powders, granules, rumen-retention and feed/water/lick blocks, the compounds of the invention can be formulated with binders/fillers known in the art to be suitable for oral administration compositions, such as sugars and sugar derivatives (e.g., lactose, sucrose, mannitol, sorbitol), starch (e.g., maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch), cellulose and derivatives (e.g., methylcellulose, carboxymethylcellulose, ethylhydroxycellulose), protein derivatives (e.g., zein, gelatin), and synthetic polymers (e.g., polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone). If desired, lubricants (e.g., magnesium stearate), disintegrating agents (e.g., cross-linked polyvinylpyrrolidinone, agar, alginic acid) and dyes or pigments can be added. Pastes and gels often also contain adhesives (e.g., acacia, alginic acid, bentonite, cellulose, xanthan gum, colloidal magnesium aluminum silicate) to aid in keeping the composition in contact with the oral cavity and not being easily ejected.

In one embodiment a composition of the present invention is formulated into a chewable and/or edible product (e.g., a chewable treat or edible tablet). Such a product would ideally have a taste, texture and/or aroma favored by the animal to be protected so as to facilitate oral administration of the compounds of the invention.

If the parasitocidal compositions are in the form of feed concentrates, the carrier is typically selected from high-performance feed, feed cereals or protein concentrates. Such feed concentrate-containing compositions can, in addition to the parasitocidal active ingredients, comprise additives promoting animal health or growth, improving quality of meat from animals for slaughter or otherwise useful to animal husbandry. These additives can include, for example, vitamins, antibiotics, chemotherapeutics, bacteriostats, fungistats, coccidiostats and hormones.

The compound of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, using, e.g., conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The formulations for the method of this invention may include an antioxidant, such as BHT (butylated hydroxytoluene). The antioxidant is generally present in amounts of at 0.1- 5 percent (wt/vol). Some of the formulations require a solubilizer, such as oleic acid, to dissolve the active agent, particularly if spinosad is included. Common spreading agents used in these pour-on formulations include isopropyl myristate, isopropyl palmitate,

caprylic/capric acid esters of saturated C₁₂-C₁₈ fatty alcohols, oleic acid, oleyl ester, ethyl oleate, triglycerides, silicone oils and dipropylene glycol methyl ether. The pour-on formulations for the method of this invention are prepared according to known techniques. Where the pour-on is a solution, the parasiticide/insecticide is mixed with the carrier or
5 vehicle, using heat and stirring if required. Auxiliary or additional ingredients can be added to the mixture of active agent and carrier, or they can be mixed with the active agent prior to the addition of the carrier. Pour-on formulations in the form of emulsions or suspensions are similarly prepared using known techniques.

Other delivery systems for relatively hydrophobic pharmaceutical compounds may
10 be employed. Liposomes and emulsions are well-known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. In addition, organic solvents such as dimethylsulfoxide may be used, if needed.

The rate of application required for effective parasitic invertebrate pest control (e.g. "pesticidally effective amount") will depend on such factors as the species of parasitic
15 invertebrate pest to be controlled, the pest's life cycle, life stage, its size, location, time of year, host crop or animal, feeding behavior, mating behavior, ambient moisture, temperature, and the like. One skilled in the art can easily determine the pesticidally effective amount necessary for the desired level of parasitic invertebrate pest control.

In general for veterinary use, the compounds of the invention are administered in a
20 pesticidally effective amount to an animal, particularly a homeothermic animal, to be protected from parasitic invertebrate pests.

A pesticidally effective amount is the amount of active ingredient needed to achieve an observable effect diminishing the occurrence or activity of the target parasitic invertebrate pest. One skilled in the art will appreciate that the pesticidally effective dose
25 can vary for the various compounds and compositions useful for the method of the present invention, the desired pesticidal effect and duration, the target parasitic invertebrate pest species, the animal to be protected, the mode of application and the like, and the amount needed to achieve a particular result can be determined through simple experimentation.

For oral or parenteral administration to animals, a dose of the compositions of the
30 present invention administered at suitable intervals typically ranges from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 30 mg/kg of animal body weight.

Suitable intervals for the administration of the compositions of the present invention to animals range from about daily to about yearly. Of note are administration

intervals ranging from about weekly to about once every 6 months. Of particular note are monthly administration intervals (i.e. administering the compounds to the animal once every month).

5 Examples

The following Examples illustrate, but do not limit, the invention.

The following abbreviations were used in this section: DCE=1,2-dichloroethane, s = singlet; bs = broad singlet; d = doublet; dd = double doublet; dt = double triplet; t = triplet; tt = triple triplet; q = quartet; sept = septet; m = multiplet; Me = methyl; Et = ethyl; Pr = propyl; Bu = butyl; M.p. = melting point; RT = retention time, $[M+H]^+$ = molecular mass of the molecular cation, $[M-H]^-$ = molecular mass of the molecular anion, ee = enantiomeric excess.

The following LC-MS methods were used to characterize the compounds:

15 Method A

MS	ZQ Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, source temperature (°C) 100, desolvation temperature (°C) 250, cone gas flow (L/Hr) 50, desolvation gas flow (L/Hr) 400, mass range: 150 to 1000 Da.			
LC	HP 1100 HPLC from Agilent: solvent degasser, quaternary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Phenomenex Gemini C18, length (mm) 30, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 60, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.05% v/v formic acid in water and B = 0.04% v/v formic acid in acetonitrile / methanol (4:1).			
	Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
	0.0	95	5.0	1.7
	2.0	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	95	5.0	1.7

Method B

MS	ZMD Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, extractor (V) 3.00, source temperature (°C) 150, desolvation temperature (°C) 320, cone gas flow (L/Hr) 50, desolvation gas flow (L/Hr) 400, mass range: 150 to 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC from Waters: quaternary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Waters Atlantis dc18, length (mm) 20, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 40, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.1% v/v formic acid in water and B = 0.1% v/v formic acid in acetonitrile.			
	Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
	0.0	80	20	1.7

5.0	0.0	100	1.7
5.6	0.0	100	1.7
6.0	80	20	1.7

Method C

MS	ZQ Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, extractor (V) 3.00, source temperature (°C) 100, desolvation temperature (°C) 200, cone gas flow (L/Hr) 200, desolvation gas flow (L/Hr) 250, mass range: 150 to 800 Da.			
LC	1100er Series HPLC from Agilent: quaternary pump, heated column compartment and diode-array detector.			
	Column: Waters Atlantis dc18, length (mm) 20, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 40, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.1% v/v formic acid in water and B = 0.1% v/v formic acid in acetonitrile.			
	Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
	0.0	90	10	1.7
	5.5	0.0	100	1.7
	5.8	0.0	100	1.7
	5.9	90	10	1.7

Method D

MS	ZMD Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, extractor (V) 3.00, source temperature (°C) 150, desolvation temperature (°C) 320, cone gas flow (L/Hr) 50, desolvation gas flow (L/Hr) 400, mass range: 150 to 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC from Waters: quaternary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Waters Atlantis dc18, length (mm) 20, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 40, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.1% v/v formic acid in water and B = 0.1% v/v formic acid in acetonitrile.			
	Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
	0.0	80	20	1.7
	2.5	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	80	20	1.7

5

Method E

MS	ZQ Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, extractor (V) 3.00, source temperature (°C) 100, desolvation temperature (°C) 200, cone gas flow (L/Hr) 200, desolvation gas flow (L/Hr) 250, mass range: 150 to 800 Da.			
LC	1100er Series HPLC from Agilent: quaternary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Waters Atlantis dc18, length (mm) 20, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 40, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.1% v/v formic acid in water and B = 0.1% v/v formic acid in acetonitrile.			
	Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
	0.0	80	20	1.7

2.5	0.0	100	1.7
2.8	0.0	100	1.7
2.9	80	20	1.7

Method F

MS	ZQ Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: negative ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 45.00, source temperature (°C) 100, desolvation temperature (°C) 250, cone gas flow (L/Hr) 50, desolvation gas flow (L/Hr) 400, mass range: 150 to 1000 Da.																										
LC	HP 1100 HPLC from Agilent: solvent degasser, binary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Phenomenex Gemini C18, length (mm) 30, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 60, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.05% v/v formic acid in water and B = 0.04% v/v formic acid in acetonitrile / methanol (4:1). <table><tr><td>Time (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Flow (ml/min)</td></tr><tr><td>0.0</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.0</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.9</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr><tr><td>3.1</td><td>95</td><td>5</td><td>1.7</td></tr></table>			Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)	0.0	95	5.0	1.7	2.0	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	95	5.0	1.7	3.1	95	5	1.7
Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)																								
0.0	95	5.0	1.7																								
2.0	0.0	100	1.7																								
2.8	0.0	100	1.7																								
2.9	95	5.0	1.7																								
3.1	95	5	1.7																								

Method G

5

MS	ZQ Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: negative ionization, capillary (kV) 3.00, cone (V) 30.00, source temperature (°C) 100, desolvation temperature (°C) 250, cone gas flow (L/Hr) 50, desolvation gas flow (L/Hr) 400, mass range: 100 to 900 Da.		
LC	HP 1100 HPLC from Agilent: solvent degasser, quaternary pump (ZDQ), heated column compartment and diode-array detector. Column: Phenomenex Gemini C18, length (mm) 30, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 60, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.05% v/v formic acid in water and B = 0.04% v/v formic acid in acetonitrile / methanol (4:1).		
	Time (min)	A%	B%
	0.0	95	5.0
	2.0	0.0	100
	2.8	0.0	100
	2.9	95	5.0
	3.0	95	5
			Flow (ml/min)
			1.7
			1.7
			1.7
			1.7
			1.7

Method H

MS	ZMD Mass Spectrometer from Waters (single quadrupole mass spectrometer), ionization method: electrospray, polarity: positive ionization, capillary (kV) 3.80, cone (V) 30.00, extractor (V) 3.00, source temperature (°C) 150, desolvation temperature (°C) 350, cone gas flow (L/Hr) OFF, desolvation gas flow (L/Hr) 600, mass range: 100 to 900 Da.		
LC	HP 1100 HPLC from Agilent: solvent degasser, binary pump, heated column compartment and diode-array detector. Column: Phenomenex Gemini C18, length (mm) 30, internal diameter (mm) 3, particle size (µm) 3, temperature (°C) 60, DAD wavelength range (nm): 200 to 500, solvent gradient: A = 0.05% v/v formic acid in water and B = 0.04% v/v formic acid in acetonitrile / methanol (4:1).		

Time (min)	A%	B%	Flow (ml/min)
0.0	95	5.0	1.7
2.0	0.0	100	1.7
2.8	0.0	100	1.7
2.9	95	5.0	1.7
3.0	95	5	1.7

The following Chiral HPLC method was used to characterize the compounds:

Method I

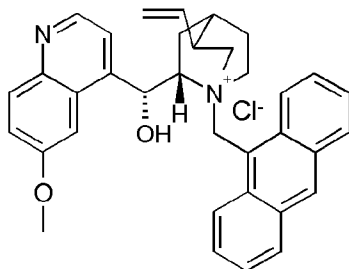
CHIRAL HPLC	Alliance 2695 HPLC from Waters: solvent degasser, binary pump, heated column compartment and diode-array detector Column: Chiralpak IC, length (mm) 250, internal diameter (mm) 4.6, particle size (μ) 5, wavelength (nm): 220 nm, temperature ($^{\circ}$ C) 30, solvent: Isocratic isopropyl alcohol: heptane 20:80, injection volume 25 μ L, flow (ml/min) 1.
-------------	--

5

Method J

CHIRAL HPLC	Alliance 2695 HPLC from Waters: solvent degasser, binary pump, heated column compartment and diode-array detector Column: Chiralpak IC, length (mm) 250, internal diameter (mm) 4.6, particle size (μ) 5, wavelength (nm): 220 nm, temperature ($^{\circ}$ C) 30, solvent: Isocratic isopropyl alcohol: heptane: diethylamine 30:70:0.1, injection volume 25 μ L, flow (ml/min) 1.
-------------	--

Example 1A: Catalyst preparation: Anthracenyl-methyl quininium chloride



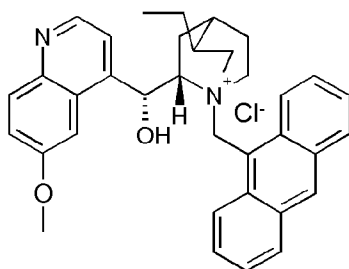
10

A solution of 9-chloromethyl-anthracene (0.91 g) and quinine (1 g) in toluene (7 ml) was heated at 90° C for 18 hours. The reaction mixture was filtered, washed with n-heptane.

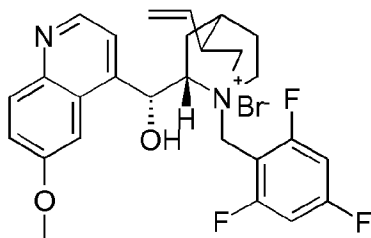
The solid was recrystallised from chloroform and n-heptane to afford the title product (1.69 g) as a yellow solid. M.p. $150-152^{\circ}$ C (decomposed). LCMS (method H) 1.31 min, M^{+} 515;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.15 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

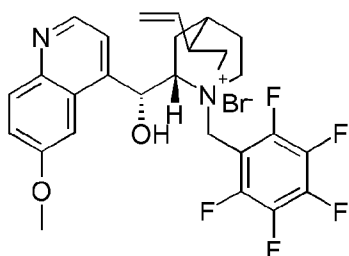
15

Example 1B: Catalyst preparation: Anthracenyl-methyl dihydroquininium chloride

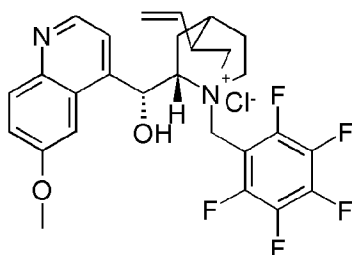
A solution of 9-chloromethylantracene (0.45 g) and hydroquinine (0.5 g) in toluene (9
5 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and
then filtrated to afford the title product as a yellow solid (0.60 g). ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃) 9.33 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.95-8.01
(m, 3H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.37-7.41
(m, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.97 (s, 3H),
10 2.90-2.99 (m, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.29-2.39 (m, 2H), 1.87 (bs, 1H), 1.33-1.50 (m, 3H), 1.10-
1.19 (m, 2H), 0.55 (t, 3H).

Example 2: Catalyst preparation: 2,4,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide

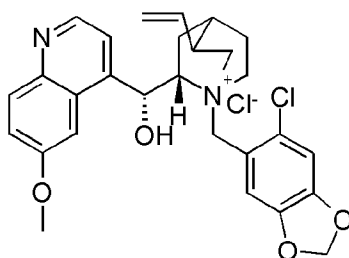
15 A solution of 1-bromomethyl-2,4,6-pentafluorobenzene (0.45 g) and quinine (0.5 g) in
toluene (9 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl
ether and then filtrate to afford the title product as a white solid (0.80 g). LCMS (method
H) 1.02 min, M⁺ 469; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.82 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.78 (d,
1H), 7.54 (q, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.77 (m, 1H),
20 5.42 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (m,
2H), 2.71 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.42 (m, 1H).

Example 3: Catalyst preparation: 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide

A solution of 1-bromomethyl-2,3,4,5,6-pentafluorobenzene (0.52 g) and quinine (0.5 g) in toluene (9 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and then filtrate to afford the title product as a white solid (0.90g). M.p. 162-165°C (decomposed). LCMS (method G) 1.08 min, M^+ 505; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.04(d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.41 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -132.67 (s, 1F), -146.60(s, 2F), -158.28(s, 2F).

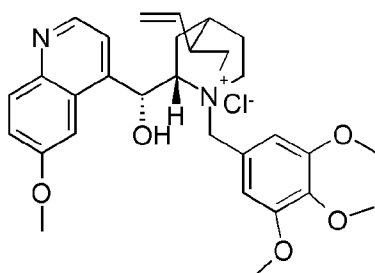
Example 4: Catalyst preparation: 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium chloride

A solution of 1-chloromethyl-2,3,4,5,6-pentafluorobenzene (0.42 g) and quinine (0.50 g) in toluene (9 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and then filtrate to afford the title product as a pale yellow solid (0.3g). LCMS (method G) 1.10 min, M^+ 505; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21(d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.00(m, 2H), 4.88 (d, 1H), 3.98 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -132.67 (s, 1F), -146.60(s, 2F), -158.28(s, 2F).

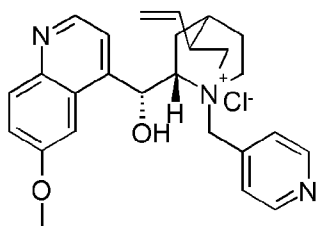
Example 5: Catalyst preparation: 6-chloropiperonyl quininium chloride

A solution of 6-chloropiperonyl chloride (0.41 g) and quinine (0.50 g) in toluene (9 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and then
 5 filtrate to afford the title product as a pale yellow solid (0.75 g). LCMS (method H) 1.12 min, M^+ 494; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.83 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.48 (m, 1H).

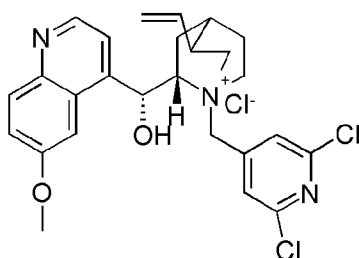
10

Example 6: Catalyst preparation: 3,4,5-trimethoxybenzyl quininium chloride

A solution of 3,4,5-trimethoxybenzyl chloride (0.42 g) and quinine (0.50 g) in toluene (9 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and
 15 then filtrate to afford the title product as a white solid (0.848g). LCMS (method G) 1.06 min, M^+ 505; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.70 (t, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.58 (t, 1H).

Example 7: Catalyst preparation: 4-methylpyridine quininium chloride

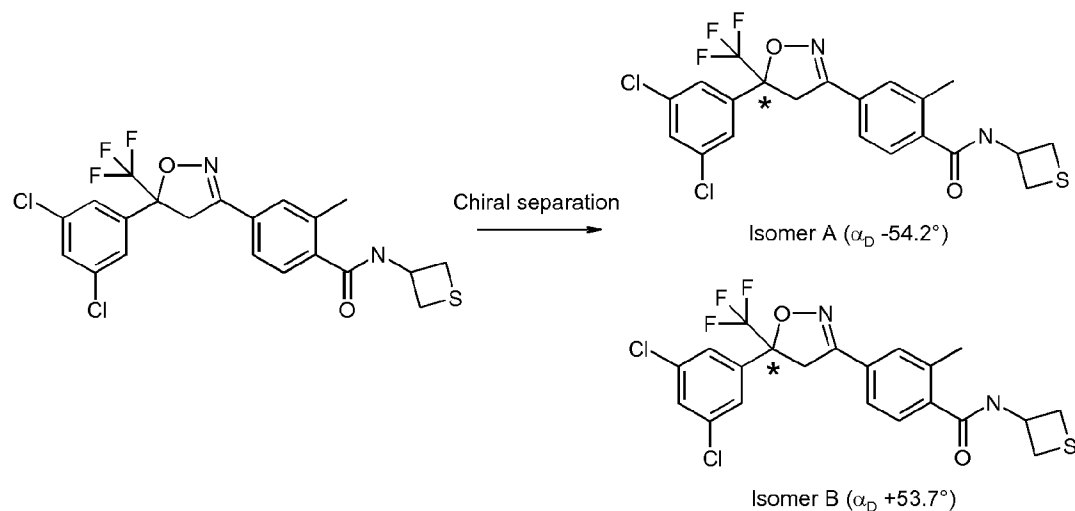
A solution of 4-chloromethyl-pyridine hydrochloride (0.41 g) and potassium bicarbonate (0.22 g) in toluene (9 ml) was stirred for 1 hour. Then quinine (0.50 g) was added to the suspension and the reaction mixture was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in a mixture of water and diethyl ether, then filtrate, dried *in vacuo* at 35°C to afford the title product as a red solid (0.30 g). LCMS (method G) 0.76 min, M^+ 516; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.71 (d, 1H), 8.65 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (m, 1H).

Example 8: Catalyst preparation: 2,6-dichloro-4-methyl-pyridine quininium chloride

A solution of 2,6-dichloro-4-chloromethyl-pyridine (0.14 g) and quinine (0.18 g) in toluene (3 ml) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was poured in diethyl ether and then filtrate to afford the title product as a white solid (0.10 g). LCMS (method G) 1.07 min, M^+ 485; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.81 (d, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

Example 9: Chiral separation

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



5

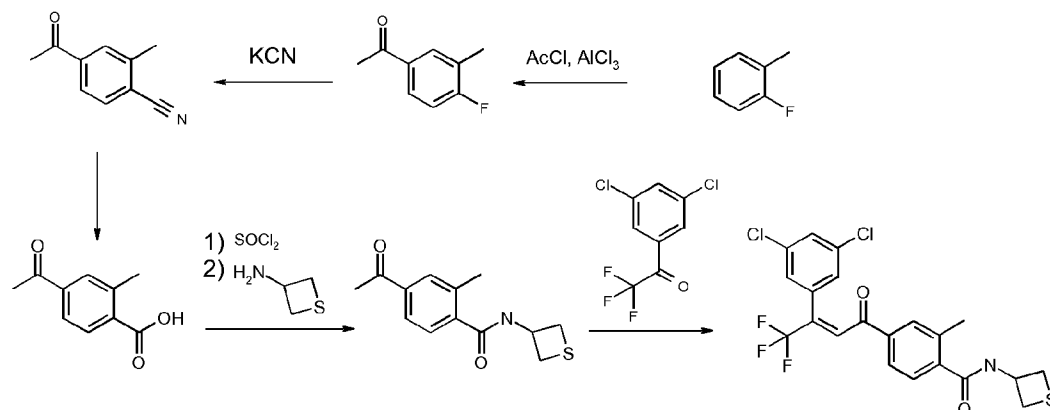
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (0.97 g; prepared as described in WO09080250) was separated through chiral phase preparative HPLC (Column: CHIRALPAK® IC 5 μ m; Mobile Phase: 90/10 Carbon Dioxide/Ethanol; Flow Rate: 120 ml/min; Detection: 230 nm; Temperature: 25°C; Outlet Pressure: 150 bars) to afford 0.38 g of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide ISOMER A (α_D -54.2°), and 0.35 g 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide ISOMER B (α_D +53.7°).

Similarly 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (1.98 g; prepared as described in WO09080250) was resolved to afford 0.81 g of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide ISOMER A (α_D -46.2°) and 0.83 g of ISOMER B (α_D +48.4°). Similarly 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide (0.94 g ; prepared as described in WO09080250) was resolved to afford 0.44 g of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide ISOMER A (α_D -50.2°); and 0.45g of ISOMER B (α_D +51.1°).

20

Example 10: Intermediate preparation

4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



5 Step A: 1-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-ethanone

To a solution of 2-fluorotoluene (10.0 g, 90.8 mmol) and acetyl chloride (6.64 ml, 93.4 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 ml) was added portion-wise AlCl₃ (15.3 g, 115 mmol) (caution: vigorous exothermic reaction). The reaction was stirred at room temperature for 24 h. To complete the reaction, the mixture was heated to reflux for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na₂CO₃, diluted with Et₂O and filtered through a pad of Celite®. The organic phase was then separated, washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (SiO₂, Heptane: Ethylacetate 97:3 to 90:10) gave the title product as a pale brown oil (13.6 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (d, 3H).

20 Step B: 1-(4-Cyano-3-methyl-phenyl)-ethanone

1-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-ethanone (2.02 g, 13.3 mmol) was dissolved in DMSO (4.5 ml) and then NaCN (0.81g, 16.6 mmol) was added. The resulting mixture was heated for 12h at 120 °C. The cooled reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂ and washed with water. The water phase was back-extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organics were washed with H₂O (3x), saturated aqueous NaCl (1x), dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to afford an orange oil (2.1 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

Step C: 4-Acetyl-2-methyl-benzoic acid

A pale yellow solution of 1-(4-Cyano-3-methyl-phenyl)-ethanone (4.54 g, 28.5 mmol) in AcOH (23 ml), H₂O (23 ml) and concentrated H₂SO₄ (23 ml) was refluxed for 5 h and stirred at room temperature overnight. The resulting orange slurry was adjusted to pH≈10 with 175ml NaOH 30%. The resulting orange solution was washed with AcOEt (2x250mL). The aqueous layer was acidified with concentrated HCl (100 ml) to pH=1 and then extracted with AcOEt (2x 200 ml). The organic phase was washed with H₂O (1x200mL), dried over Na₂SO₄, filtrated and evaporated under reduced pressure to give an orange solid (4.94g). The orange solid was dissolved in CH₂Cl₂ (150 ml) and water (100 ml) followed by 30% NaOH (50 ml) were successively added. The water phase was washed with CH₂Cl₂ (2x50mL). To the aqueous phase HCl conc. (90 ml) was added. The resulting precipitate was then filtered off and washed with water. The residue was then dissolved in CH₂Cl₂. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to give a pale orange solid (3.3 g). LCMS (method F) RT = 1.21min, [M+H⁺]= 179; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.2 (bs, 1H), 7.82-7.91 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Step D: 4-Acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide

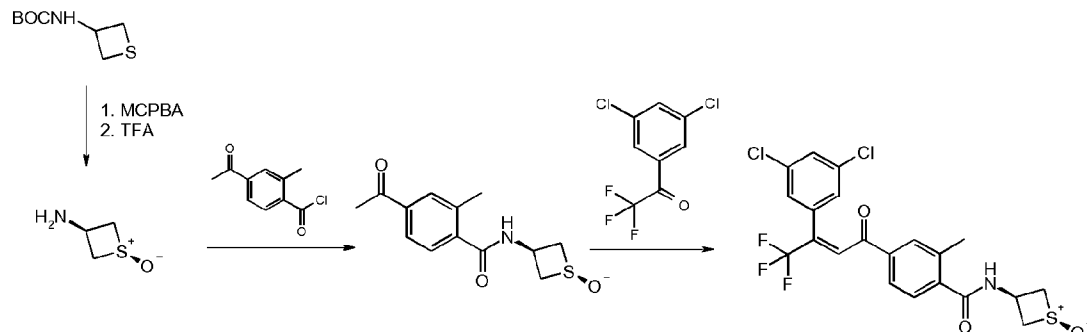
4-Acetyl-2-methyl-benzoic acid (70 g, 39.3 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (700 ml) and oxalyl chloride (109 g, 86 mmol) DMF (1 mL) were successively added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then concentrated in vacuo to afford a brown oil (82 g). The acid chloride was redissolved in CH₂Cl₂ (500 ml) and cooled to 0 °C. A solution of hydro thietane-3-yl amine trifluoroacetate (prepared as described in WO09080250, 92 g, 34 mmol) and Et₃N (200 g, 200 mmol) in CH₂Cl₂ (400mL) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. NaOH 10% was added. The mixture was washed successively with water and with 2N HCl (300 ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo to afford brown oil (132 g). Purification by silica gel chromatography (CH₂Cl₂: Ethyl acetate 2:1) afforded the title compound as a yellow solid (34 g). LCMS (method F) RT = 1.21min, [M+H⁺]= 250. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.21 (bs, 1H), 5.43 (q, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

Step E: 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide

- 4-Acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (0.25 g, 1 mmol), 3,5 dichloro 2,2,2 trifluoroacetophenone (0.24 g, 1 mmol) potassium carbonate (138 mg, 1 mmol) and triethylamine (10 mg, 0.1 mmol) were dissolved in 1,2 dichloroethane (2.5 ml). The resulting mixture was refluxed for 3h. The reaction mixture was cooled to room temperature and saturated aqueous NH_4Cl was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x50 ml). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to afford a brown solid (0.51 g). Purification by silica gel chromatography (Heptane: Ethyl acetate 2:1) afforded the title compound as a yellow solid (0.33 g). LCMS (method F) RT = 2.09 min, $[\text{M}+\text{H}^+]= 474, 476, 477$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.65-7.67 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 5.42 (q, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.46 (s, 3H).

Example 11: Intermediate preparation

4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



Step A: cis-1-oxide-thietan-3-ylamine

- Thietan-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester (prepared as described in WO09080250, 5.0 g, 26.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (400 ml), followed by the addition of NaHCO_3 as a solution in water (150 ml). The reaction mixture was cooled to 0°C and under strong stirring, 3-chloroperbenzoic acid (6.5 g, 264.4 mmol) was added dropwise as a solution in dichloromethane (100 ml) within 30 minutes. The reaction mixture temperature did not go over 4°C during the addition. Dichloromethane (50 ml) was added for washing, and the reaction mixture was stirred at around $2-3^\circ\text{C}$ during 2 hours. Immiscible phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x). The combined organic phases were collected, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give a white solid (5.3 g). This crude product was

purified by silica gel chromatography (ethyl acetate / heptane / methanol 75:25:0 - 100:0:0 - 80:0:20) and first afforded *cis*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (2.09 g), then a mixture of both *cis*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester and *trans*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (1.15 g), and finally 1,1-dioxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (0.92 g).

To a solution of *cis*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (10 g, 5.3 mmol) at 0 °C was added trifluoroacetic acid (6.5 g, 5.7 mmol). The resulting mixture was stirred at 0 °C overnight and was then concentrated in vacuo to afford the title salt as a yellow oil (12.1 g), which was used without further purification in the next step. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.1 (bs, 1H), 8.73 (bs, 2H), 4.50-4.57 (m, 2H), 4.35-4.43 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H).

Step B: 4-Acetyl-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide

To a solution of *cis*-1-oxide-thietan-3-ylamine (2.2 g, 10 mmol) and 4-Acetyl-2-methylbenzoic acid chloride (2 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (21 ml) was added triethylamine (5.05 g, 50 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x50mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous Na₂CO₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to afford the title compound as an amber solid (2.2 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.17-4.32 (m, 2H), 3.29 (dt, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

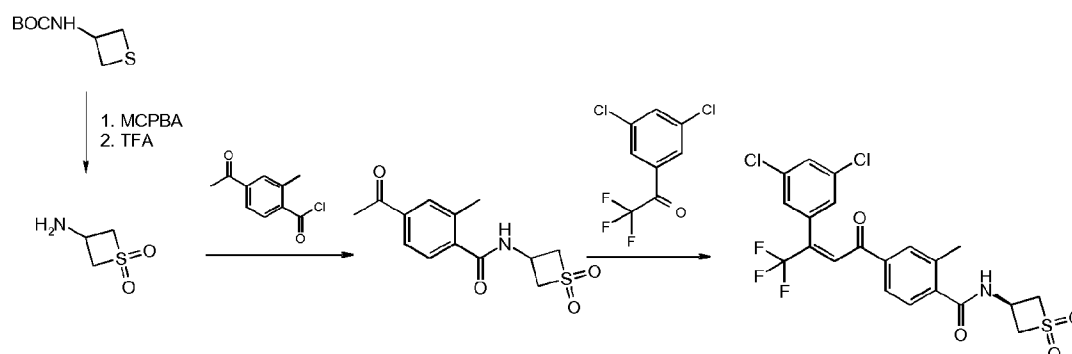
Step C: 4-[*(E)*-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide

4-Acetyl-2-methyl-N-(*cis*-1-dioxide-thietan-3-yl)-benzamide (1.0 g, 3.7 mmol), (3,5-dichloro 2,2,2 trifluoroacetophenone (0.9 g, 3.7 mmol) potassium carbonate (0.52 g, 3.7 mmol) and triethylamine (40 mg, 0.37 mmol) were dissolved in 1,2 dichloroethane (11 ml). The resulting mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and was diluted with warm (40 °C) ethyl acetate, water was added, and the separated aqueous layer was extracted with warm EtOAc, the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to afford an off white solid (1.8 g). LCMS (method F) RT = 1.89 min, [M+H⁺]= 490, 492. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.66-7.68 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 2H), 3.25 (dt, 2H), 2.46 (s, 3H).

Example 12: Intermediate preparation

- 5 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(1,1-dioxide-thietan-3-yl)-benzamide



Step A: 1,1-dioxide-thietan-3-ylamine

- Thietan-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester (prepared as described in WO09080250, 5.0 g, 26.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (400 ml), followed by the addition of NaHCO₃ as a solution in water (150 ml). The reaction mixture was cooled to 0°C and under a strong stirring, 3-chloroperbenzoic acid (6.5 g, 264.4 mmol) was added dropwise as a solution in dichloromethane (100 ml) within 30 minutes. The reaction mixture temperature did not go over 4°C during the addition. Dichloromethane (50 ml) was added for washing, and the reaction mixture was stirred at around 2-3 °C during 2 hours. Immiscible phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x). The combined organic phases were collected, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to give a white solid (5.3 g). This crude product was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate / heptane / methanol 75:25:0 - 100:0:0 - 80:0:20) and first afforded *cis*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (2.09 g), then a mixture of both *cis*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester and *trans*-1-oxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (1.15 g), and finally 1,1-dioxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (0.92 g).
- To a solution of 1,1-dioxide-thietan-3-yl carbamic acid tert-butyl ester (1.0 g, 4.5 mmol) was added trifluoroacetic acid (1 ml, 12.9 mmol). The resulting mixture was stirred for 2h at room temperature. Another injection of trifluoroacetic acid (3 ml) was performed after 2h followed by a last addition of trifluoroacetic acid (5 ml) after 5h. Solvents were then

removed in vacuo. The resulting gum was washed with Et₂O (3x) and the resulting solid was dried in vacuo to afford the title compound as a white powder (0.92 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.31 (bs, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.70-3.81 (bs, 1H), 3.27 (t, 2H).

5 Step B: 4-Acetyl-2-methyl-N-(1,1-dioxide-thietan-3-yl)-benzamide

To a solution of 4-acetyl-2-methyl benzoylchloride (4.6 g, 23 mmol) and Et₃N (2.53 g, 25mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) cooled to 0 °C was added hydro thietane-3-yl amine1,1-dioxide trifluoroacetate (5.0 g, 21 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was washed successively with water and extracted with
10 CH₂Cl₂ (2x100 ml). The combined organic phases were washed with 2N HCl. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo to afford yellow oil (5.9 g). LCMS (method F) RT = 1.05 min, [M+H⁺]=282. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

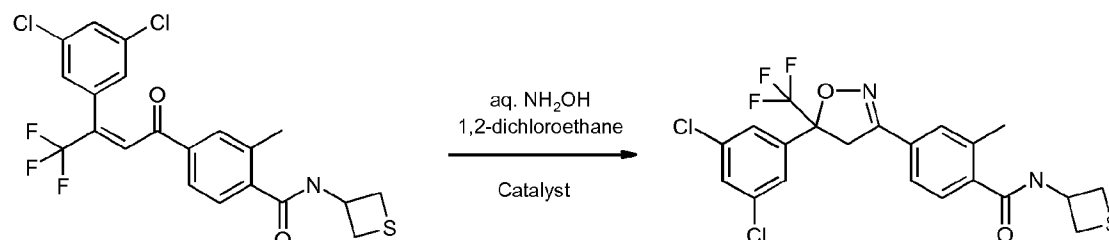
15

Step C: 4-[E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(1,1-dioxide-thietan-3-yl)-benzamide

4-Acetyl-2-methyl-N-(1,1-dioxide-thietan-3-yl)-benzamide (0.28 g, 1 mmol), (3,5 dichloro 2,2,2 trifluoroacetophenone (0.24 g, 1 mmol) potassium carbonate (138 mg, 1 mmol) and
20 triethylamine (10 mg, 0.1 mmol) were dissolved in 1,2 dichloroethane (2.5 ml). The resulting mixture was refluxed for 3h. The reaction mixture was cooled to room temperature and saturated aqueous NH₄Cl was added. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 ml). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to afford a brown solid (0.52 g). Purification by silica gel
25 chromatography (heptane: Ethyl acetate 2:1) afforded the title compound as a yellow solid (0.33 g). The solid was suspended in heptane (10 ml) and stirred for 1h at 40 °C. It was then cooled to 0 °C, filtered, washed with 1 ml cold TBME. After being dried under vacuum the title compound was obtained as a white solid (0.50 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.69 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.35
30 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

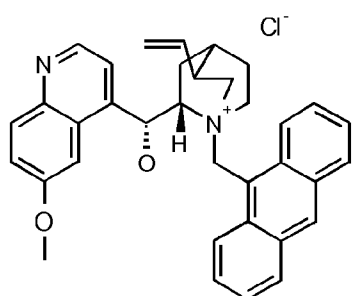
Example 13:

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



5

Catalyst:

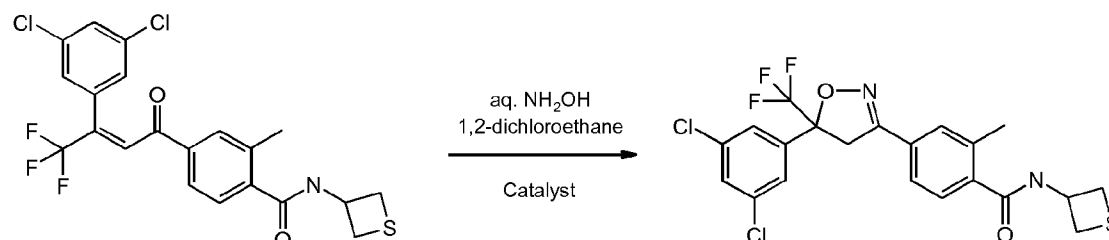


A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 37 mg) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and anthracenylmethyl quininium chloride (20 mg) (catalyst preparation Example 1) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice-acetone bath. The mixture was stirred rapidly at ca -25 °C for 5 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 5%) to give the title compound (90 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.60 minutes) as the major product (40%ee).

20

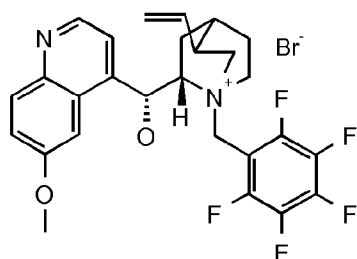
Example 14

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



5

Catalyst:

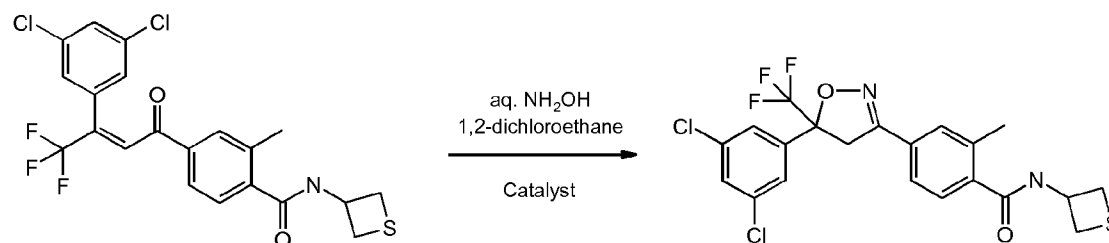


- A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 37 mg) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide (20 mg) (catalyst preparation Example 3) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled by a cryostat in an acetone bath. The mixture was stirred rapidly at ca -15 °C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (100 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 1H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (Chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (63%ee).

20

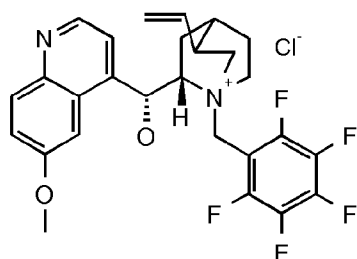
Example 15

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



5

Catalyst:

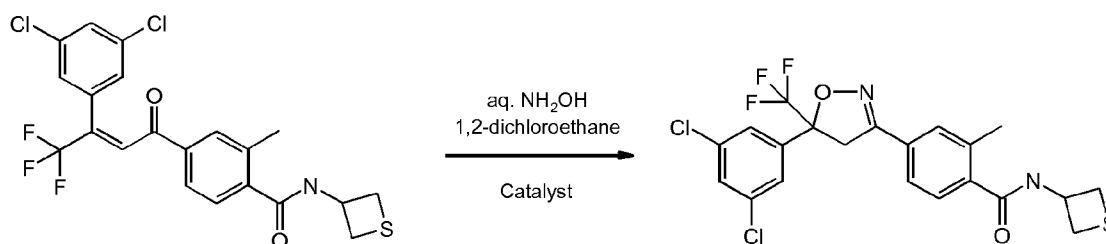


A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium chloride (21 mg) (catalyst preparation Example 4) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (75 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (75% ee).

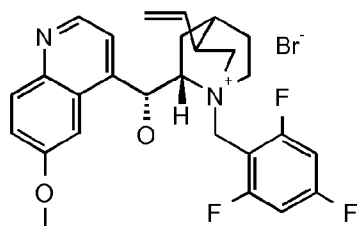
Example 16

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide

25



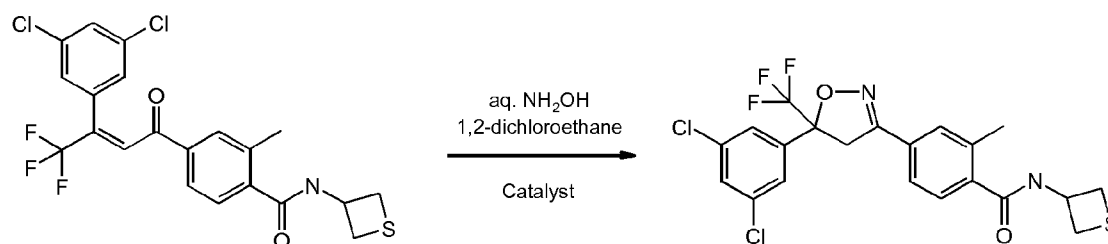
Catalyst:



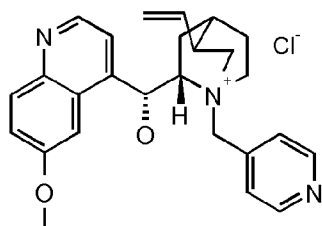
- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 2,4,6-trifluorophenyl-methyl quininium bromide (19 mg) (catalyst preparation Example 2) in
- 10 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled by a cryostat in an acetone bath. The mixture was stirred rapidly at ca -15°C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (100 mg) as a white solid.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl_3) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.40 min) as the major
- 20 product (49%ee).

Example 17

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



Catalyst:

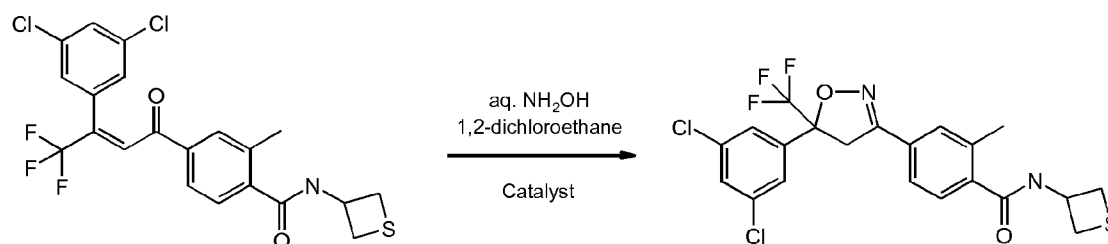


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 4-pyridine-methyl-quininium chloride (15 mg) (catalyst preparation Example 7) in 1,2-dichloroethane
- 10 (1.5 mL) cooled by a cryostat in an acetone bath. The mixture was stirred rapidly at ca - 15°C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (54 mg) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (51% ee).

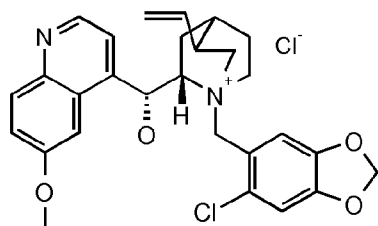
20

Example 18

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



Catalyst:

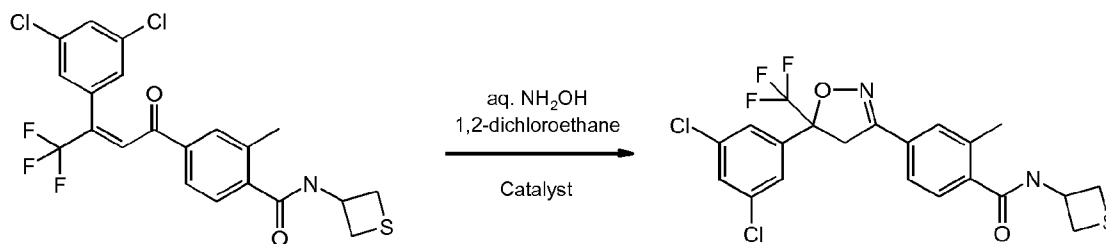


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 6-piperonyl quininium chloride (18 mg) (catalyst preparation Example 5) in 1,2-dichloroethane (1.5
- 10 ml) cooled by a cryostat in an acetone bath. The mixture was stirred rapidly at ca -15°C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (100 mg) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (m, 4H), 7.42
- 15 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (51%ee).

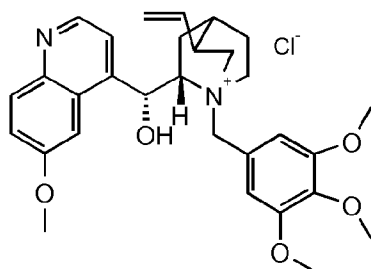
20

Example 19

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



Catalyst:

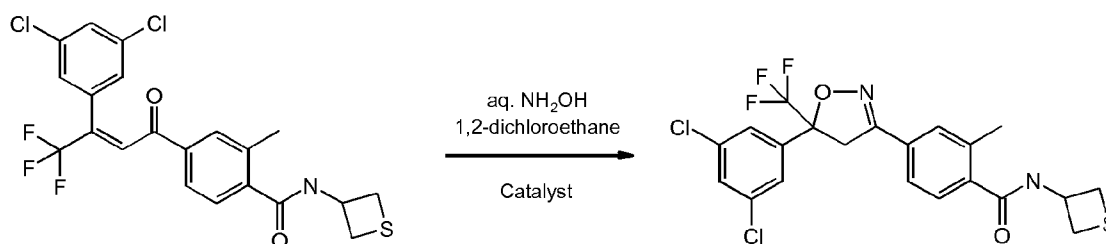


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 mL) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 3,4,5-trimethoxyphenyl-methyl quininium chloride (22 mg) (catalyst preparation Example 6) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (67 mg) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (77% ee).

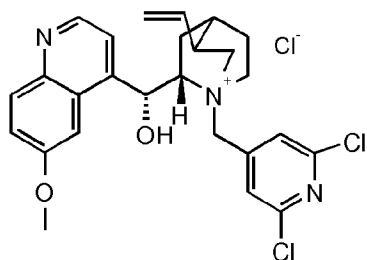
20

Example 20

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide



Catalyst:

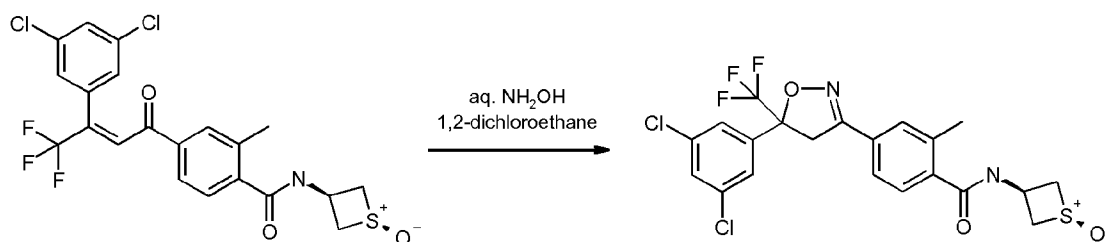


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg) and 2,6-dichloropyridine-methyl quininium chloride (21 mg) (catalyst preparation Example 8) in
- 10 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound (70 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.18 (d, 10H), 5.41 (q, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.39 (t, 1H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -79.51 (s, 3F). The product was analysed by chiral HPLC (method I) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 8.80 min) as the major product (66%ee).

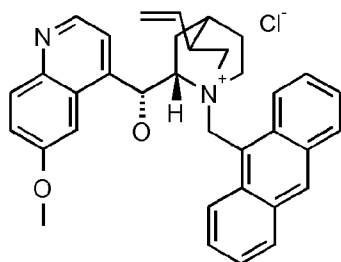
20

Example 21

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



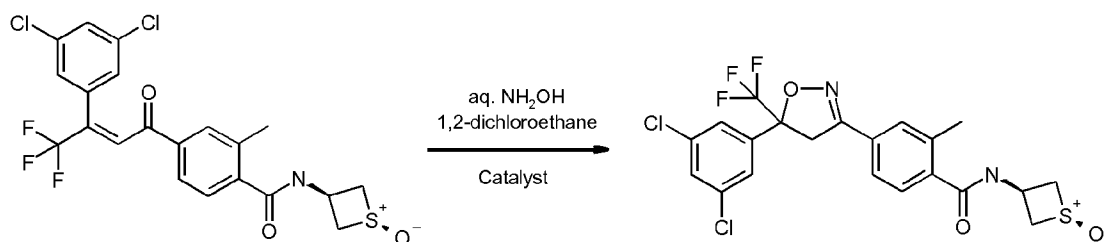
Catalyst:



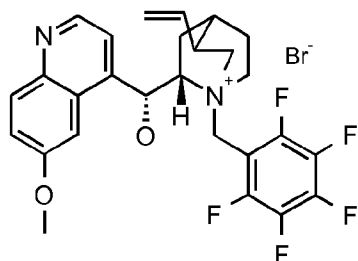
A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 37 mg) at 5 °C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5 °C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and anthracenyl-methyl quininium chloride (24 mg) (catalyst preparation Example 1) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (90 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.6 min) as the major product (37%ee).

20 Example 22

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



Catalyst:

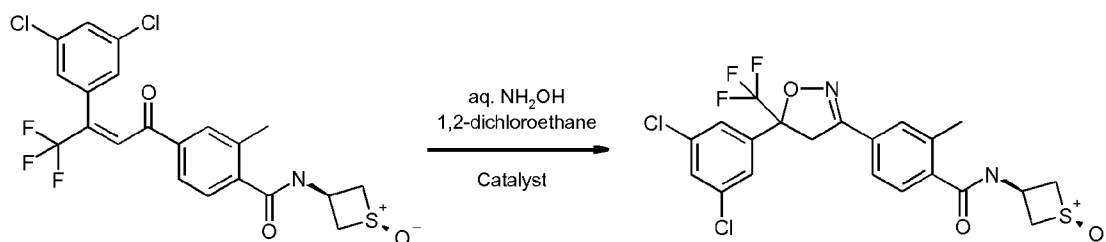


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 37 mg) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide (24 mg) (catalyst
- 10 preparation Example 3) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (34 mg) as a white solid. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.1 min) as the major product (87%ee).

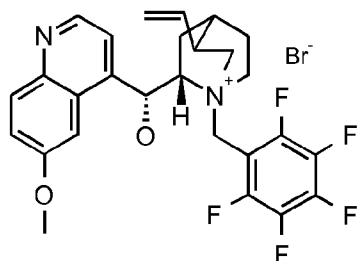
20

Example 23

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



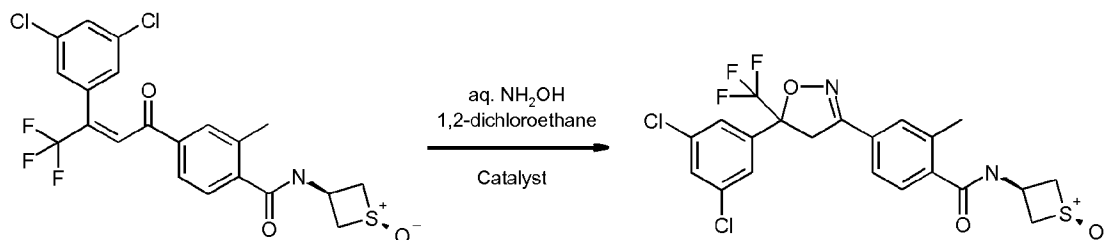
Catalyst:



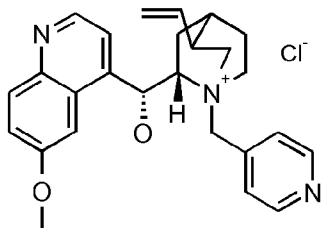
- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.45 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 67 mg) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (500 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide (120 mg) (catalyst
- 10 preparation Example 3) in 1,2-dichloroethane (7 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0 °C for 2 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (450 mg) as a white solid.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.0 minutes) as the major product (90%ee).
- 20 Optical rotation was measured on a 3.1 mg sample dissolved in 1ml ethanol using a 1 dm path length. [α_D] +58.7°.

Example 24

- 4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(*cis*-
- 25 1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



Catalyst:

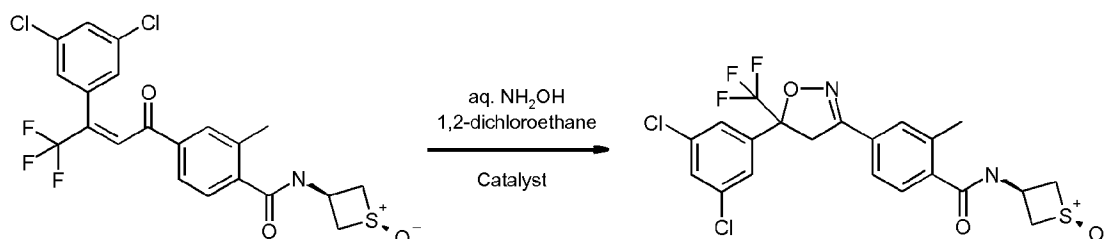


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.25 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.075 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 4-pyridine-methyl-quininium chloride (15 mg) (catalyst preparation Example
- 10 7) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (100 mg) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m,
- 15 5H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.14 min) as the major product (59%ee).

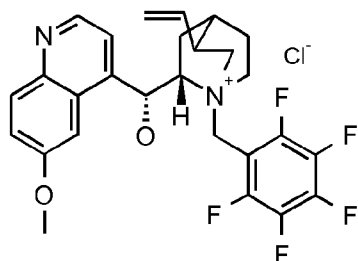
20

Example 25

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



Catalyst:

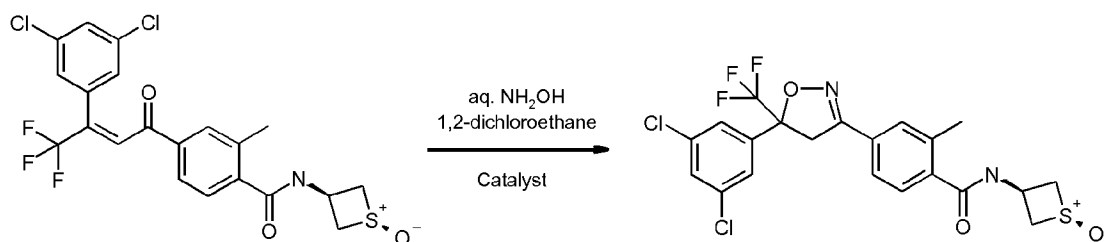


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.09 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.026 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium chloride (21 mg) (catalyst
- 10 preparation Example 4) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 3 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (85 mg) as a white solid. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.05 min) as the major product (73%ee).

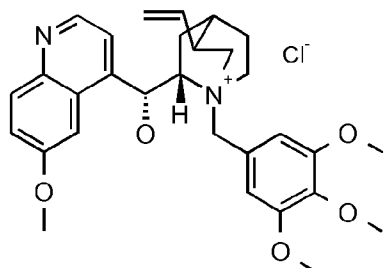
20

Example 26

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide



Catalyst:

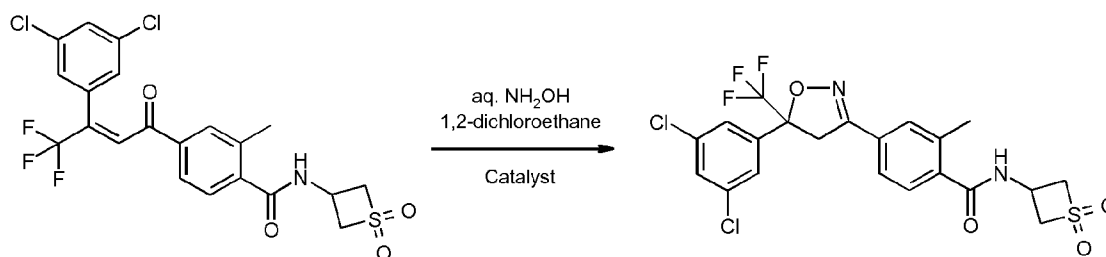


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.09 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.026 mL) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 3,4,5 -trimethoxyphenyl-methyl quininium chloride (22 mg) (catalyst
- 10 preparation Example 6) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 3 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate / ethanol 5%) to give the title compound (90 mg) as a white solid. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 17.36 min) as the major product (70%ee).

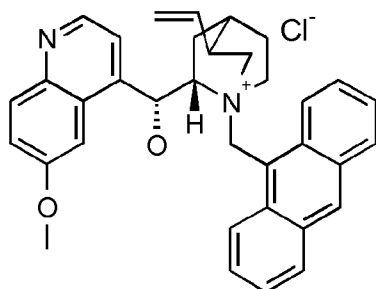
20

Example 27

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide



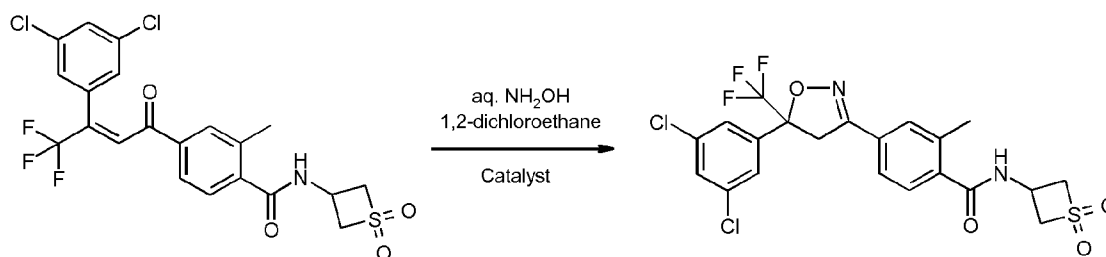
Catalyst:



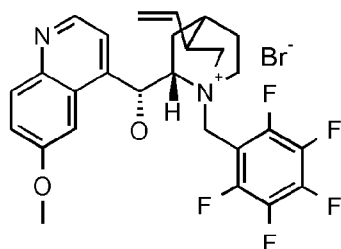
- 5 Sodium hydroxide (35 mg, 0.88 mmol) was dissolved in water (0.20 ml), the mixture was cooled to 0 °C in an ice bath and a solution of hydroxyl amine (50% in water, 0.49 ml) was added dropwise. The mixture was stirred for 5-10 min, then added dropwise to a stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide (0.202g, 0.40 mmol) and anthracenyl-methyl quininium chloride (66 mg) (catalyst preparation Example 1) in 1,2-dichloroethane (4 ml) at -15°C, the mixture was stirred overnight. LC shows consumption of starting material and formation of product. The mixture was diluted with dichloromethane and quenched with dilute hydrochloric acid (2M, 1mL). The mixture was passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo*, the residue was purified by
- 15 chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane / ethyl acetate 50%) to give the title compound (208 mg) as a colourless solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.79 (br. d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.71 (d, 1H), 2.44 (s, 3H). The product was analysed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the
- 20 product contained ISOMER B (retention time 21.5 minutes) as the major product (32.5 %ee).

Example 28

- 4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide
- 25



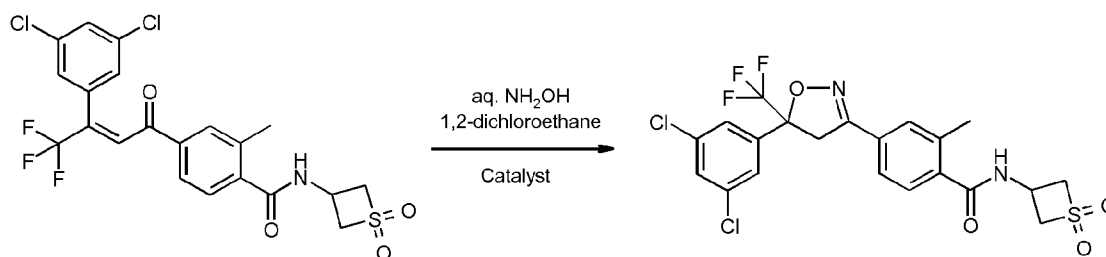
Catalyst:



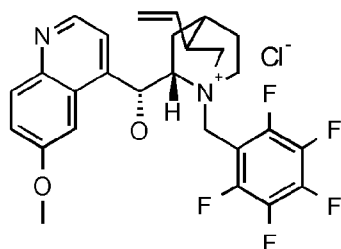
- 5 A solution of hydroxylamine (50% in water, 0.024 ml) was added to a pre-cooled (ice-water bath) solution of sodium hydroxide (5M, 0.088 ml), the mixture was stirred for one minute then added to a pre-cooled (ice-water bath) solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium bromide (catalyst preparation Example 3) in
- 10 1,2-dichloroethane (2 ml). The mixture was stirred for 3 hr at 0-5 °C. A small sample was taken and ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) shows formation of product and consumption of starting material. The mixture was diluted with dichloromethane and quenched with dilute hydrochloric acid (2M, 1 ml). The mixture was passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in cyclohexane, filtered and
- 15 concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane / ethyl acetate 15-50%) to give the title compound (55 mg) as an off white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.75 (br. d, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.70 (d, 1H), 2.47 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) 79.52 (s, 3F) :The product was analysed by chiral HPLC (method J) and compared to
- 20 reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 21.6 minutes) as the major product (67 % ee).

Example 29

- 25 4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide



Catalyst:

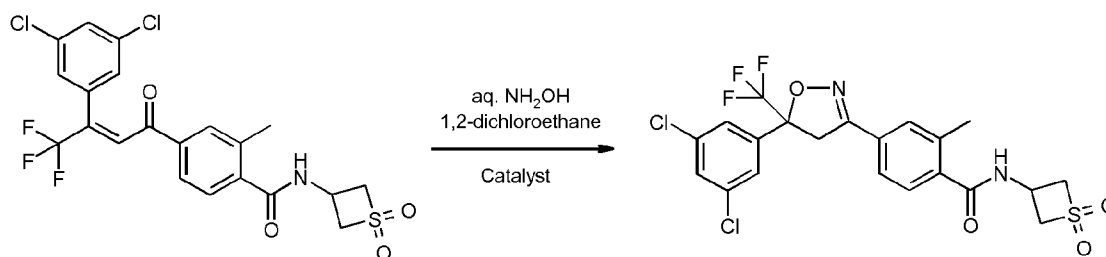


- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.09 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.026 ml) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl-methyl quininium chloride (21 mg) (catalyst
- 10 preparation Example 4) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 3 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: *n*-heptane / ethyl acetate 40%) to give the title compound (58 mg) as a white solid.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.75 (br. d, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.70 (d, 1H), 2.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 21.45 min) as the major product (65%ee).

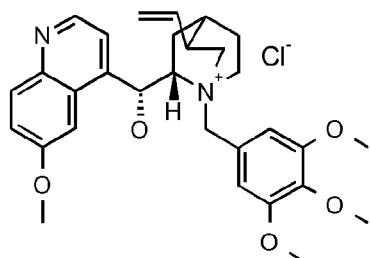
20

Example 30

4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide



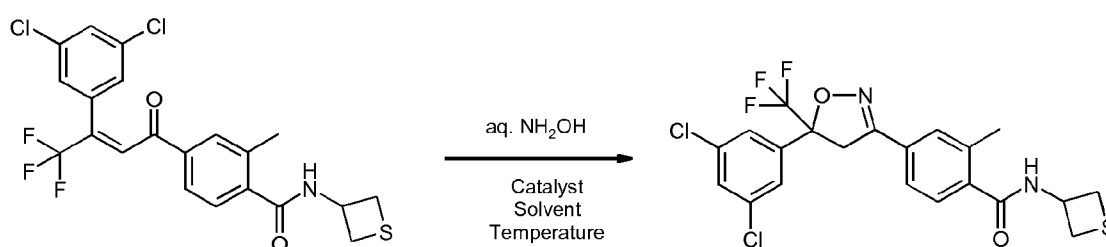
Catalyst:



- 5 A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.09 mL) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.026 mL) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of 1, 4-[(E)-3-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-enoyl]-2-methyl-N-(*cis*-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide (100 mg) and 3,4,5 -trimethoxyphenyl-methyl quininium chloride (catalyst preparation
- 10 Example 6) (22 mg) in 1,2-dichloroethane (1.5 mL) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 3 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolute phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: *n*-heptane / ethyl acetate 40%) to give the title compound (62 mg) as a white solid.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 79.52 (s, 3F). The product was analyzed by chiral HPLC (method J) and compared to reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B (retention time 21.67 min) as the major product (68%ee).

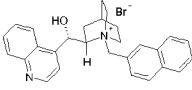
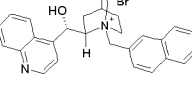
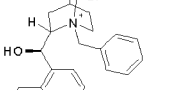
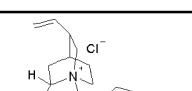
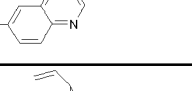
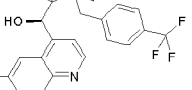
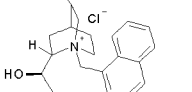
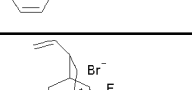
20

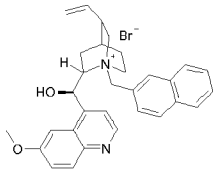
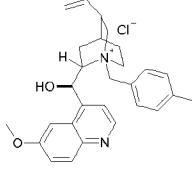
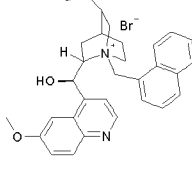
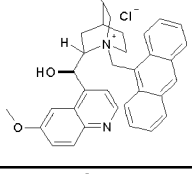
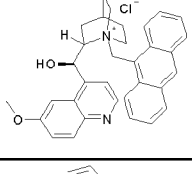
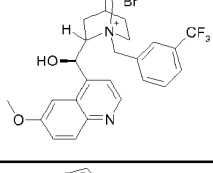
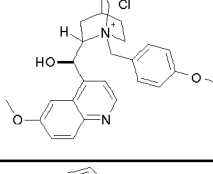
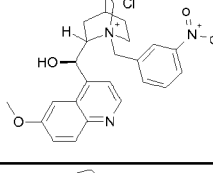
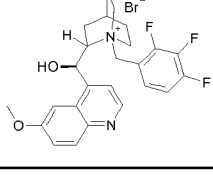
Example 31

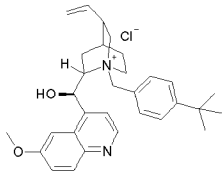
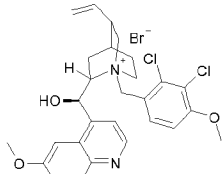
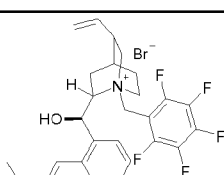
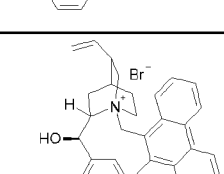
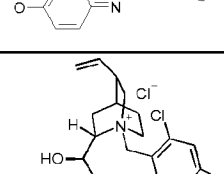
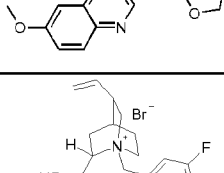
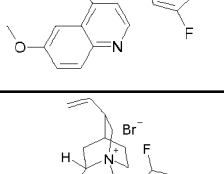
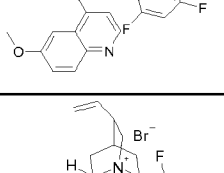


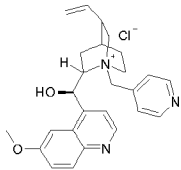
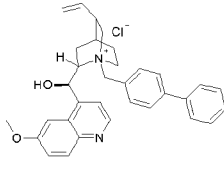
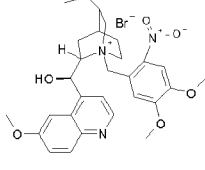
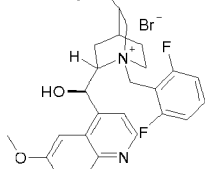
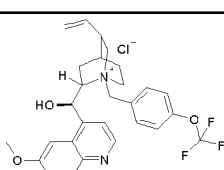
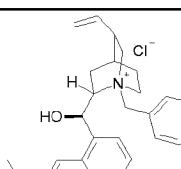
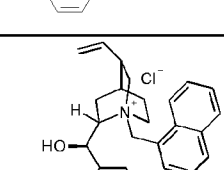
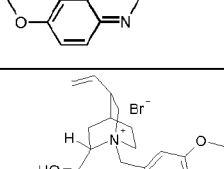
Following the general procedure described in Example 13, different catalysts, solvents and reaction conditions were screened for the preparation of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(thietan-3-yl)-benzamide. The following results were obtained:

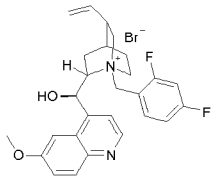
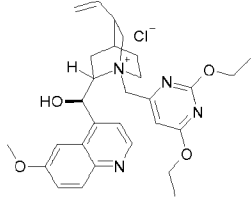
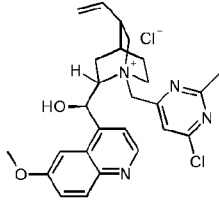
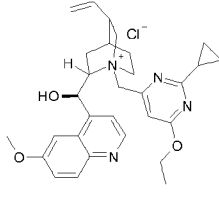
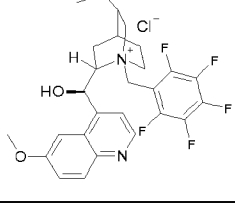
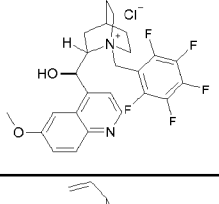
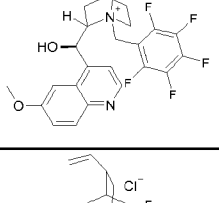
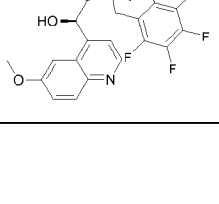
5

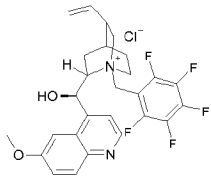
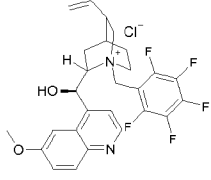
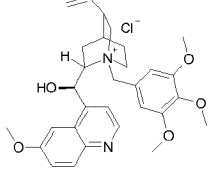
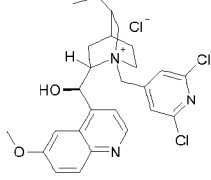
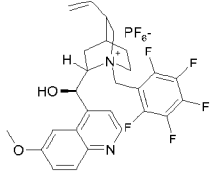
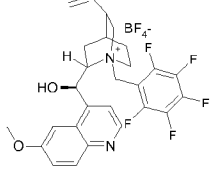
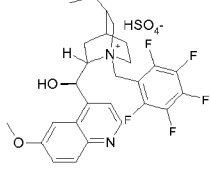
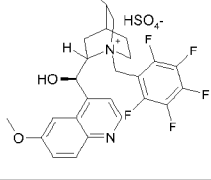
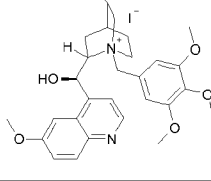
Example	Catalyst	NH ₂ OH (eq.)	NaOH (eq.)	Catalyst (mol%)	Solvent	T°C	Yield	ee%
31.1		5	6	20mol%	DCE	-15°C	62%	5%
31.2		5	6	20mol%	DCE	0°C	73%	6%
31.3		5	6	20mol%	DCE	-30°C	66%	20%
31.4		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	68%	21%
31.5		5	6	20mol%	DCE	-25°C	78%	15%
31.6		5	6	20mol%	DCE	-25°C	88%	40%
31.7		5	6	20mol%	DCE	-25°C	-	25%
31.8		5	6	20mol%	DCE	-25°C	92%	20%

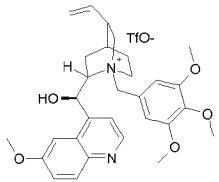
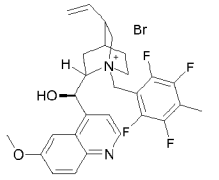
31.9		5	6	20mol%	DCE	0°C	97%	20%
31.10		5	6	20mol%	DCE	-25°C	77%	20%
31.11		5	6	20mol%	DCE	-25°C	97%	20%
31.12		5	6	20mol%	DCE	-25°C	83%	40%
31.13		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	68%	41%
31.14		5	6	20mol%	DCE	-15°C	77%	23%
31.15		5	6	20mol%	DCE	-15°C	72%	27%
31.16		5	6	20mol%	DCE	-15°C	74%	15%
31.17		5	6	20mol%	DCE	-15°C	81%	30%

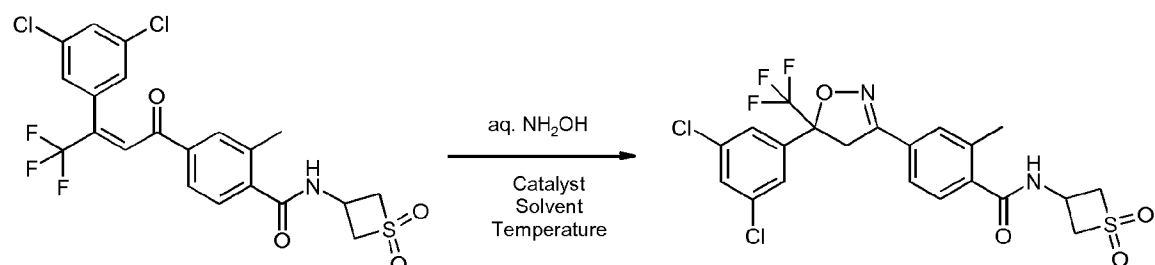
31.18		5	6	20mol%	DCE	-15°C	87%	20%
31.19		5	6	20mol%	DCE	-15°C	-	46%
31.20		5	6	20mol%	DCE	-15°C	98%	63%
31.21		5	6	20mol%	DCE	-15°C	97%	30%
31.22		5	6	20mol%	DCE	-15°C	-	51%
31.23		5	6	20mol%	DCE	-15°C	97%	38%
31.24		5	6	20mol%	DCE	-15°C	97%	49%
31.25		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	97%	57%

31.26		5	6	20mol%	DCE	-15°C	-	51%
31.27		5	6	20mol%	DCE	-15°C	74%	25%
31.28		5	6	20mol%	DCE	-15°C	34%	44%
31.29		5	6	20mol%	DCE	-15°C	63%	47%
31.30		5	6	20mol%	DCE	-15°C	-	22%
31.31		5	6	20mol%	DCE	-15°C	-	46%
31.32		5	6	20mol%	DCE	-15°C	100%	33%
31.33		5	6	20mol%	DCE	-15°C	100%	33%

31.34		5	6	20mol%	DCE	-15°C	100%	37%
31.35		5	6	20mol%	DCE	0°C	-	47%
31.36		5	6	20mol%	DCE	0°C	-	26%
31.37		5	6	20mol%	DCE	0°C	-	29%
31.38		5	6	20mol%	DCE	0°C	73%	75%
31.39		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	68%	68%
31.40		5	6	20mol%	fluorobenzene	0°C	78%	65%
31.41		5	6	20mol%	α,α,α -trifluorotoluene	0°C	63%	46%

31.42		5	6	20mol%	t-butyl- acetate	0°C	81%	62%
31.43		5	6	20mol%	dioxan	0°C	64%	53%
31.44		5	6	20mol%	DCE	0°C	65%	77%
31.45		5	6	20mol%	DCE	0°C	68%	66%
31.46		5	6	20mol%	DCE	0°C	68%	60%
31.47		5	6	20mol%	DCE	0°C	38%	83%
31.48		5	6	20mol%	DCE	0°C	72%	58%
31.49		5	6	5mol%	DCE	0°C	100%	59%
31.50		5	6	20mol%	DCE	0°C	63%	77%

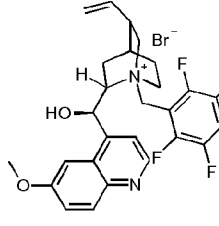
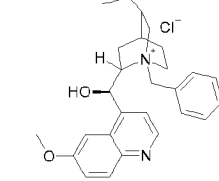
31.51		5	6	20mol%	DCE	0°C	63%	77%
31.52		5	6	20mol%	DCE	0°C	94%	51%

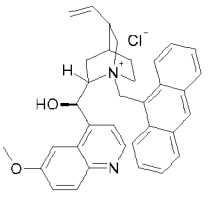
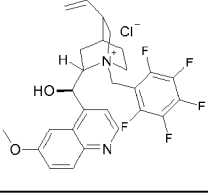
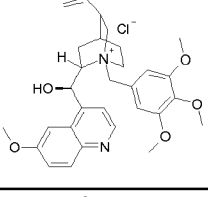
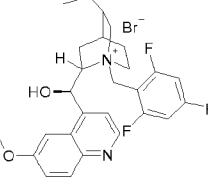
Example 32

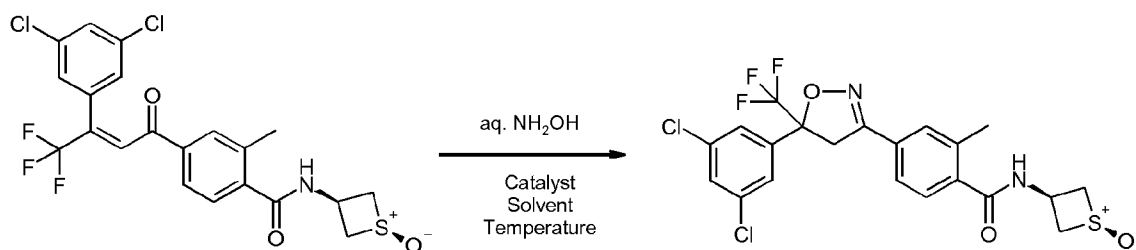
5

Following the general procedure described in Example 27, different catalysts, solvents and reaction conditions were screened for the preparation of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide. The following results were obtained:

10

Example	Catalyst	NH ₂ OH (eq.)	NaOH (eq.)	Catalyst (mol%)	Solvent	T°C	Yield	ee%
32.1		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	58%	61%
32.2		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	28%	21%

32.3		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	46%	33%
32.4		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	56%	65%
32.5		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	60%	68%
32.6		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	48%	52%

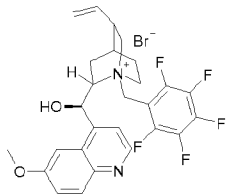
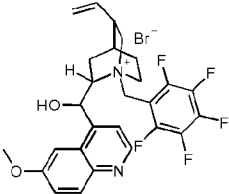
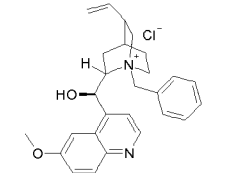
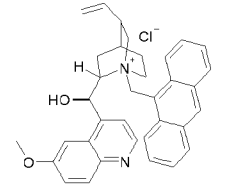
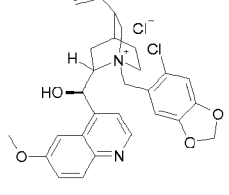
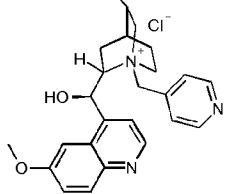
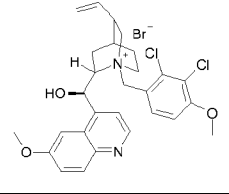
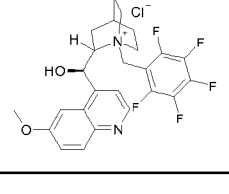
Example 33

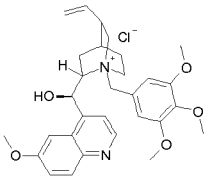
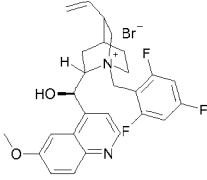
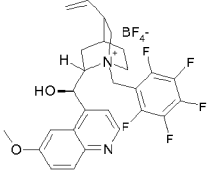
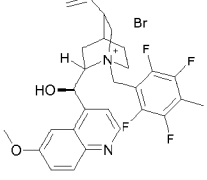
5

Following the general procedure described in Example 21, different catalysts, solvents and reaction conditions were screened for the preparation of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxo-thietan-3-yl)-benzamide. The following results were obtained:

10

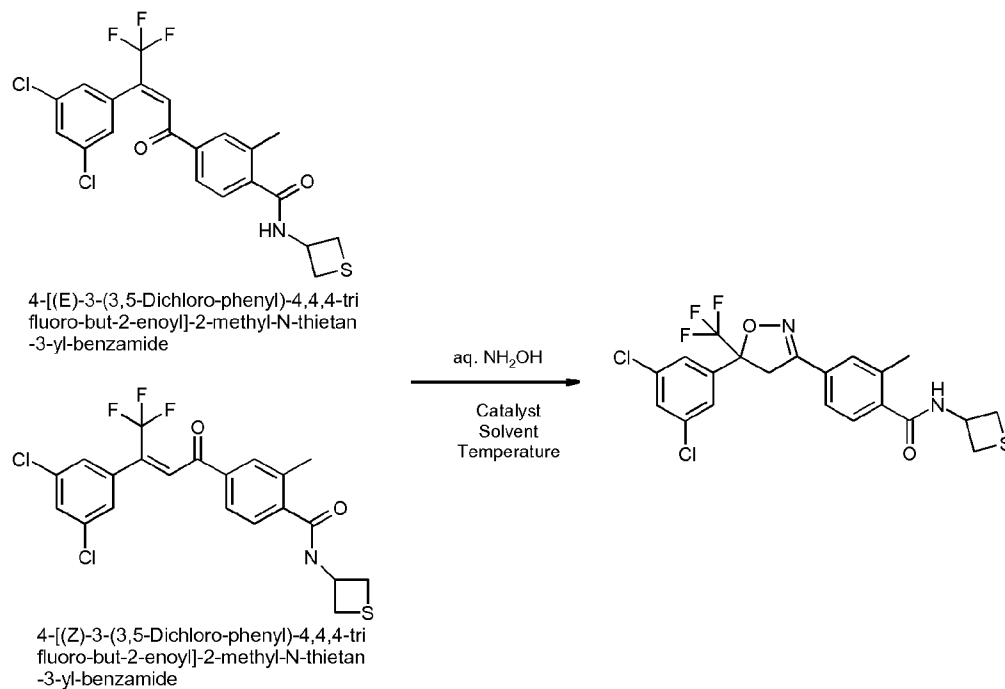
Example	Catalyst	NH_2OH (eq.)	NaOH (eq.)	Catalyst (mol%)	Solvent	T°C	Yield	ee%
---------	----------	---------------------------------	------------------------	--------------------	---------	-----	-------	-----

33.1		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	88%	90%
33.2		2	2.2	3mol%	DCE	0°C	100%	73%
33.3		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	92%	20%
33.4		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	68%	37%
33.5		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	40%	16%
33.6		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	100%	60%
33.7		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	100%	39%
33.8		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	87%	73%

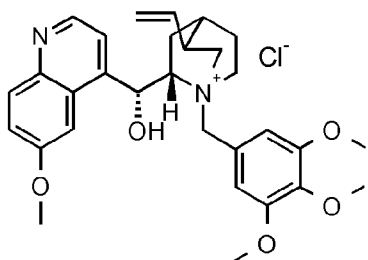
33.9		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	83%	70%
33.10		2	2.2	20mol%	DCE	0°C	63%	64%
33.11		5	6	20mol%	DCE	0°C	53%	50%
33.12		2	2.2	20mol%	DCE	-10°C	88%	79.5 %

Example 34:

Influence of the E/Z ratio of 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide) on enantiomeric excess



Catalyst:



Using the procedure described in Example 10, Step E, different E/Z ratios of the intermediate 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide could be obtained by collecting different fractions from column chromatography (heptanes / ethyl acetate 5/1). Thus, from 4-acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (3.97 g), 3.2 g of a 75/25 E/Z mixture of 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide was obtained by collecting specific fractions from the chromatography; similarly, from 4-acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (3.97 g), 3.2 g of a 75/25 E/Z mixture of 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide were obtained. Similarly, in another experience, from 4-acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (10 g), 3.2 g of a 75/25 E/Z mixture of 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide was obtained; similarly, from 4-acetyl-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (3.97 g), 16 g of a 91/9 E/Z mixture of 4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide were obtained by collecting all fractions from the flash chromatography.

A pre-cooled solution of 5M sodium hydroxide (0.093 ml) was added to a solution of hydroxylamine (50% in water, 0.026 mL) at 5°C (ice bath). The solution was stirred for 15 min at 5°C then added to a vigorously stirred solution of an isomeric mixture of 4-[(E)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide and 4-[(Z)-3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide (100 mg, ratio described in table below) and 3,4,5-trimethoxyphenyl-methyl quininium chloride (21 mg) (catalyst preparation Example 6) in 1,2-dichloroethane (1.5 ml) cooled in an ice bath. The mixture was stirred rapidly at ca 0°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, passed through an isolate phase separating cartridge and concentrated *in vacuo* to leave yellow oil. This residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: heptane / ethyl acetate 20%) to give the title compound. The product was analysed by chiral HPLC (method J) and compared to

reference samples of ISOMERS A and B of the title compound (chiral separation Example): the product contained ISOMER B as the major product (enantiomeric excess in table below)

Example	E/Z ratio (4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoyl]- 2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide)	Yield	ee%
34.1	75/25	85%	73%
34.2	91/9	68%	77%

5

Example 35: Biological examples

This Example illustrates the pesticidal/insecticidal properties of compounds of formula (I). The absolute configuration of isomers A and B has been confirmed by X-ray diffraction. Isomer B corresponds to the compound of formula IB. Tests were performed as follows:

10

Spodoptera littoralis (Egyptian cotton leafworm):

Cotton leaf discs were placed on agar in a 24-well microtiter plate and sprayed with test solutions at an application rate of 50 ppm. After drying, the leaf discs were infested with 5 L1 larvae. The samples were checked for mortality, feeding behavior, and growth

15 regulation 3 days after treatment (DAT).

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Spodoptera littoralis</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	A	50%
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	50%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Heliothis virescens (Tobacco budworm):

Eggs (0-24 h old) were placed in 24-well microtiter plate on artificial diet and treated with test solutions at an application rate of 50 ppm (concentration in well 18 ppm) by pipetting.

- 5 After an incubation period of 4 days, samples were checked for egg mortality, larval mortality, and growth regulation.

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Heliothis virescens</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	A	50%
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Plutella xylostella (Diamond back moth):

- 24-well microtiter plate (MTP) with artificial diet was treated with test solutions at an application rate of 50 ppm (concentration in well 4.5 ppm) by pipetting. After drying, the MTP's were infested with L2 larvae (7-12 per well). After an incubation period of 6 days,
- 5 samples were checked for larval mortality and growth regulation.

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Plutella xylostella</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Diabrotica balteata (Corn root worm):

- A 24-well microtiter plate (MTP) with artificial diet was treated with test solutions at an application rate of 50 ppm (concentration in well 4.5 ppm) by pipetting. After drying, the MTP's were infested with L2 larvae (6-10 per well). After an incubation period of 5 days,
- 10 samples were checked for larval mortality and growth regulation.

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Diabrotica balteata</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-	A	0%

dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide		
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Thrips tabaci (Onion thrips):

Sunflower leaf discs were placed on agar in a 24-well microtiter plate and sprayed with test solutions at an application rate of 50 ppm. After drying, the leaf discs were infested with an aphid population of mixed ages. After an incubation period of 7 days, samples were checked for mortality.

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Thrips tabaci</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-	B	100%

thietan-3-yl)-benzamide		
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Tetranychus urticae (Two-spotted spider mite):

Bean leaf discs on agar in 24-well microtiter plates were sprayed with test solutions at an application rate of 50 ppm. After drying, the leaf discs are infested with mite populations

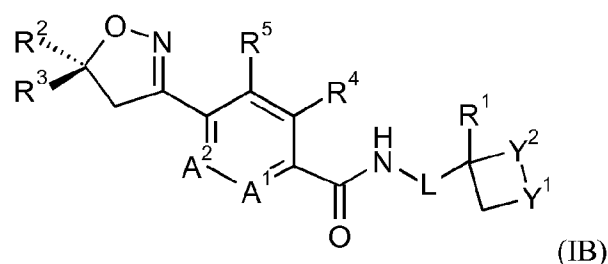
- 5 of mixed ages. 8 days later, discs are checked for egg mortality, larval mortality, and adult mortality.

The following results were obtained:

Compound (obtained as described in Example 9)	ISOMER	Control of <i>Tetranychus urticae</i>
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-thietan-3-yl-benzamide	B	100%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	A	0%
4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(cis-1-oxide-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	A	80%
of 4-[5-(3,5-dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl]-2-methyl-N-(1,1-dioxo-thietan-3-yl)-benzamide	B	100%

Claims

1. A process for the preparation of a compound of formula IB



5 wherein

one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

L is a direct bond or methylene;

A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

10 R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

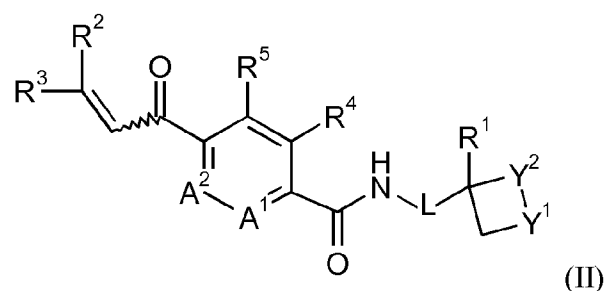
R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen;

15 or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

comprising reacting a compound of formula II

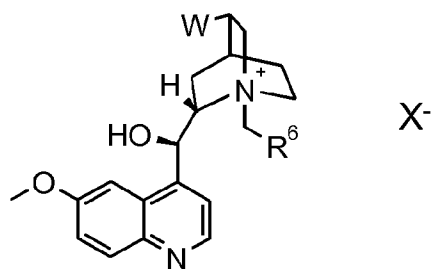


wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of

20 formula I;

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

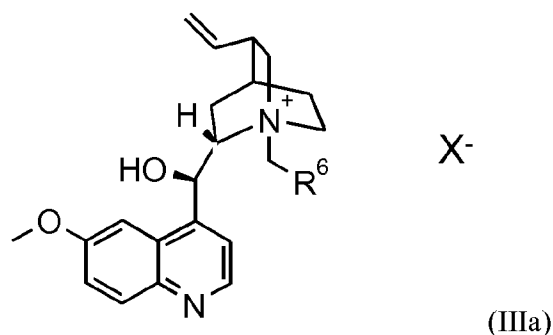
25 2. A process according to claim 1, wherein the chiral phase transfer catalyst is a compound of formula III



wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, W is or ethyl or vinyl, and X is an anion.

5

3. A process according to claim 1, wherein the chiral phase transfer catalyst is a compound of formula IIIa



wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion.

10

4. A process according to claim 2 or claim 3, wherein

R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , naphthyl or naphthyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or heteroaryl or heteroaryl substituted by one to four R^7 ;

15

each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_1 - C_8 haloalkoxy, C_3 - C_8 cycloalkyl, phenyl or phenyl substituted by one to five halogen, and wherein two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two heteroatoms selected from O, N(R^8)

20

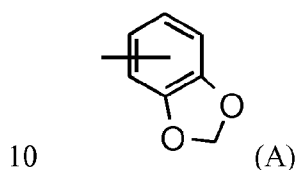
and S;

and each R^8 is independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

5. A process according to claim 2 or claim 3, wherein

R^6 is phenyl or phenyl substituted by one to five R^7 , anthracenyl or anthracenyl substituted by one to five R^7 , or pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 ; and each R^7 is independently halogen, cyano, nitro, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, or C_1 - C_4 haloalkoxy, and wherein any two R^7 substituents on adjacent carbon atoms may together form a partially saturated 5-7 membered ring containing one or two O atoms.

6. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by one to five R^7 , pyridyl or pyridyl substituted by one to four R^7 , pyrimidyl or pyrimidinyl substituted by one to three R^7 , or group A



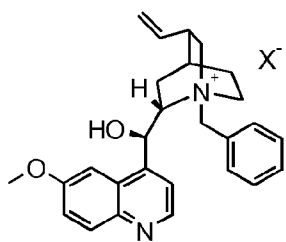
or group A substituted by one to four R^7 , and each R^7 is independently halogen, nitro, C_1 - C_4 alkyl or C_1 - C_4 alkoxy.

7. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by one to five substituents independently selected from halogen, methyl and methoxy, pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen atoms.

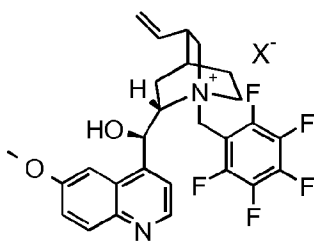
8. A process according to claim 2 or claim 3, wherein R^6 is phenyl substituted by three to five substituents independently selected from fluorine, methyl and methoxy.

20

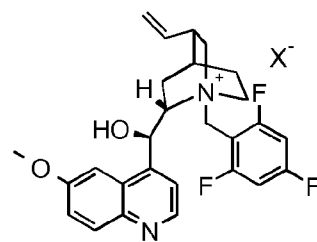
9. A process according to claim 2 or claim 3, wherein the compound of formula III is a compound of formula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIJJ, IIJK, IIIL, IIIM, IIIN or IIIO



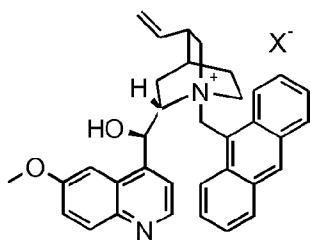
IIIA



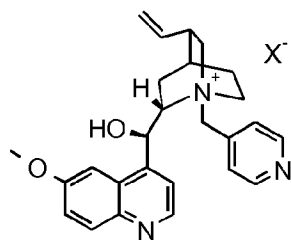
IIIB



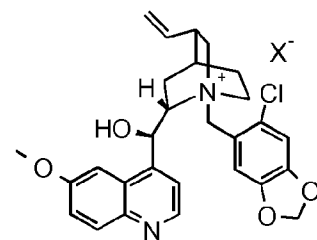
IIIC



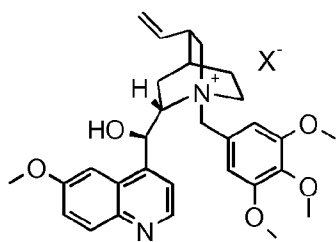
IIID



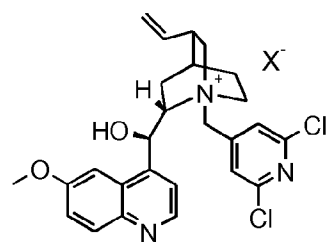
IIIE



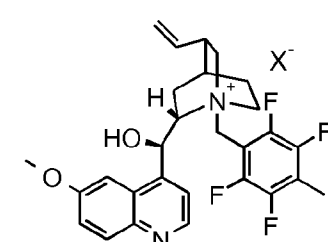
IIIF



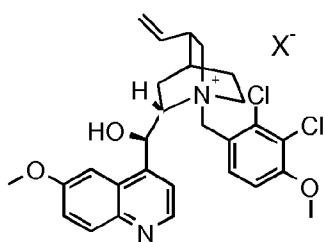
IIIG



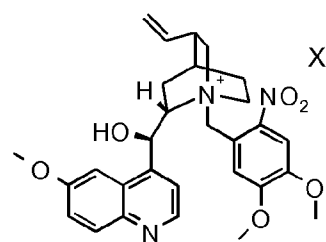
IIIH



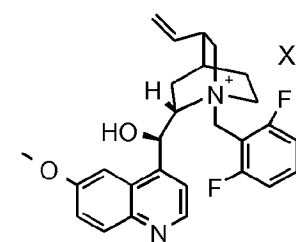
IIIJ



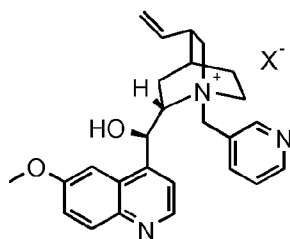
IIIK



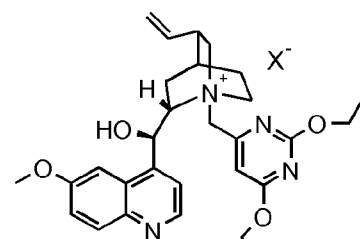
IIIL



IIIM



IIIN

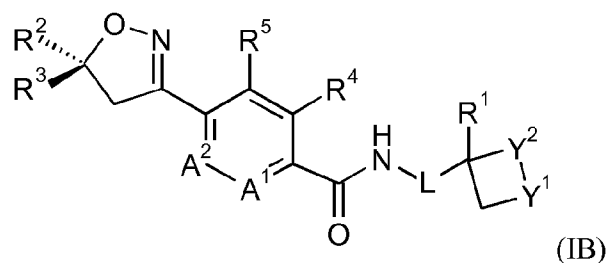
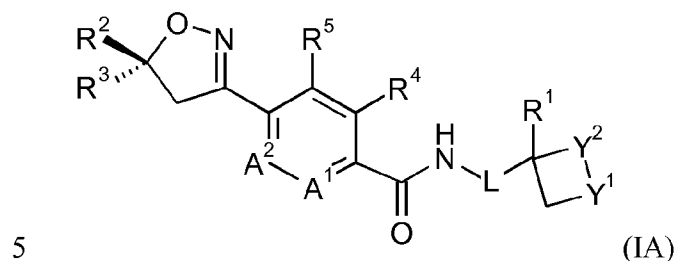


IIIO

wherein X is an anion.

10. A process according to any one of claims 2 to 9, wherein X is halogen.

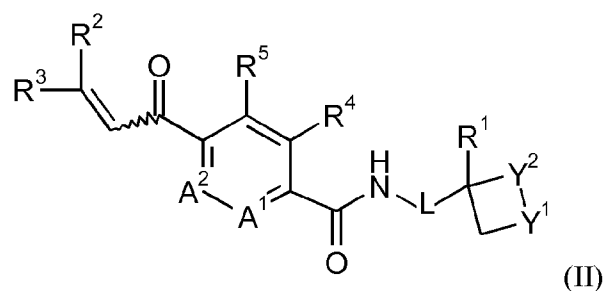
11. A process for the preparation of a mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB



wherein Y^1 , Y^2 , L, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above; wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of formula IB;

10

comprising reacting a compound of formula II

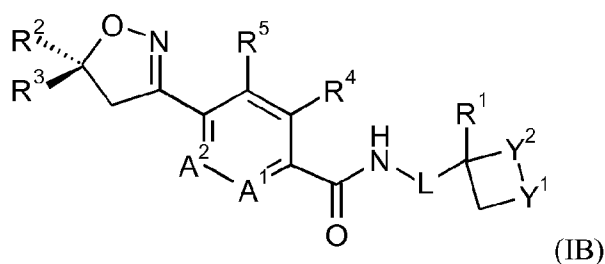


wherein Y^1 , Y^2 , L, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for the compound of formula I above;

15

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

20 12. The compound of formula IB



wherein

one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

L is a direct bond or methylene;

5 A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

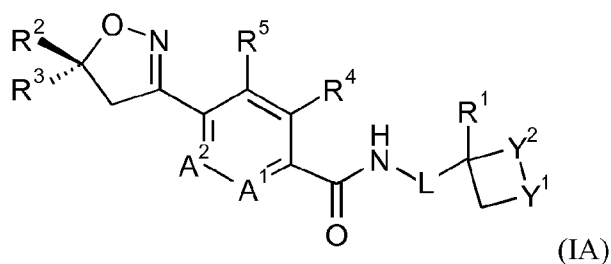
R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

10 R⁴ is methyl;

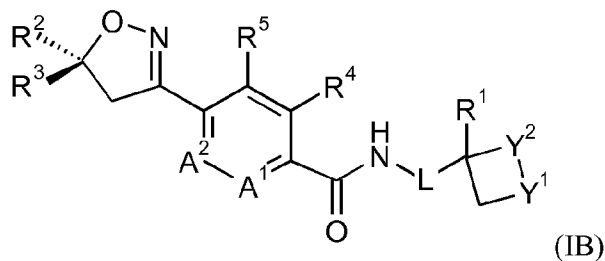
R⁵ is hydrogen;

or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group.

13. A mixture comprising a compound of formula IA and a compound of formula IB



15



wherein

20 one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

L is a direct bond or methylene;

A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R^1 is hydrogen or methyl;

R^2 is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

R^3 is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

5 R^4 is methyl;

R^5 is hydrogen;

or R^4 and R^5 together form a bridging 1,3-butadiene group;

wherein the mixture is enantiomerically enriched for the compound of formula IB.

10 14. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is S and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

15 15. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

20 16. A process, or mixture according to claim 15, wherein the molar proportion of the cis SO compounds of formula IB compared to the total amount of cis SO and trans SO compounds of formula IB is greater than 50%.

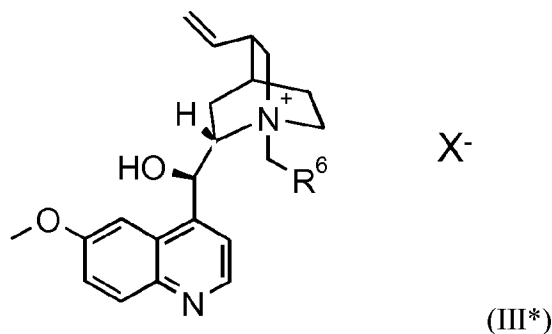
25 17. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 13, wherein in the compound of formula I L is a direct bond or methylene; one of Y^1 and Y^2 is SO_2 and the other is CH_2 ; A^1 and A^2 are C-H; R^1 is hydrogen or methyl; R^2 is trifluoromethyl; R^3 is 3,5-dichloro-phenyl; R^4 is methyl; and R^5 is hydrogen.

30 18. A process, compound or mixture according to any one of claims 1 to 17, wherein when L is a direct bond Y^2 is CH_2 and Y^1 is S, SO or SO_2 , and wherein when L is methylene Y^2 is S, SO or SO_2 and Y^1 is CH_2 .

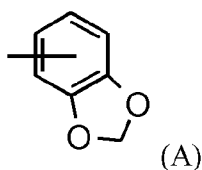
19. A method of controlling insects, acarines, nematodes and/or molluscs which comprises applying to a pest, to a locus of a pest, or to a plant or plant propagation material

susceptible to attack by a pest an insecticidally, acaricidally, nematocidally or molluscicidally effective amount of a compound of formula IB or mixture comprising a compound of formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18.

- 5 20. A compound of formula III*



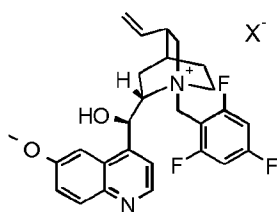
- wherein R⁶ is 2,4,6-trifluorophenyl; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methyl and fluorine, providing that the phenyl is substituted by at least one methyl and one fluorine; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and nitro, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one nitro; phenyl substituted by one to five groups independently selected from methoxy and halogen, providing that the phenyl is substituted by at least one methoxy and one halogen; pyrimidinyl substituted by one to three groups independently selected from halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy; pyridyl or pyridyl substituted by one to four halogen; or group A



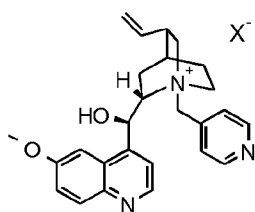
or group A substituted by one to four substituents independently selected from halogen and methoxy, and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide.

20

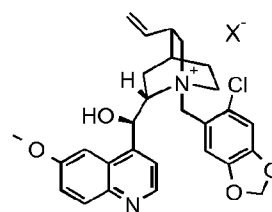
21. A compound of formula III* according to claim 20, wherein the compound of formula III* is a compound of formula IIIC, IIIE, IIIF, IIH, IIJ, IIK, IIL, IIN or IIIO



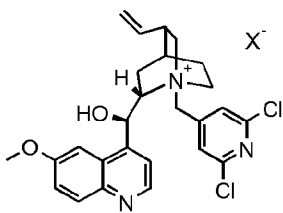
IIIIC



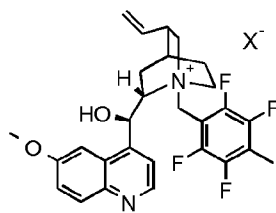
IIIE



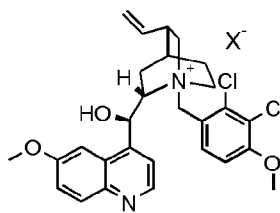
IIIF



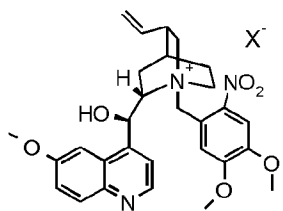
IIIH



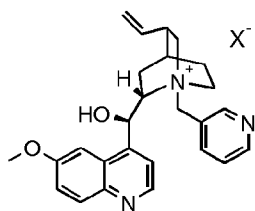
IIIJ



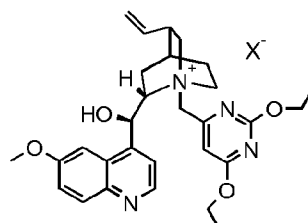
IIIK



IIIL



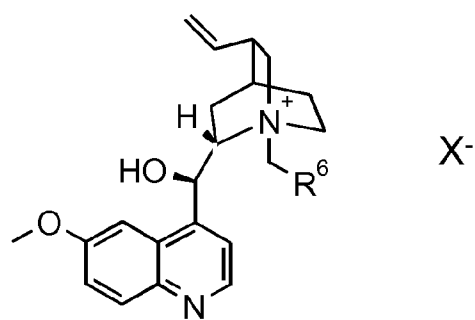
IIIN



III O

wherein X is an anion.

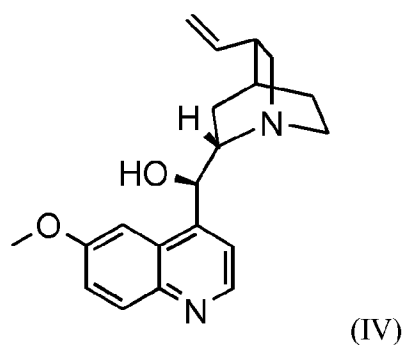
22. A process for the preparation of a compound of formula III



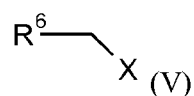
(III)

wherein R^6 is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl and X is an anion, preferably a halogen anion, more preferably chloride or bromide;

comprising reacting a compound of formula IV



with a compound of formula V



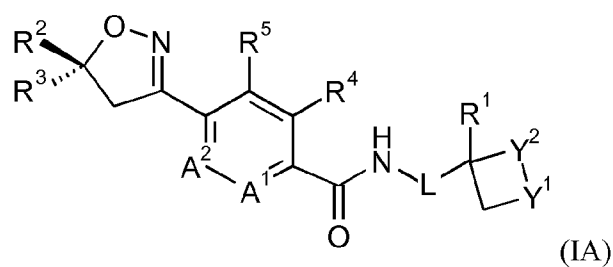
- 5 wherein R^6 and X are as defined for the compound of formula III;

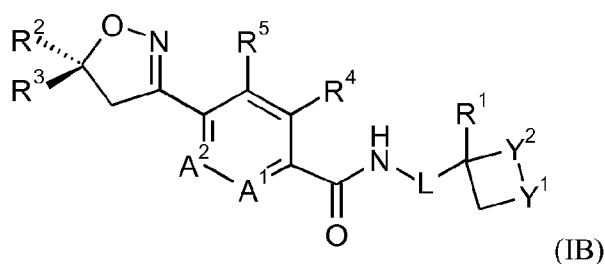
wherein the compound of formula III is for use in a process as defined in any one of claims 1 to 18.

- 10 23. Use of a compound of formula III as defined in any one of claims 2 to 9 as a chiral phase transfer catalyst catalyst in the preparation of a compound of formula IB or mixture comprising a compound of formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18.

- 15 24. A process for the preparation of formula IB or a mixture comprising formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18, comprising the step of reacting a beta-keto unsaturated carbonyl group with a hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst, which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

- 20 25. A process for the preparation of a compound of formula IB or a mixture comprising a compound of formula IA and IB





wherein

one of Y¹ and Y² is S, SO or SO₂ and the other is CH₂;

L is a direct bond or methylene;

5 A¹ and A² are C-H, or one of A¹ and A² is C-H and the other is N;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is chlorodifluoromethyl or trifluoromethyl;

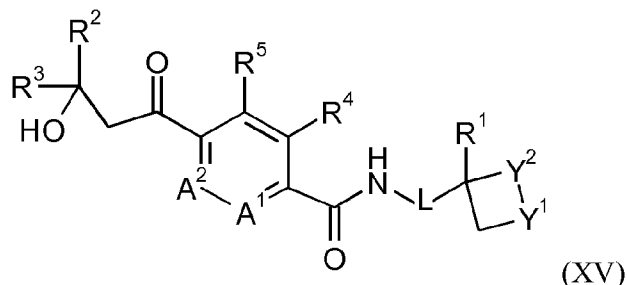
R³ is 3,5-dibromo-phenyl, 3,5-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, or 3,4,5-trichloro-phenyl;

10 R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen;

or R⁴ and R⁵ together form a bridging 1,3-butadiene group;

comprising reacting a compound of formula XV



15 wherein Y¹, Y², L, A¹, A², R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined for the compound of formula I;

with hydroxylamine in the presence of water, a base and a chiral phase transfer catalyst,

20 which chiral phase transfer catalyst is a quinine derivative.

26. A composition comprising a mixture as defined in any one of claims 13 to 18, and one or more additional biologically active ingredients.

27. A combination product comprising a pesticidally effective amount of a component A and a pesticidally effective amount of component B, wherein component A is a compound of formula IB or a mixture comprising formula IB and IA as defined in any one of claims 1 to 18, and compound B is imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pyrantel embonate, febantel, penethamate, moloxicam, cefalexin, kanamycin, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectin, omeprazole, tiamulin, benazepril, milbemycin, cyromazine, thiamethoxam, pyriprole, deltamethrin, cefquinome, florfenicol, buserelin, cefovecin, tulathromycin, ceftiour, selamectin, carprofen, metaflumizone, moxidectin, methoprene (including S-methoprene), clorsulon, pyrantel, amitraz, triclabendazole, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, nemadectin, albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel, morantel, triclabendazole, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdysone or tebufenozide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 C07D413/14 C07D453/04 A01N43/82 ADD.		
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) C07D 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/080250 A2 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; RENOLD PETER [CH]; ZAMBACH WERNER [CH] 2 July 2009 (2009-07-02) cited in the application	12-19, 26,27
Y	Formulae (I), (XIX), (XXIV); Schemes 5 and 7; page 2, line 19 line 23; page 4; page 38, line 27 - page 40, line 16; claims; examples P1-P2; tables 21-23; compounds A1-A10	1-11,24, 25
X	----- WO 2009/063910 A1 (NISSAN CHEMICAL IND LTD [JP]; MATOBA KAZUTAKA [JP]) 22 May 2009 (2009-05-22)	12-19
Y	Formulae (A-3), (A-4), (A-6), [1]-3, [1]-5, [1]-7, [1]-11, [1]-21, [1]-23, [1]-25, [1]-29claims; examples ----- -/-	1-11,21, 23-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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	
20 July 2011	28/07/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kirsch, Cécile	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/051513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/025998 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; RENOLD PETER [CH]; CASSAYRE JEROME YV) 11 March 2010 (2010-03-11)	12-19, 26,27
Y,P	Formulae (I) and (I'); page 2, line 14 -line 18; page 4; page 26, line 10 - page 27, line 30;claims; example P1; tables 6-8, A; compounds A1-A2,A4-A5	1-11,24, 25
X	----- CLAUDIO GIOIA ET AL: "Organocatalytic Asymmetric Formal [3 + 2] Cycloaddition with in Situ-Generated N -Carbamoyl Nitrones", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 131, no. 28, 22 July 2009 (2009-07-22), pages 9614-9615, XP55003071, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja902458m	20,21
Y	table 1	23
Y,P	----- KAZUTAKA MATOBA ET AL: "Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 2-Isioxazolines: Asymmetric Hydroxylamine/Enone Cascade Reaction", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, no. 33, 2 August 2010 (2010-08-02), pages 5762-5766, XP55003070, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201002065 Scheme 1; Table 1, entry 14;compound 3b	20,21,23
X,P	----- OLIVIER MAHÉ ET AL: "Enantioselective Phase-Transfer Catalysis: Synthesis of Pyrazolines", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, no. 39, 17 September 2010 (2010-09-17), pages 7072-7075, XP55003079, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201002485	20
Y,P	tables 1-3; compounds 4e, 4g-4l	20,21,23
X	----- LYGO B ET AL: "A New Class of Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids - Application in the Enantioselective Synthesis of alpha-Amino Acids", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 38, no. 49, 8 December 1997 (1997-12-08), pages 8595-8598, XP004096008, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/S0040-4039(97)10293-3 page 8595; compound 6c	22
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEFANO SANTORO ET AL: "Enantioselective organocatalytic substitution of [alpha]-cyanoacetates on imidoyl chlorides - synthesis of optically active ketimines", CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 48, 1 January 2007 (2007-01-01), page 5155, XP55003110, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/b715810f figure 1; compounds 1h, 1'h	22
X	& "Supporting information", CHEMICAL COMMUNICATIONS, 2007, XP55003205, ISSN: 1359-7345 page S5	22
E	----- WO 2011/067272 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; CASSAYRE JEROME YVES [CH]; RENOLD PET) 9 June 2011 (2011-06-09) example 37 -----	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/051513

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19, 24-27

Isoxazoline derivatives of formula (IB), processes for their preparation, compositions comprising them, mixtures of their enantiomers and use as pesticides

2. claims: 20-23

Quinine derivatives of formula (III*) as phase transfer catalysts

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/051513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009080250	A2	02-07-2009	AR 069702 A1 10-02-2010
		AU 2008340691 A1 02-07-2009	
		CA 2709246 A1 02-07-2009	
		CN 101910161 A 08-12-2010	
		DO P2010000196 A 15-09-2010	
		EA 201001008 A1 28-02-2011	
		EC SP10010304 A 30-07-2010	
		EP 2238132 A2 13-10-2010	
		JP 2011507813 A 10-03-2011	
		KR 20100112588 A 19-10-2010	
		US 2010279999 A1 04-11-2010	
		UY 31578 A1 03-08-2009	

WO 2009063910	A1	22-05-2009	NONE

WO 2010025998	A1	11-03-2010	AR 074648 A1 02-02-2011
		AU 2009289711 A1 11-03-2010	
		CA 2732217 A1 11-03-2010	
		EP 2331535 A1 15-06-2011	
		US 2011166193 A1 07-07-2011	
		UY 32090 A 30-04-2010	

WO 2011067272	A1	09-06-2011	NONE

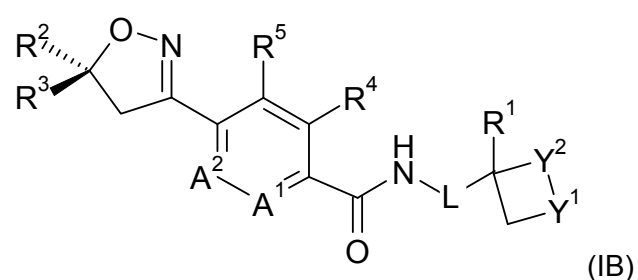
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ISOXAZOLINA

La presente invención se refiere a la síntesis estereoselectiva de isoxazolinas sustituidas, y en particular, a la síntesis estereoselectiva de isoxazolinas sustituidas que tienen actividad pesticida.

- 5 El documento WO 2009/080250 divulga compuestos de isoxazolina que tienen actividad insecticida. La presente invención provee un proceso para la síntesis estereoselectiva de compuestos de isoxazolina, tales como aquellos divulgados en el documento WO 2009/080250.

En un primer aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un

- 10 compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

L es un enlace directo o metileno;

- 15 A1 y A2 son C–H, o uno de A1 y A2 es C–H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

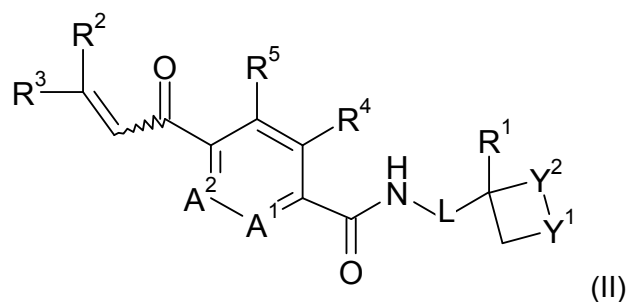
R3 es 3,5–dibromo–fenilo, 3,5–dicloro–fenilo, 3,4–dicloro–fenilo, o 3,4,5–tricloro–fenilo;

R4 es metilo;

- 20 R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3–butadieno;

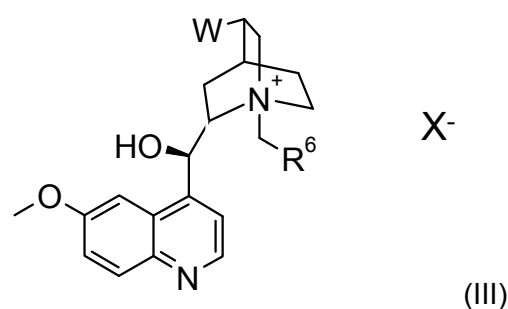
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de

5 fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:



donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más
10 preferentemente, cloruro o bromuro.

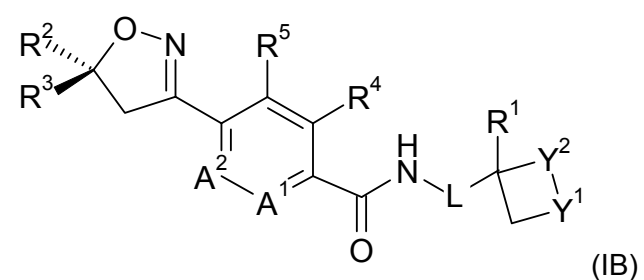
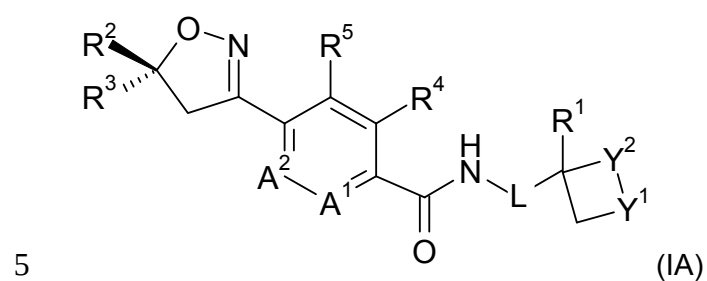
Preferentemente, la reacción tiene lugar en un solvente orgánico.

Se ha hallado que el enantiómero para la fórmula IB es sustancialmente más activo desde el punto de vista biológico, que el otro enantiómero; por ejemplo, es sustancialmente más eficaz en el control de plagas de animales invertebrados tales como insectos, ácaros,
15 nematodos y moluscos. El enantiómero más biológicamente activo puede confirmarse usando la metodología descrita en los Ejemplos. En algunos casos, el enantiómero menos biológicamente activo tiene actividad biológica insignificante, por ejemplo, no proporciona control de las plagas de animales invertebrados. La presente invención permite que el enantiómero más biológicamente activo sea sintetizado de manera

selectiva, para permitir así la producción de mezclas enantiómeramente enriquecidas.

Esto permite potencialmente menores índices de aplicación.

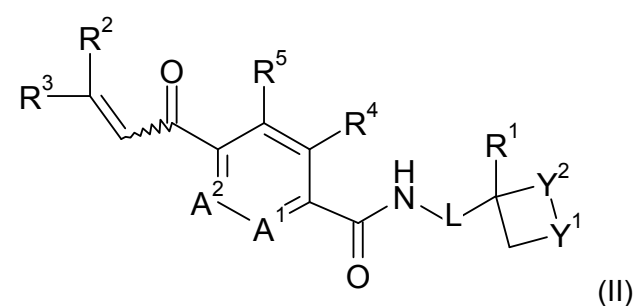
En un aspecto adicional, la invención provee un proceso para la preparación de una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior; donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida

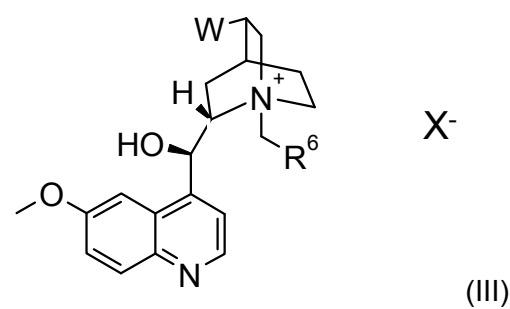
10 para el compuesto de la fórmula IB;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II



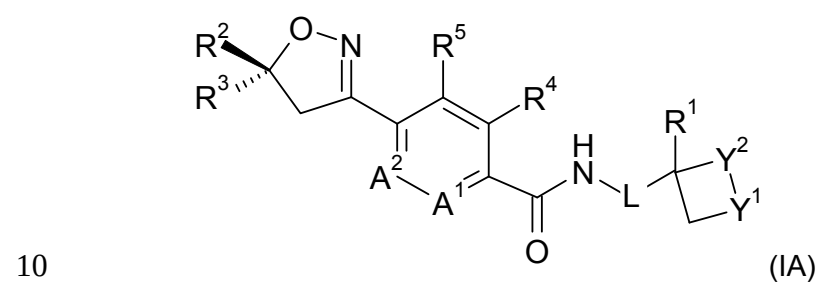
donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, cuyo catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:

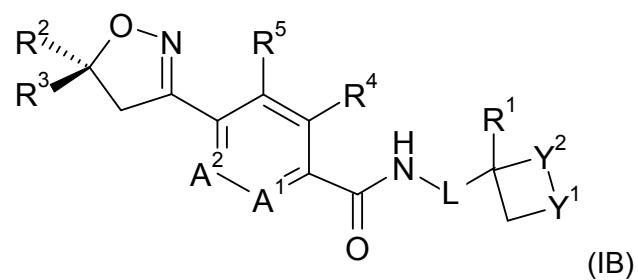


- 5 donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.

En otro aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB o una mezcla que comprende un compuesto de las fórmulas IA y IB:



10



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

- 15 L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

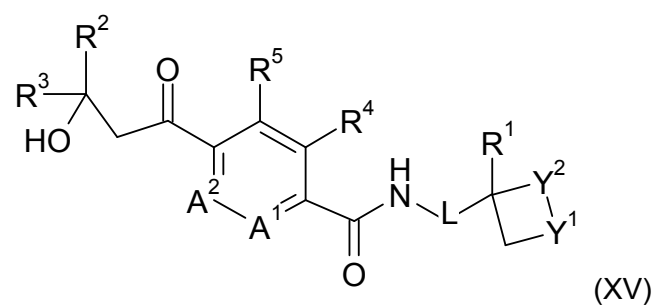
R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

R4 es metilo;

5 R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XV:

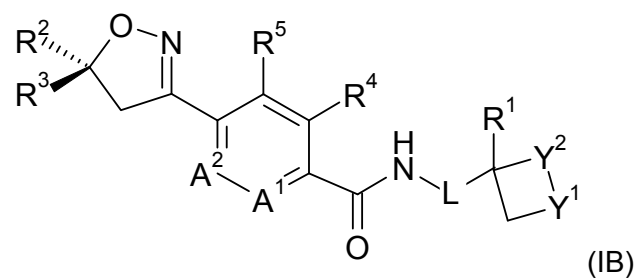


donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el

10 compuesto de la fórmula I;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

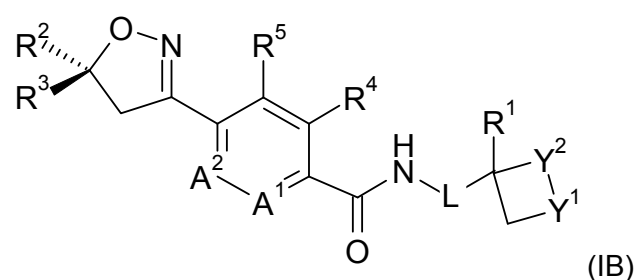
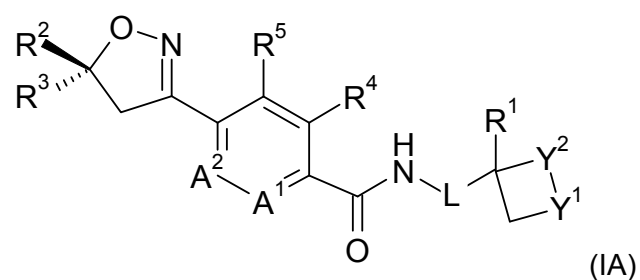
En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula IB:



15

donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior.

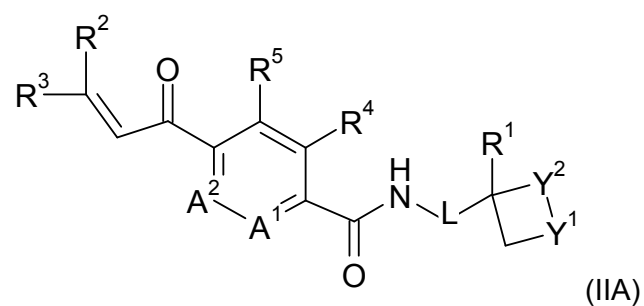
En otro aspecto, la invención provee una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el
 5 compuesto de la fórmula I anterior; donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida
 para el compuesto de la fórmula IB.

En las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención, la proporción molar del
 compuesto de la fórmula IB en la mezcla, en comparación con la cantidad total de ambos
 enantiómeros, es, por ejemplo, superior al 50%, por ejemplo, por lo menos 55, 60, 65, 70,
 10 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, o por lo menos 99%.

En el compuesto de la fórmula II, la estereoquímica alrededor del doble enlace de
 carbono-carbono puede ser cis o trans. Ambos isómeros conducen a la estereoquímica
 deseada del compuesto de la fórmula I. En una realización de la invención, el compuesto
 de la fórmula II es un compuesto de la fórmula IIA:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen de acuerdo con lo descripto para el compuesto de la fórmula I.

El uso de catalizadores de transferencia de fase quirales derivados de quinina, tales como los compuestos de la fórmula III, puede tener otros efectos beneficiosos sobre la reacción, además de proporcionar estereoselectividad. Por ejemplo, pueden incrementar el índice de la reacción, o permitir la ejecución de la reacción en condiciones más suaves, por ejemplo, a menor temperatura.

Cada porción alquilo, sola o como parte de un grupo mayor (tal como alcoxi, alquilcarbonilo, o alcóxicarbonilo) es una cadena recta o ramificada, y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, prop-2-ilo, n-butilo, but-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo o 2-metil-prop-2-ilo. Los grupos alquilo son, preferentemente, grupos alquilo C1 a C6, más preferentemente, C1-C4, y con mayor preferencia, grupos alquilo C1-C3.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

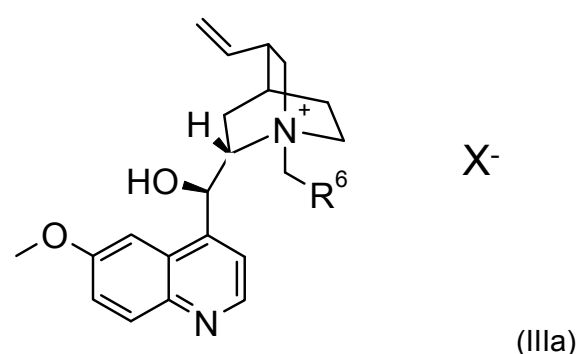
Los grupos haloalquilo (solos o como parte de un grupo mayor, tal como haloalcoxi) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluor-etilo o 2,2-difluor-etilo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo que puede ser mono-, bi- o tricíclico. Ejemplos de dichos anillos incluyen fenilo, naftalenilo, antraceno, indenilo o fenantreno. Un grupo arilo preferido es fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo, y que consiste o bien en un solo anillo, o en dos o más anillos fusionados. Preferentemente, los anillos únicos contendrán hasta tres heteroátomos, y los sistemas bicíclicos, hasta cuatro heteroátomos, que, preferentemente, se seleccionarán de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos monocíclicos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Ejemplos de grupos bicíclicos incluyen quinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo y benzotiadiazolilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos son preferidos, y el de mayor preferencia es piridilo.

- 5 Preferentemente, el compuesto de la fórmula III es un compuesto de la fórmula IIIa



donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y X es un anión, halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.

Los sustituyentes preferidos de los compuestos de la fórmula III, que incluye la fórmula

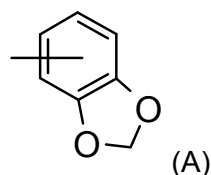
- 10 IIIa, son, en cualquier combinación, aquellos que se exponen a continuación.

Preferentemente, W es vinilo.

Preferentemente R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7, naftilo o naftilo sustituido con uno a cinco R7, antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7, pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con uno a tres R7, o piridilo o piridilo sustituido con uno

- 15 a cuatro R7; más preferentemente, fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7, naftilo o naftilo sustituido con uno a cinco R7, antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7, o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; más preferentemente, R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7, antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7, o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; aun más preferentemente, R6 es
- 20 fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de halógeno, metilo y metoxi; antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados

de halógeno, metilo y metoxi; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno; o el grupo A:



o el grupo A sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, metilo y metoxi, aun más preferentemente, fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno, metilo y metoxi; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno.

Cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C8, haloalquilo C1–C8, alcoxi C1–C8, haloalcoxi C1–C8, cicloalquilo C3–C8, fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco halógeno, y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N(R8) y S; y cada R8 es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C1–C4. Preferentemente, cada R7 es, de manera independiente, halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C4, haloalquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, o haloalcoxi C1–C4, y donde cualesquiera dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5 miembros que contiene uno o dos átomos O; más preferentemente, cada R7 es, de manera independiente, halógeno, metilo, halometilo, metoxi o halometoxi, y donde cualesquiera dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5 miembros que contiene uno o dos átomos O; más preferentemente, cada R7 es, de manera independiente, halógeno, metilo o metoxi; con mayor preferencia, cada R7 es, de manera independiente, flúor, metilo o metoxi.

En un grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; naftilo o naftilo sustituido con uno a cinco R7; antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7; o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cuatro R7;

cada R7 es, de manera independiente, halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C8, haloalquilo C1–C8, alcoxi C1–C8, haloalcoxi C1–C8, fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco halógeno, y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros, que contiene uno o dos

5 heteroátomos seleccionados de O, N(R8) y S; y cada R8 es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C1–C4.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; antraceno o antraceno sustituido con uno a cinco R7; o pirimidinilo o pirimidinilo sustituido con uno a tres R7; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7;

10 y cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C4, haloalquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, o haloalcoxi C1–C4; y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros que contiene uno o dos átomos O.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo o fenilo sustituido

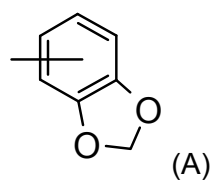
15 con uno a cinco R7; antraceno o antraceno sustituido con uno a cinco R7; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; y cada R7 es, de manera independiente, halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C4, haloalquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, o haloalcoxi C1–C4; y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros, que contiene uno o dos átomos O.

20 En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; antraceno o antraceno sustituido con uno a cinco R7; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; y cada R7 es de modo independiente halógeno, metilo, halometilo, metoxi o halometoxi, y donde cualesquiera dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5

25 miembros, que contiene uno o dos átomos O.

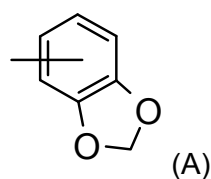
En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de

halógeno y metoxi; antraceno o antraceno sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y metoxi; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno; o el grupo A



- 5 o el grupo A sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno y metoxi.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con uno a cinco R7; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; pirimidilo o pirimidinilo sustituido con uno a tres R7; o el grupo A



10

o el grupo A sustituido con uno a cuatro R7; y cada R7 es de manera independiente halógeno, nitro, alquilo C1–C4 o alcoxi C1–C4.

Aun en otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, metilo y

- 15 metoxi; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de flúor, metilo y metoxi.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con tres a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de flúor, metilo y metoxi.

- 20 En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con tres a cinco grupos metoxi.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con tres a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de metilo y flúor.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con tres a cinco sustituyentes seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, y no

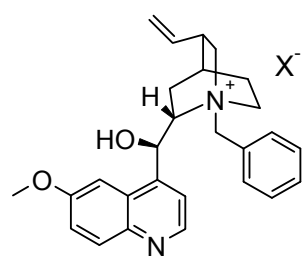
5 más de un sustituyente es metilo.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es fenilo sustituido con tres a cinco átomos de flúor.

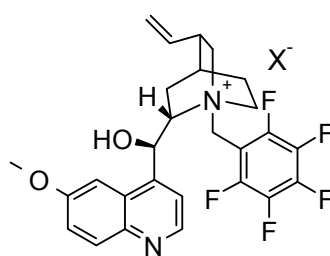
En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III, R6 es piridilo o piridilo sustituido con dos a cuatro átomos de halógeno.

10 Con mayor preferencia, el compuesto de la fórmula III es un compuesto de la fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIN o IIIO donde X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro. En una realización, el compuesto de la fórmula III es un compuesto de la fórmula IIIB, IIIC, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIN y IIIO, donde X es un anión, preferentemente, un

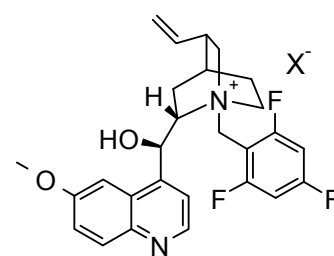
15 anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.



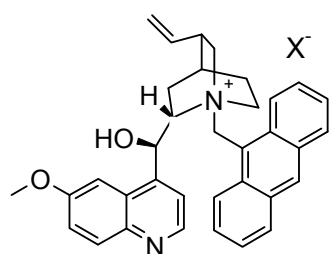
IIIA



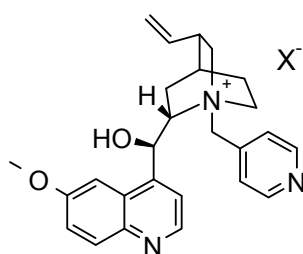
IIIB



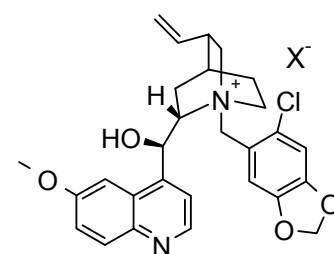
IIIC



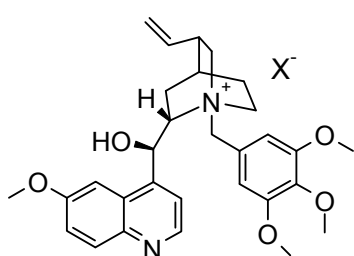
IIID



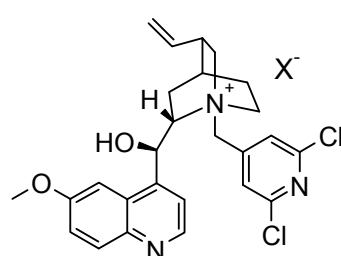
IIIE



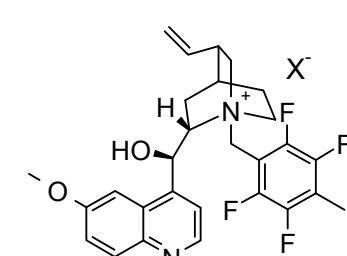
IIIF



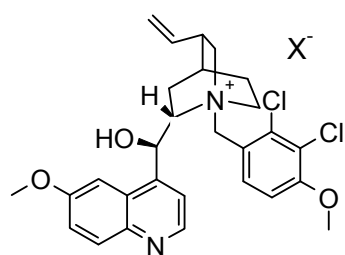
IIIG



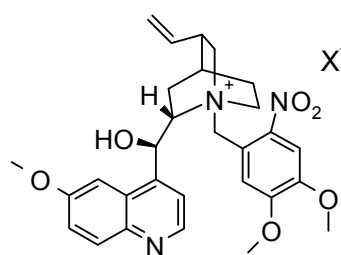
IIIH



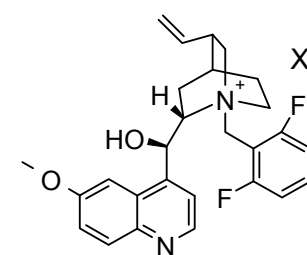
IIIJ



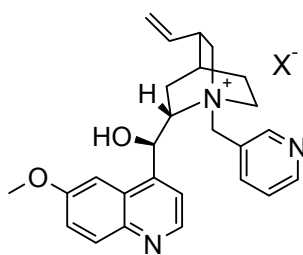
IIIK



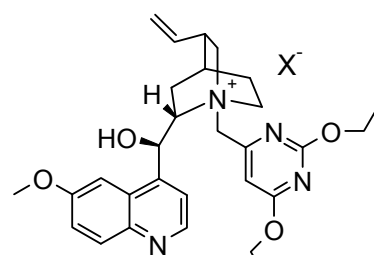
IIIL



IIIM



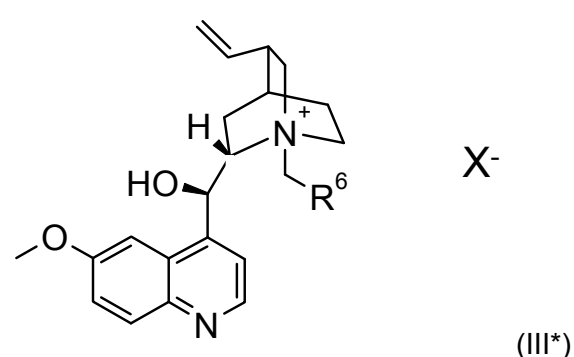
IIIN



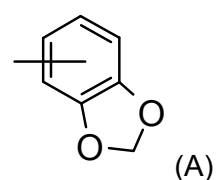
IIIO

Se prefieren los compuestos de las fórmulas IIIB, IIIG y IIJ.

Algunos compuestos de la fórmula III son novedosos. En consecuencia, en un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de la fórmula III*:



- 5 donde R6 es 2,4,6-trifluorfenilo; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metilo y un flúor; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y nitro, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un nitro; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y halógeno, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un halógeno; pirimidinilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados de modo independiente de halógeno, nitro, alquilo C1–C4 o alcoxi C1–C4; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro halógeno; o el grupo A
- 10

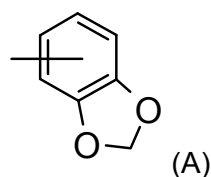


- 15 o el grupo A sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno y metoxi; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.

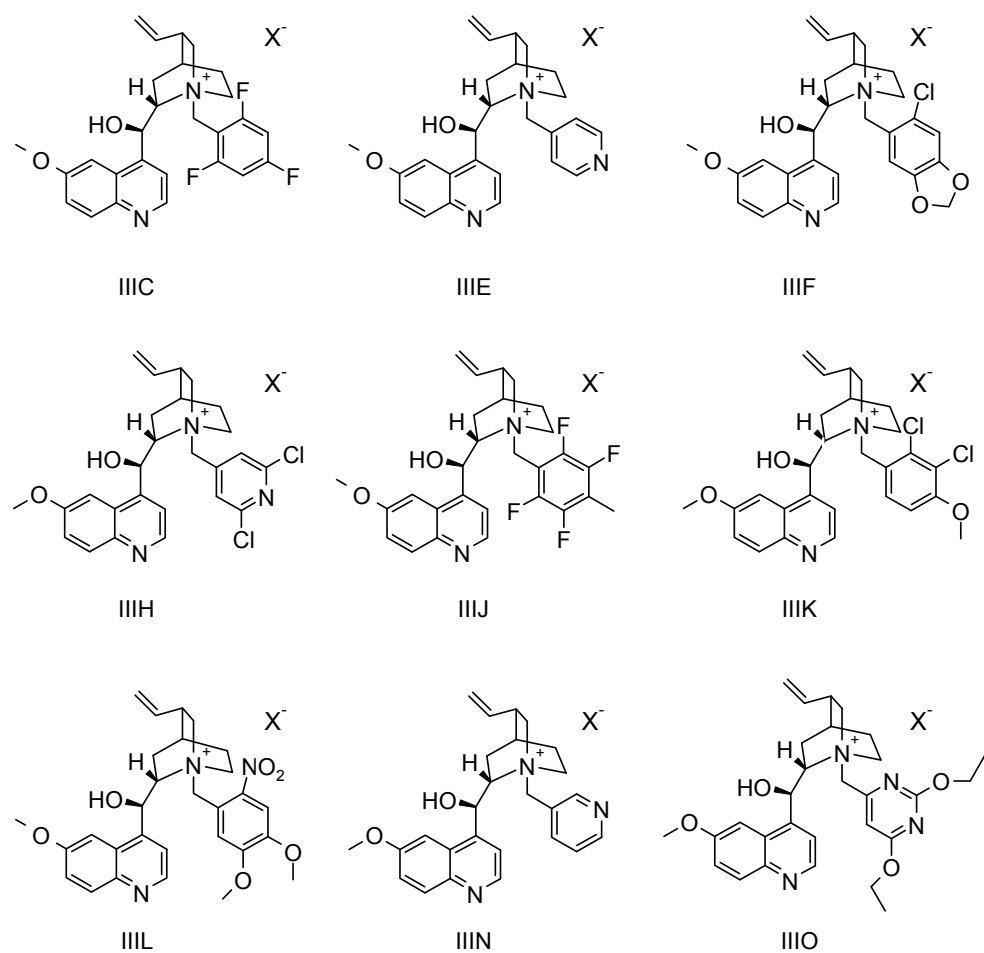
Preferentemente, R6 es 2,4,6-trifluorfenilo; fenilo sustituido con tres a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, siempre que el fenilo esté

- 20 sustituido con por lo menos un metilo y un flúor; fenilo sustituido con tres a cinco grupos

- seleccionados de modo independiente de metoxi y nitro, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un nitro; fenilo sustituido con tres a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y halógeno, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un halógeno; pirimidinilo sustituido con uno a tres alcoxi C1–C4; piridilo o piridilo opcionalmente sustituido con dos a cuatro halógeno; o el grupo A



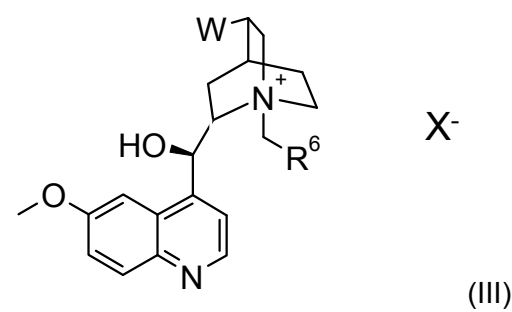
- o el grupo A sustituido con uno a cuatro halógeno, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.
- 10 En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula III*, R6 es 2,4,6-trifluorfenilo, fenilo sustituido con tres a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metilo y un flúor; o piridilo o piridilo sustituido con dos a cuatro halógeno, preferentemente, fenilo sustituido con metilo y dos a cuatro átomos de flúor.
- 15 La invención incluye el catión dissociado y N-óxidos de los compuestos de la fórmula III. Preferentemente, el compuesto de la fórmula III* es un compuesto de la fórmula IIIC, IIIE, IIIF, IIIH, IIIJ, IIIK, IIILO, IIIN o IIIO, donde X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro:



en particular, un compuesto de la fórmula III C, III E, III H o III J, más preferentemente, un compuesto de la fórmula III J.

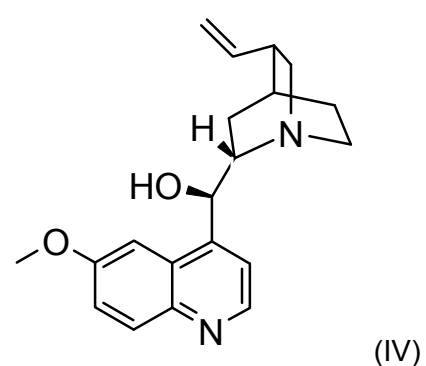
En un aspecto adicional, la invención provee un proceso para la preparación de un

5 compuesto de la fórmula III:

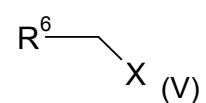


donde R₆ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula V:

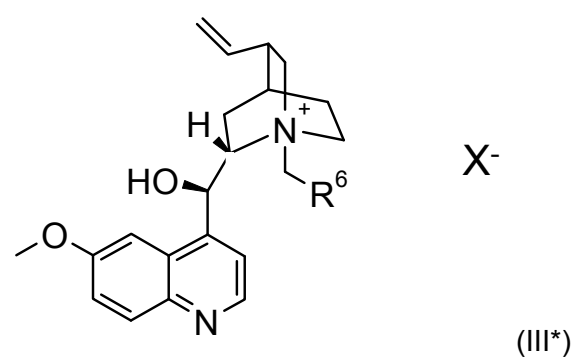


5 donde R⁶ y X se definen conforme a lo descripto para el compuesto de la fórmula III;

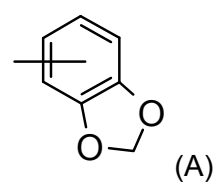
donde el compuesto de la fórmula III es para el uso en un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula IB o sus mezclas enriquecidas. Preferentemente, dicho proceso incluye la preparación de dicho compuesto o de dicha mezcla.

En un aspecto adicional, la invención provee un proceso para la preparación de un

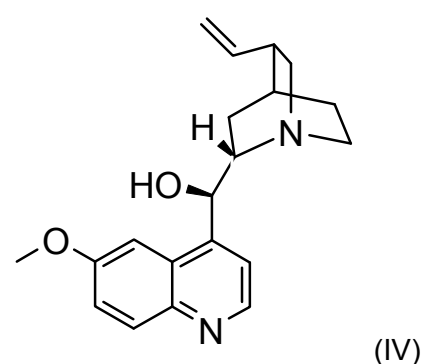
10 compuesto de la fórmula III*:



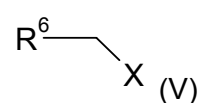
donde R⁶ es 2,4,6-trifluorfenilo, fenilo sustituido con uno a cinco metoxi, piridilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógeno, o el grupo A



o el grupo A sustituido con uno a cuatro halógeno, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV:



5 con un compuesto de la fórmula V:

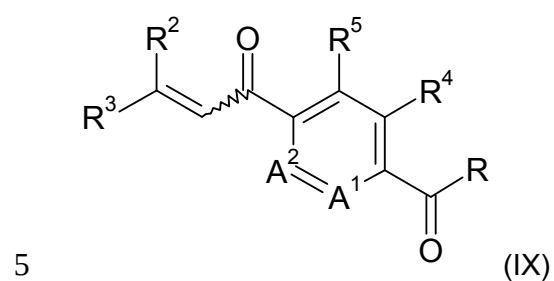


donde R⁶ y X se definen de acuerdo con lo descrito para la fórmula III*.

Preferentemente, los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula III o III* se realizan en un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno.

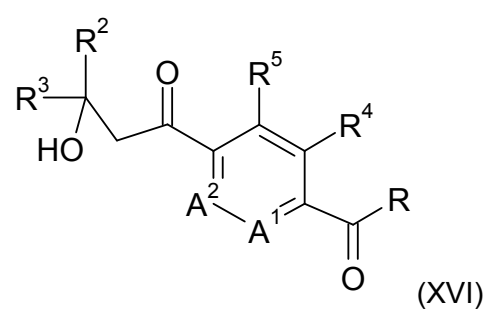
- 10 En un aspecto adicional, la invención provee el uso de un compuesto de la fórmula III como se define en esta solicitud, como catalizador de transferencia de fase quiral, en la preparación de un compuesto de la fórmula IB, como se define en esta solicitud, o una mezcla de la fórmula IA y la fórmula IB, como se definen en la presente solicitud. En un otro aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la
- 15 fórmula IB como se define en esta solicitud, o una mezcla de la fórmula IA y la fórmula IB, como se definen en esta solicitud, que comprende el paso de la reacción de un grupo carbonilo beta-ceto insaturado, con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase, donde dicho catalizador de transferencia de fase es un derivado de quinina.
- 20 Los procesos para la preparación del compuesto de la fórmula I IB también pueden proceder por medio de intermediarios en los cuales la cadena lateral de heterociclo es

unida a la molécula luego del paso estereoselectivo. Por ejemplo, un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula IB puede comprender la reacción de un compuesto de la fórmula IX:



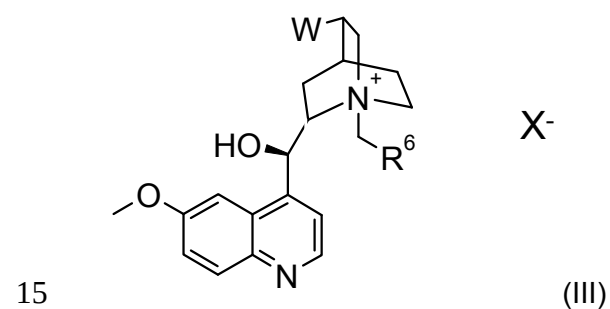
donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I, y R es OH o alcoxi C1–C6;

o un compuesto de la fórmula XVI:



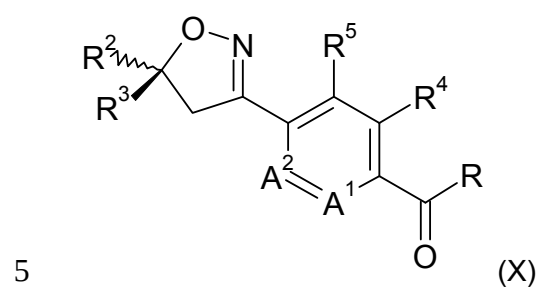
10 donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es OH o alcoxi C1–C6;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:



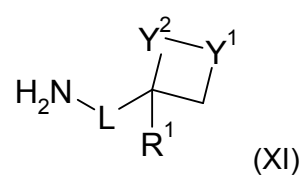
donde R₆ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;

a fin de formar un compuesto de la fórmula X:



donde R₂, R₃, R₄, R₅, A₁ y A₂ se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I, y R es OH, o alcoxi C₁–C₆;

y la reacción del compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI:

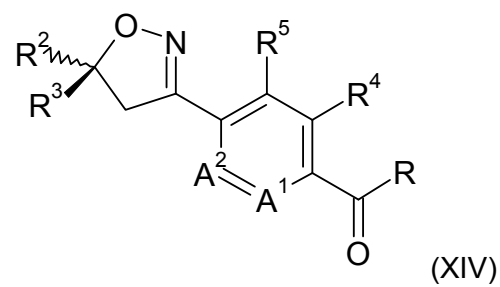


10 donde R₁, L, Y₁ e Y₂ se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I;

a fin de obtener el compuesto de la fórmula IB.

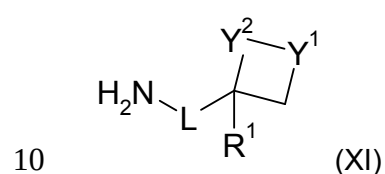
El proceso puede incluir pasos adicionales de conversión del compuesto de la fórmula X a partir del compuesto de la fórmula X donde R es OH, en un compuesto de la fórmula X

15 donde R es alcoxi C₁–C₆, o viceversa; o un paso de conversión de un compuesto de la fórmula X donde R es OH o alcoxi C₁–C₆ en un compuesto de la fórmula XIV:



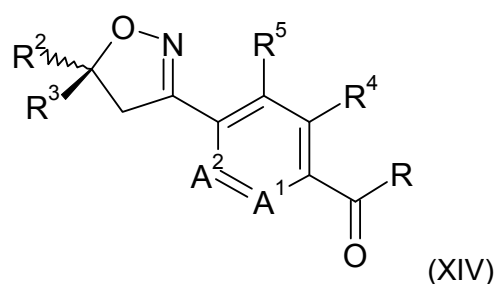
donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es F, Cl o Br, antes de la reacción del compuesto de la fórmula X (o el compuesto de la fórmula XIV) con un compuesto de la fórmula XI.

Por ejemplo, el proceso puede incluir un paso de conversión de un compuesto de la fórmula X donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es alcoxi C1–C6, en un compuesto de la fórmula X donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen de acuerdo con lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es OH; y posteriormente, la reacción del compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI:

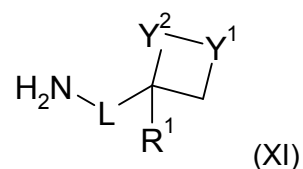


donde R1, L, Y1 e Y2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I, a fin de obtener el compuesto de la fórmula IB;

o el proceso puede incluir el paso de la conversión de un compuesto de la fórmula X donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen de acuerdo con lo descrito para un compuesto de la fórmula I y R es OH o alcoxi C1–C6; en un compuesto de la fórmula XIV



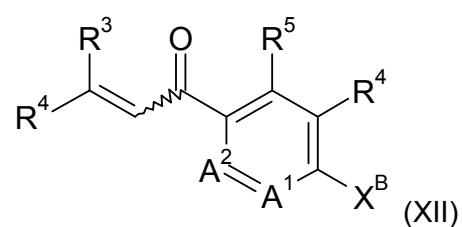
donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es F, Cl, Br, y posteriormente, la reacción del compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula XI:



donde R1, L, Y1 e Y2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I, a fin de obtener un compuesto de la fórmula IB.

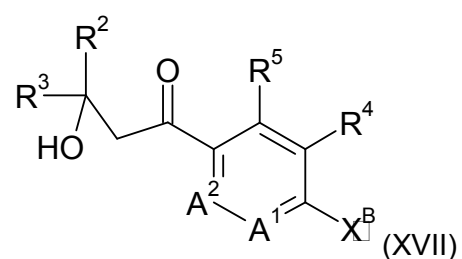
Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula IB puede comprender,

5 alternativamente, la reacción de un compuesto de la fórmula XII:



donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo descripto para un compuesto de la fórmula I y XB es un grupo de salida, por ejemplo, halógeno, tal como bromo;

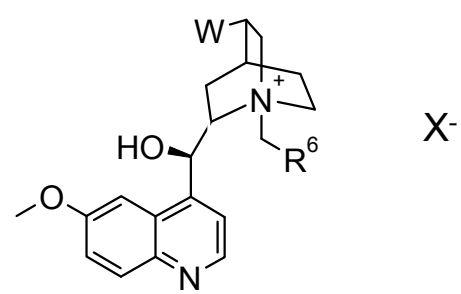
o un compuesto de la fórmula XVII:



donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se define conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y XB es un grupo de salida, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo;

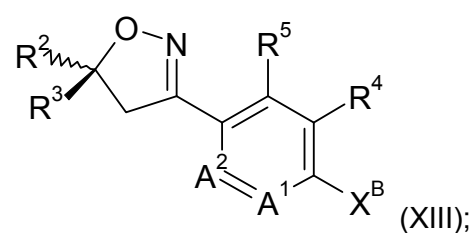
con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de

15 quinina, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:

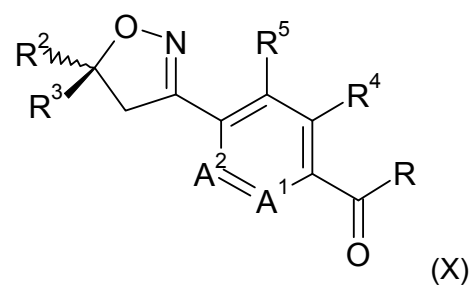


donde R₆ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, W es etilo o vinilo, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;

5 a fin de obtener un compuesto de la fórmula XIII:

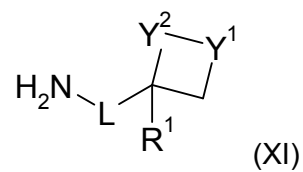


y o bien la reacción del compuesto de la fórmula XIII con monóxido de carbono y R-H, donde R es OH o alcoxi C₁-C₆, a fin de formar un compuesto de la fórmula X:



10 donde R₂, R₃, R₄, R₅, A₁ y A₂ se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es OH o alcoxi C₁-C₆;

y posteriormente, la reacción del compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI:

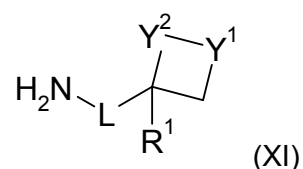


donde R1, L, Y1 e Y2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I;

a fin de obtener el enantiómero más biológicamente activo del compuesto de la fórmula I;

o la reacción del compuesto de la fórmula XIII con monóxido de carbono y un compuesto

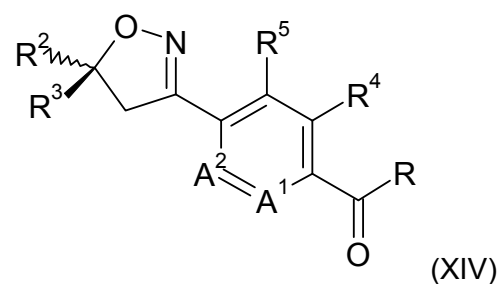
5 de la fórmula XI:



donde R1, L, Y1 e Y2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I;

a fin de obtener el enantiómero más biológicamente activo del compuesto de la fórmula I.

10 Asimismo, este proceso alternativo puede incluir pasos adicionales de conversión del compuesto de la fórmula X a partir de un compuesto de la fórmula X donde R es OH en un compuesto de la fórmula X donde R es alcoxi C1–C6, o viceversa; o un paso de conversión de un compuesto de la fórmula X donde R es OH o alcoxi C1–C6 en un compuesto de la fórmula XIV:



15

donde R2, R3, R4, R5, A1 y A2 se definen conforme a lo expuesto para un compuesto de la fórmula I y R es F, Cl o Br, antes de la reacción del compuesto de la fórmula X (o el compuesto de la fórmula XIV) con un compuesto de la fórmula XI.

Los valores preferidos de R2, R3, R4, R5, A1, A2 R1, L, Y1 e Y2 en los compuestos de

20 las fórmulas IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI y XVII son los mismos que los valores preferidos para los compuestos de la fórmula I.

Los procesos para la preparación del enantiómero más biológicamente activo del compuesto de la fórmula I (fórmula IB) en el cual la cadena lateral heterocíclica es unida a la molécula luego del paso estereoselectivo se relacionan asimismo con procesos para la preparación de una mezcla que comprende los dos enantiómeros del compuesto de la fórmula I (fórmulas IA y IB).

En los compuestos de la fórmula X, R es, preferentemente, OH.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos expuestos a continuación.

En un grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y1 es S e Y2 es CH2.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y1 es SO e Y2 es CH2.

10 En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y1 es SO2 e Y2 es CH2.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y2 es S e Y1 es CH2.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y2 es SO e Y1 es CH2.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, Y2 es SO2 e Y1 es CH2.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es S, y el otro es CH2; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO, y el otro es CH2; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

20 En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO2 y el otro es CH2; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es S, y el otro es CH2; A1 y A2 son C-H; R1 es hidrógeno o

25 metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5-dicloro-fenilo; y R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO y el otro es CH₂; A1 y A2 son C–H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; y R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3–butadieno.

- 5 En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO₂ y el otro es CH₂; A1 y A2 son C–H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; y R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3–butadieno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es S y el otro es CH₂; A1 es C–H; A2 es N; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

- 10 En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es S y el otro es CH₂; A1 es C–H; A2 es N; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO y el otro es CH₂; A1 es C–H; A2 es N; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

- 15 En aun otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO₂ y el otro es CH₂; A1 es C–H; A2 es N; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluorometilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

Preferentemente, cuando L es un enlace directo, Y2 es CH₂ e Y1 es S, SO o SO₂, y cuando L es metileno, Y2 es S, SO o SO₂ e Y1 es CH₂.

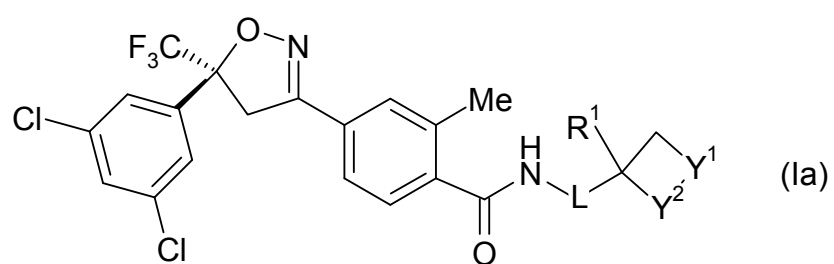
- 20 En los procesos de la invención donde Y1 o Y2 es S, en el compuesto de la fórmula IB, el proceso puede incluir el paso adicional de la oxidación del S hasta SO o SO₂.

Cada definición de sustituyente en cada grupo preferido de compuestos de la fórmula I puede yuxtaponerse con cualquier definición de sustituyente en cualquier otro grupo preferido de compuestos, en cualquier combinación. Los compuestos preferidos de la

- 25 fórmula II corresponden a los compuestos preferidos de la fórmula I.

Los compuestos preferidos de la fórmula I se exponen en la Tabla a continuación.

Tabla A: Compuestos de la fórmula I(a)



Comp. Nro.	L	R1	Y1	Y2
1	enlace	CH3	S	CH2
2	enlace	CH3	SO (cis)	CH2
3	enlace	CH3	SO (trans)	CH2
4	enlace	CH3	SO2	CH2
5	enlace	H	S	CH2
6	enlace	H	SO (cis)	CH2
7	enlace	H	SO (trans)	CH2
8	enlace	H	SO2	CH2
9	CH2	CH3	CH2	S
10	CH2	CH3	CH2	SO (cis)
11	CH2	CH3	CH2	SO (trans)
12	CH2	CH3	CH2	SO2
13	CH2	H	CH2	S
14	CH2	H	CH2	SO (cis)
15	CH2	H	CH2	SO (trans)
16	CH2	H	CH2	SO2

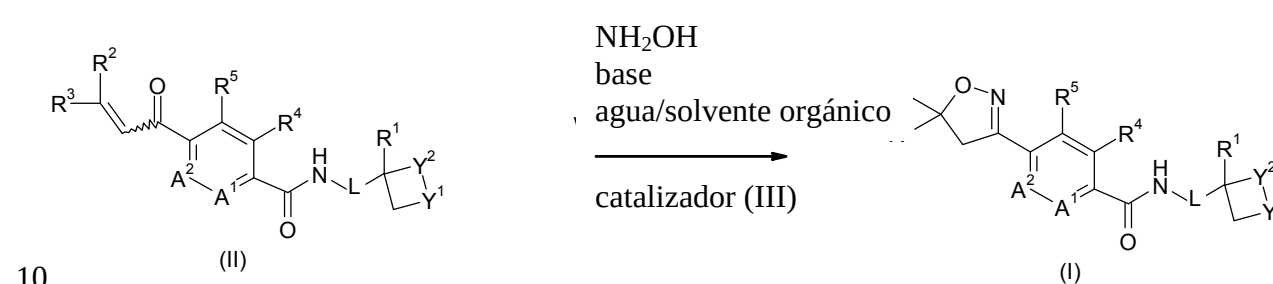
Teniendo en cuenta el estereocentro que es el asunto de la invención, la invención incluye

5 de otro modo todos los isómeros de los compuestos de la fórmula I (que incluye las

fórmulas IA y IB) y sus sales y N-óxidos, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y tautómeros. El enantiómero más biológicamente activo (es decir, el compuesto de la fórmula IB en relación con el compuesto de la fórmula IA) puede ser una mezcla de cualquier tipo de isómero de un compuesto de la fórmula I, o puede ser sustancialmente un solo tipo de isómero. Por ejemplo, donde Y1 o Y2 es SO, el enantiómero más biológicamente activo puede ser una mezcla de los isómeros cis y trans en cualquier relación, por ejemplo, en una relación molar de 1:99 a 99:1, por ejemplo, 10:1 a 1:10, por ejemplo, una relación molar sustancialmente de 50:50; por ejemplo, en algunos casos, la mezcla puede estar enriquecida con cis; en otros casos, la mezcla puede estar enriquecida con trans. A modo de ejemplo, en mezclas enriquecidas con trans del enantiómero más biológicamente activo, por ejemplo, cuando Y1 o Y2 es SO, la proporción molar del compuesto trans en la mezcla, en comparación con la cantidad total tanto del isómero cis como del isómero trans, es, por ejemplo, superior al 50%, por ejemplo, por lo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, o por lo menos 99%; por ejemplo, las mezclas pueden estar por lo menos 60% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para trans SO, por ejemplo, por lo menos 70% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para trans SO, por ejemplo, por lo menos 80% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para trans SO; por ejemplo, por lo menos 90% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para trans SO. Asimismo, en mezclas enriquecidas con cis (preferidas) del enantiómero más biológicamente activo, por ejemplo, cuando Y1 o Y2 es SO, la proporción molar del compuesto cis en la mezcla, en comparación con la cantidad total tanto de cis como de trans es, por ejemplo, superior al 50%, por ejemplo, por lo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, o por lo menos 99%, por ejemplo, por lo menos 60% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70,

80, o por lo menos 90% enriquecidas para cis SO; por ejemplo, por lo menos 70% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para cis SO; por ejemplo, por lo menos 80% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para cis SO; por ejemplo, por lo menos 90% enantiómeramente enriquecidas para la fórmula IB y por lo menos 60, 70, 80, o por lo menos 90% enriquecidas para cis SO). Y1 o Y2 es SO para los compuestos 2, 3, 6, 7, 10, 11, 14 y 15 en la Tabla A.

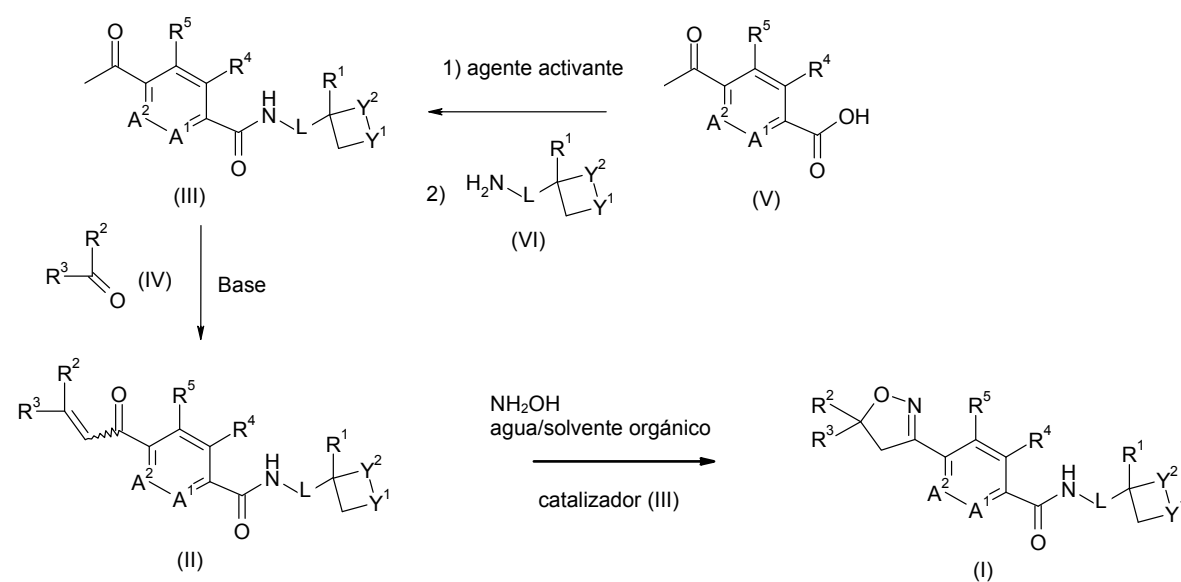
Esquema 1.



Los compuestos enantioenriquecidos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con hidroxilamina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral derivado de quinina, en una mezcla de agua y un solvente orgánico, como se muestra en el Esquema 1. En algunos casos, debe ser posible realizar la reacción en ausencia de un solvente orgánico, por ejemplo, cuando el compuesto de la fórmula II forma una fase líquida inmiscible con agua. Sin embargo, dichas reacciones se llevan a cabo, preferentemente, en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, preferentemente, 1,2-dicloroetano, a una temperatura entre -78°C y 60°C , preferentemente, entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, y a una dilución de, por ejemplo, entre 0,1 M y 1 M. El tiempo de reacción habitualmente es entre 30 minutos y 48 horas, preferentemente, entre 1 y 4 horas. La cantidad de catalizador habitualmente es entre 0,1 y 0,4 equivalentes molares, preferentemente, entre 0,1 y 0,2 equivalentes molares. La cantidad de hidroxilamina es, habitualmente, entre 1 y 20

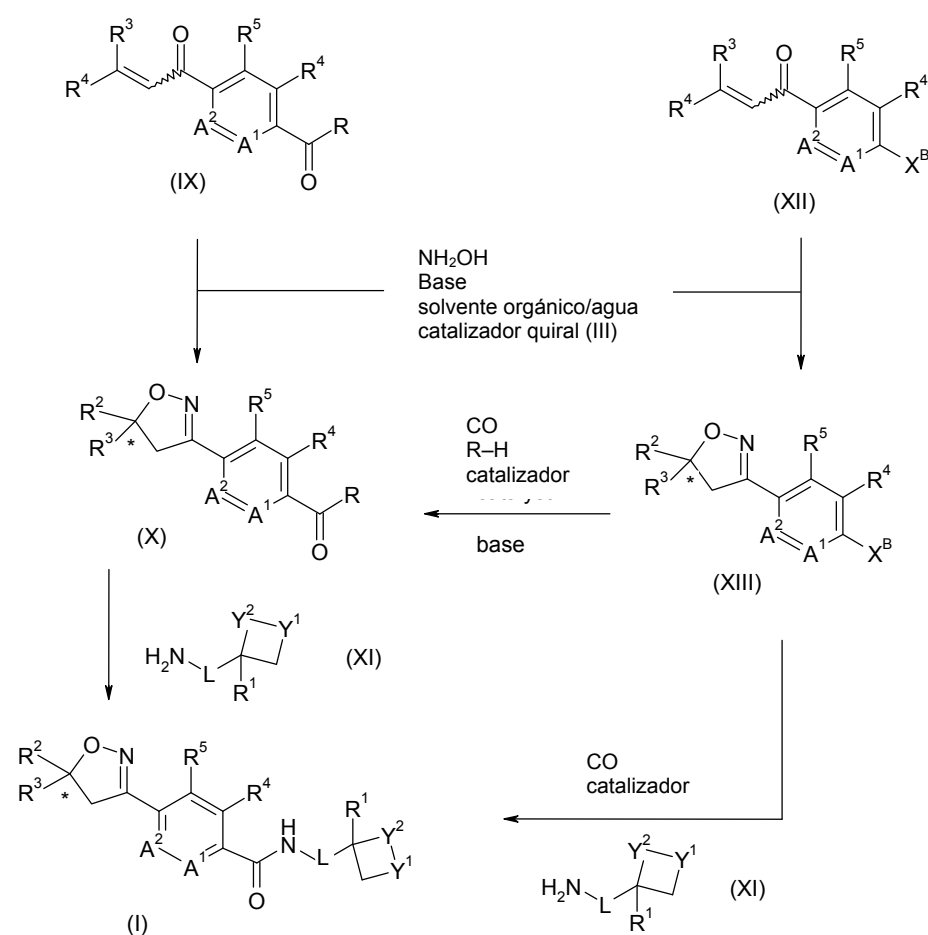
equivalentes, preferentemente, entre 2 y 6 equivalentes. Dichas reacciones habitualmente se llevan a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, preferentemente, hidróxido de sodio, en cantidades habituales entre 1 y 10 equivalentes, si bien pueden usarse cantidades subestequiométricas. Preferentemente, la cantidad de base utilizada es entre 2 y 6 equivalentes.

Esquema 2.



El compuesto de la fórmula II puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2009/080250.

Esquema 3.



Alternativamente, el enantiómero más biológicamente activo del compuesto de la fórmula I

5 puede prepararse selectivamente a partir de compuestos de la fórmula (IX) donde R es OH o alcoxi C1–C6 y (XII) donde XB es un grupo de salida, por ejemplo, un halógeno tal como bromo, usando una reacción asimétrica similar a aquella utilizada para la conversión de (II) en el enantiómero más biológicamente activo de (I) como se muestra en el Esquema 3. En dicho caso, los compuestos de la fórmula (X) y (XIII) se obtienen de

10 manera enantioselectiva y pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula (I) usando los siguientes métodos.

1) Los compuestos de la fórmula (I) donde G1 es oxígeno pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (X) donde R es OH, alcoxi C1–C6 o Cl, F o Br, con una amina de la fórmula (XI) como se muestra en el Esquema 3. Cuando R es OH,

dichas reacciones habitualmente se llevan a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") o cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), en presencia de una base, y opcionalmente, en presencia de un catalizador nucleófilo, tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Cuando R es Cl, dichas reacciones habitualmente se llevan a cabo en presencia de una base, y opcionalmente, en presencia de un catalizador nucleófilo. En forma alternativa, es posible conducir la reacción en un sistema bifásico que comprende un solvente orgánico, preferentemente, acetato de etilo, y un solvente acuoso, preferentemente, una solución de hidrógeno carbonato sódico.

10 Cuando R es alcoxi C1-C6, a veces es posible convertir el éster directamente en la amida, mediante el calentamiento del éster y la amina juntos, en un proceso térmico. Las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig). Los solventes preferidos son N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y tolueno. La reacción se

15 lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 100°C, preferentemente, de 15°C a 30°C, en particular, a temperatura ambiente. Las aminas de la fórmula (XII) son conocidas en la literatura, o pueden ser preparadas usando métodos conocidos para el experto en el arte.

2) Los haluros ácidos de la fórmula (X), donde R es Cl, F o Br, pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de la fórmula (X), donde R es OH, en condiciones convencionales,

20 tales como el tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Un solvente preferido es diclorometano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 100°C, preferentemente, de 15°C a 30°C, en particular, a temperatura ambiente.

3) Los ácidos carboxílicos de la fórmula (X), donde R es OH, pueden prepararse a partir de ésteres de la fórmula (X), donde G1 es oxígeno y R es alcoxi C1-C6. Es sabido por el

25 experto en el arte que hay muchos métodos para la hidrólisis de dichos ésteres, de acuerdo con la naturaleza del grupo alcoxi. Un método ampliamente utilizado para lograr dicha transformación es el tratamiento del éster con un hidróxido alcalino, tal como

hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente, tal como etanol o tetrahidrofurano, en presencia de agua. Otro método es el tratamiento del éster con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un solvente, tal como diclorometano, seguido de la adición de agua. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 150°C, preferentemente, de 15°C a 100°C, en particular, a 50°C.

- 4) Los compuestos de la fórmula (X) donde R es alcoxi C1–C6 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XII) donde XB es un grupo de salida, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo, con monóxido de carbono y un alcohol de la fórmula R–OH, tal como etanol, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bis–(trifenilfosfina)paladio (II), y una base, tal como piridina, trietilamina, 4–(dimetilamino)–piridina (“DMAP”) o diisopropiletilamina (base de Hunig). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 200°C, preferentemente, de 100°C a 150°C, en particular, a 115°C. La reacción se lleva a cabo a una presión de 5 a 20 MPa (50 a 200 bar), preferentemente, de 10 a 15 MPa (100 a 150 bar), en particular, a 12 MPa (120 bar).
- 5) Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) donde XB es un grupo de salida, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo, con monóxido de carbono y una amina de la fórmula (XI), en presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio (II) o dicloruro de bis–(trifenilfosfina)paladio (II), opcionalmente, en presencia de un ligando, tal como trifenilfosfina, y una base, tal como carbonato de sodio, piridina, trietilamina, 4–(dimetilamino)–piridina (“DMAP”) o diisopropiletilamina (base de Hunig), en un solvente tal como agua, N,N–dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 200°C, preferentemente, de 100°C a 150°C. La reacción se lleva a cabo a una presión de 5 a 20 MPa (50 a 200 bar), preferentemente, de 10 a 15 MPa (100 a 150 bar).

Los enantiómeros biológicamente activos de los compuestos de la fórmula (I) y sus mezclas enantiómeramente enriquecidas pueden usarse para combatir y controlar

infestaciones de plagas de insectos tales como lepidópteros, dípteros, hemípteros, tisanópteros, ortópteros, dictiópteros, coleópteros, sifonápteros, himenópteros e isópteros, y además, otras plagas de invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. Los insectos, ácaros, nematodos y moluscos, de aquí en adelante, se denominan colectivamente plagas. Las plagas que pueden ser combatidas y controladas mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (donde dicho término incluye el crecimiento de cultivos para alimento y productos de fibras), la horticultura y la cría de animales, animales de compañía, la forestación y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutos, granos, y maderaje); aquellas plagas asociadas con el daño de estructuras hechas por el hombre, y la transmisión de enfermedades del hombre y el animal; y además, plagas molestas (como moscas).

En un aspecto adicional, la invención provee un método para la protección de un animal contra una plaga de invertebrados parasitarios, que comprende la administración al animal, de una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto o de una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención. En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención, para el uso en la protección de un animal contra una plaga de invertebrados parasitarios. En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención, en la elaboración de un medicamento para la protección de un animal contra una plaga de invertebrados parasitarios.

En un aspecto adicional, la invención provee un método de tratamiento de un animal que sufre de una plaga de invertebrados parasitarios, que comprende la administración al animal, de una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención. En otro aspecto, la invención provee un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención, para el uso en el tratamiento de un animal que sufre de una plaga de invertebrados parasitarios. En otro

aspecto, la invención provee el uso de un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un animal que sufre de una plaga de invertebrados parasitarios.

Ejemplos de especies de plagas que pueden ser controladas por los enantiómeros

- 5 biológicamente activos de los compuestos de la fórmula (I) y sus mezclas enantiómeramente enriquecidas incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), género *Lygus* (cápside), género *Dysdercus* (cápside), *Nilaparvata lugens* (fulgomorfos), *Nephotettix incticeps* (saltahojras), género *Nezara* (chinchas), género *Euschistus* (chinchas), género *Leptocoris* (género), *Frankliniella*
- 10 *occidentalis* (tisanóptero), género *Thrips* (tisanópteros), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la papa de Colorado), *Anthonomus grandis* (gorgojo del algodón), género *Aonidiella* (cochinillas), género *Trialeurodes* (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (perforador del maíz europeo), *Spodoptera littoralis* (lombriz de la hoja del algodón), *Heliothis virescens* (lombriz del brote del tabaco), *Helicoverpa*
- 15 *armigera* (gorgojo del algodón), *Helicoverpa zea* (gorgojo del algodón), *Sylepta derogata* (enrollador de la hoja del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla dorso de diamante), género *Agrotis* (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (perforador del tallo del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), género *Diabrotica* (lombrices de raíz), *Panonychus ulmi* (ácaros rojos
- 20 europeos), *Panonychus citri* (ácaros rojos de los cítricos), *Tetranychus urticae* (ácaro araña de dos manchas), *Tetranychus cinnabarinus* (ácaro araña carmín), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de roya del cítrico), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro ancho), género *Brevipalpus* (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata de la vaca), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), género
- 25 *Liriomyza* (minador), *Musca domestica* (mosca de hogar), *Aedes aegypti* (mosquito), género *Anopheles* (mosquitos), género *Culex* (mosquitos), género *Lucilia* (moscardones), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis*

(cucaracha), termitas de la familia de las mastotermidas (por ejemplo, el género *Mastotermes*), las kalotermidas (por ejemplo, el género *Neotermes*), las rinotermidas (por ejemplo, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus* y *R. santonensis*) y las termitas (por ejemplo, *Globitermes sulfureus*),

5 *Solenopsis geminata* (hormiga colorada), *Monomorium pharaonis* (hormiga de interior), género *Damalinia* y género *Linognathus* (piojos picadores y succionadores), género *Meloidogyne* (nematodos de nudo de raíz), género *Globodera* y género *Heterodera* (nematodos de quiste), género *Pratylenchus* (nematodos productores de lesión), género *Rhodopholus* (nematodos excavadores de la banana), género *Tylenchulus* (nematodos

10 del cítrico), *Haemonchus contortus* (lombriz “poste de barbero”), *Caenorhabditis elegans* (anguila del vinagre), género *Trichostrongylus* (nematodos gastrointestinales) y *Deroceras reticulatum* (babosa).

Los compuestos de la invención pueden usarse para el control de plagas en diversas plantas, que incluyen soja, maíz, caña de azúcar, alfalfa, plantas del género *Brassica*,

15 colza de semilla oleaginosa (por ejemplo, canola), papa (que incluye la batata), algodón, arroz, café, cítricos, almendras, vegetales (por ejemplo, tomates, pimientos, ajíes, berenjena, pepino, calabaza, etc.), té, vegetales de bulbo (por ejemplo, cebolla, puerro, etc.), uvas, frutos de pepitas (por ejemplo, manzanas, peras, etc.), y frutos de hueso (por ejemplo, peras, ciruelas, etc.).

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en soja para el control, por ejemplo, de *Elasmopalpus lignosellus*, *Diloboderus abderus*, *Diabrotica speciosa*, *Sternechus subsignatus*, *Formicidae*, *Agrotis ypsilon*, género *Julus*, *Anticarsia gemmatilis*, género *Megascelis*, género *Procornitermes*, *Gryllotalpidae*, *Nezara viridula*, género *Piezodorus*, género *Acrosternum*, género *Neomegalotomus*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*,

25 género *Edessa*, *Liogenys fuscus*, *Euchistus heros*, perforador del tallo, *Scaptocoris castanea*, género *Phyllophaga*, *Pseudoplusia includens*, género *Spodoptera*, *Bemisia tabaci*, género *Agriotes*. Los compuestos de la invención se usan, preferentemente, en

soja, para el control de *Diloboderus abderus*, *Diabrotica speciosa*, *Nezara viridula*, género *Piezodorus*, género *Acrosternum*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Euchistus heros*, género *Phyllophaga*, género *Agriotes*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en maíz para el control de, por ejemplo,

- 5 *Euchistus heros*, *Dichelops furcatus*, *Diloboderus abderus*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Spodoptera frugiperda*, *Nezara viridula*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Agrotis ypsilon*, *Diabrotica speciosa*, *Heteroptera*, género *Procornitermes*, *Scaptocoris castanea*, *Formicidae*, género *Julus*, *Dalbulus maidis*, *Diabrotica virgifera*, *Mocis latipes*, *Bemisia tabaci*, género *Heliothis*, género *Tetranychus*, género *Thrips*, género *Phyllophaga*, género
- 10 *Scaptocoris*, *Liogenys fuscus*, género *Spodoptera*., género *Ostrinia*, género *Sesamia*, género *Agriotes*. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en maíz para el control de *Euchistus heros*, *Dichelops furcatus*, *Diloboderus abderus*, *Nezara viridula*, *Cerotoma trifurcata*, *Popillia japonica*, *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica virgifera*, género *Tetranychus*., género *Thrips*, género *Phyllophaga*, género *Scaptocoris*, género *Agriotes*.

- 15 Los compuestos de la invención pueden usarse en caña de azúcar para el control de, por ejemplo, el género *Sphenophorus*, termitas, género *Mahanarva*. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en caña de azúcar para el control de termitas, género *Mahanarva*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en alfalfa para el control de, por ejemplo,

- 20 *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Colias eurytheme*, género *Collops*, *Empoasca solana*, *Epitrix*, género *Geocoris*, *Lygus hesperus*, *Lygus lineolaris*, género *Spissistilus*, género *Spodoptera*, *Trichoplusia ni*. Los compuestos de la invención se usan, preferentemente, en alfalfa, para el control de *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Empoasca solana*, *Epitrix*, *Lygus hesperus*, *Lygus lineolaris*, *Trichoplusia ni*.
- 25 Los compuestos de la invención pueden usarse en plantas del género *Brassica* para el control de, por ejemplo, *Plutella xylostella*, género *Pieris*, género *Mamestra*, género *Plusia*, *Trichoplusia ni*, género *Phyllotreta*, género *Spodoptera*, *Empoasca solana*, género

Thrips, género Spodoptera, género Delia. Los compuestos de la invención se usan, preferentemente, en plantas del género Brassica para el control de Plutella xylostella, género Pieris, género Plusia, Trichoplusia ni, género Phyllotreta, género Thrips.

Los compuestos de la invención pueden usarse en colza de semilla oleaginosa, por ejemplo, canola, para el control de, por ejemplo, el género Meligethes, Ceutorhynchus napi, género Psylloides.

Los compuestos de la invención pueden usarse en papas, que incluyen batatas, para el control de, por ejemplo, género Empoasca, género Leptinotarsa, Diabrotica speciosa, género Phthorimaea, género Paratrioza, Maladera matrida, género Agriotes. Los compuestos de la invención se usan preferentemente en papas, que incluyen batatas, para el control del género Empoasca, género Leptinotarsa, Diabrotica speciosa, género Phthorimaea, género Paratrioza, género Agriotes.

Los compuestos de la invención pueden usarse en algodón para el control de, por ejemplo, Anthonomus grandis, género Pectinophora, género Heliothis, género Spodoptera, género Tetranychus, género Empoasca, género Thrips, Bemisia tabaci, género Lygus, género Phyllophaga, género Scaptocoris. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en algodón para el control de Anthonomus grandis, género Tetranychus, género Empoasca, género Thrips, género Lygus, género Phyllophaga, género Scaptocoris.

Los compuestos de la invención pueden usarse en arroz para el control de, por ejemplo, el género Leptocorisa, género Cnaphalocrosis, género Chilo, género Scirpophaga, género Lissorhoptrus, Oebalus pugnax. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en arroz para el control del género Leptocorisa, género Lissorhoptrus, y Oebalus pugnax.

Los compuestos de la invención pueden usarse en café para el control, por ejemplo, de Hypothenemus Hampei, Perileucoptera Coffeella, género Tetranychus. Los compuestos

de la invención, preferentemente, se usan en café para el control de *Hypothenemus Hampei*, *Perileucoptera Coffeella*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en cítricos para el control de, por ejemplo, *Panonychus citri*, *Phyllocoptruta oleivora*, género *Brevipalpus*, *Diaphorina citri*, género
 5 *Scirtothrips*, género *Thrips*, género *Unaspis*, *Ceratitis capitata*, género *Phyllocnistis*. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en cítricos para el control de *Panonychus citri*, *Phyllocoptruta oleivora*, género *Brevipalpus*, *Diaphorina citri*, género *Scirtothrips*, género *Thrips*, género *Phyllocnistis*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en almendras para el control, por ejemplo,
 10 de *Amyelois transitella*, género *Tetranychus*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en vegetales, que incluyen tomates, pimientos, ajíes, berenjenas, pepinos, calabazas, etc., para el control del género *Thrips*, género *Tetranychus*, género *Polyphagotarsonemus*, género *Aculops*, género *Empoasca*, género *Spodoptera*, género *Heliothis*, *Tuta absoluta*, género *Liriomyza*, *Bemisia tabaci*,
 15 género *Trialeurodes*, género *Paratrioza*, *Frankliniella occidentalis*, género *Frankliniella*, género *Anthonomus*, género *Phyllotreta*, género *Amrasca*, género *Epilachna*, género *Halyomorpha*, género *Scirtothrips*, género *Leucinodes*, género *Neoleucinodes*. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en vegetales, que incluyen tomates, pimientos, ajíes, berenjenas, pepinos, calabazas, etc., para el control de, por
 20 ejemplo, el género *Thrips*, género *Tetranychus*, género *Polyphagotarsonemus*, género *Aculops*, género *Empoasca*, género *Spodoptera*, género *Heliothis*, *Tuta absoluta*, género *Liriomyza*, género *Paratrioza*, *Frankliniella occidentalis*, género *Frankliniella*, género *Amrasca*, género *Scirtothrips*, género *Leucinodes*, género *Neoleucinodes*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en té para el control de, por ejemplo, el
 25 género *Pseudaulacaspis*, género *Empoasca*, género *Scirtothrips*, *Caloptilia theivora*. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en té, para el control del género *Empoasca*, género *Scirtothrips*.

Los compuestos de la invención pueden usarse en vegetales de bulbo, que incluyen cebolla, puerro, etc., para el control de, por ejemplo, el género Thrips, género Spodoptera, género Heliothis. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en vegetales de bulbo, que incluyen cebolla, puerro, etc., para el control del género Tthrips.

- 5 Los compuestos de la invención pueden usarse en uvas para el control de, por ejemplo, el género Empoasca, género Lobesia, género Frankliniella, género Thrips, género Tetranychus, Rhipiphorothrips Cruentatus, Eotetranychus Willamettei, Erythroneura Elegantula, género Scaphoides. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en uvas para el control del género Frankliniella, género Thrips, género Tetranychus,
- 10 Rhipiphorothrips Cruentatus, género Scaphoides .

Los compuestos de la invención pueden usarse en frutos de pepitas, que incluyen manzanas, peras, etc., para el control de, por ejemplo, el género Cacopsylla, género Psylla, Panonychus ulmi, Cydia pomonella. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en frutos de pepitas, que incluyen manzanas, peras, etc., para

- 15 el control del género Cacopsylla, género Psylla, Panonychus ulmi.

Los compuestos de la invención pueden usarse en frutos de hueso para el control de, por ejemplo, Grapholita molesta, género Scirtothrips, género Thrips, género Frankliniella, género Tetranychus. Los compuestos de la invención, preferentemente, se usan en frutos de hueso para el control del género Scirtothrips, género Thrips, género Frankliniella,

20 género Tetranychus.

- La invención, por lo tanto, provee un método para el combate o el control de insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende la aplicación de una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o moluscicidamente eficaz del enantiómero más biológicamente activo de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus mezclas enantiómeramente
- 25 enriquecidas, o una composición que los contienen, a una plaga, al lugar de una plaga, preferentemente, una planta, a una planta sensible al ataque de una plaga, o a material de propagación de plantas, sensible al ataque de una plaga. Los enantiómeros más

biológicamente activos de los compuestos de la fórmula (I) y sus mezclas enantiómeramente enriquecidas se usan, preferentemente, contra insectos, ácaros o nematodos.

El término "planta", de acuerdo con esta solicitud, incluye plántulas, arbustos y árboles.

- 5 Se entiende que el término "material de propagación de plantas" representa partes generadoras de la planta, como semillas, que pueden usarse para la multiplicación de la planta, y material vegetal, como mugrones o tubérculos, por ejemplo, papas. A modo de ejemplo, pueden mencionarse semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. Pueden mencionarse también las plantas germinadas
- 10 y plantas jóvenes que serán trasplantadas luego de la germinación o luego de la emergencia del suelo. Estas plantas jóvenes pueden ser protegidas antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferentemente, se entiende que el "material de propagación de plantas" representa semillas.

- Debe entenderse que los cultivos incluyen además aquellos cultivos que se han tornado
- 15 tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS (sigla de "acetolactato sintasa"), GS (sigla de "glutamina sintetasa"), EPSPS (sigla en inglés de "5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa"), PPO (sigla de "protoporfirinógeno oxidasa") y HPPD (sigla en inglés de "hidroxifenilpiruvato dioxigenasa")), como consecuencia de métodos convencionales de cultivo o de ingeniería genética. Un ejemplo de cultivo que se
- 20 ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, tales como imazamox, por métodos convencionales de cultivo es la colza de verano Clearfield® (canola). Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas por medio de métodos de la ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, que pueden obtenerse en el mercado con las denominaciones comerciales RoundupReady® y
- 25 LibertyLink®.

Debe entenderse que los cultivos también abarcan aquellos que se han tornado resistentes a insectos nocivos por medio de métodos de la ingeniería genética, por

ejemplo, maíz Bt (resistente al perforador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y, además, papas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Ejemplos de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican para resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papa), NatureGard® y Protexcta®.

Los cultivos de plantas o su material de semillas pueden ser resistentes a herbicidas, y al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de insectos (eventos transgénicos “acumulados”). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida, mientras que al mismo tiempo, son tolerantes a glifosato.

Debe entenderse que el término “cultivos” abarca también aquellos cultivos que se obtienen por métodos convencionales de cultivo o de la ingeniería genética, y que contienen los así denominados rasgos de rendimiento (por ejemplo, mejor sabor, estabilidad de almacenamiento y mayor valor nutricional).

A fin de aplicar el enantiómero biológicamente más activo de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus mezclas enantiómeramente enriquecidas, como un insecticida, acaricida, nematocida o moluscicida a una plaga, al sitio de una plaga, o a una planta sensible al ataque de una plaga, habitualmente, dicho compuesto o mezcla se formula en una composición que incluye, además de dicho compuesto o mezcla, un portador o diluyente inerte adecuado, y en forma opcional, un agente tensoactivo (ATA). Los ATA son agentes químicos que son capaces de modificar las propiedades de una interfaz (por ejemplo, las interfaces de líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) mediante la disminución de la tensión interfacial, para de ese modo, conducir a cambios en otras propiedades (por ejemplo, la dispersión, emulsión y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, 0,0001 a 95%, más preferentemente, 1 a 85%, por ejemplo, 5 a 60%, del enantiómero más biológicamente

activo de un compuesto de la fórmula (I), o de su mezcla enantiómeramente enriquecida.

Generalmente, la composición se usa para el control de plagas, de modo que el compuesto o la mezcla se aplica en una proporción de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferentemente, de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferentemente, de 1 g a 1 kg por hectárea.

Cuando se usa en un abono de semillas, el compuesto o la mezcla se emplea en una proporción de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo, 0,001 g o 0,05 g), preferentemente, 0,005 g a 10 g, más preferentemente, 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semillas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o moluscicida que comprende una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o moluscicidamente eficaz del enantiómero más biológicamente activo de un compuesto de fórmula (I) o una de sus mezclas enantiómeramente enriquecidas, y un portador o diluyente adecuado para dicho compuesto o mezcla. Preferentemente, la composición es una composición insecticida, acaricida, nematocida o moluscicida.

Las composiciones pueden seleccionarse de una cantidad de tipos de formulaciones, entre ellos, polvos para espolvoreo (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GSA), gránulos dispersables en agua (GDA), polvos para mezclar con agua (PMA), gránulos (GR) (liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles con aceite (LA), líquidos de volumen ultrabajo (UL), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EA) como de agua en aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados de suspensión (CSUS), aerosoles, formulaciones para neblina/humo, suspensiones para cápsulas (SCAP) y formulaciones para tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cualquier caso dependerá del propósito particular contemplado y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

Los polvos para espolvoreo (PE) pueden prepararse mezclando compuestos o mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención con uno o más diluyentes sólidos (por

ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorilonita, kieselguhr, creta, tierra de diatomeas, fosfatos cálcicos, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos), y moliendo en forma mecánica la mezcla hasta obtener un polvo fino.

- 5 Los polvos solubles (PS) pueden prepararse mezclando los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una
- 10 mezcla de dichos agentes, a fin de mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. La mezcla luego es molida hasta obtener un polvo fino. Además, pueden granularse composiciones similares, para formar gránulos solubles en agua (GSA).

- Los polvos para mezclar con agua (PMA) pueden prepararse mezclando los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención con uno o más portadores
- 15 o diluyentes sólidos, uno o más agentes humectantes, y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes, y en forma opcional, uno o más agentes de suspensión, a fin de facilitar la dispersión en líquidos. La mezcla luego es molida hasta obtener un polvo fino. Además, pueden granularse composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (GDA).

- 20 Los gránulos (GR) pueden formarse ya sea mediante la granulación de los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención con uno o más portadores o diluyentes sólidos en polvo, ya sea a partir de gránulos vacíos previamente formados, que absorben los compuestos y las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención (o una solución de dichos compuestos o mezclas, en un agente adecuado) en un material
- 25 granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulguita, tierra de batán, kieselguhr, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas), o que adsorben los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención (o una

solución de dichos compuestos o mezclas en un agente adecuado) en un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos); y el secado, en caso de ser necesario. Los agentes utilizados comúnmente para auxiliar en la absorción o adsorción comprenden solventes (tales como solventes de hidrocarburos aromáticos y alifáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Asimismo, pueden incluirse en los gránulos uno o más aditivos adicionales (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) pueden prepararse mediante la disolución de los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención en agua o en un solvente orgánico, tal como una cetona, un alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensoactivo (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o evitar la cristalización en un depósito de pulverización).

Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite en agua (EA) pueden prepararse por medio de la disolución de un compuesto de la fórmula (I) en un solvente orgánico (que en forma opcional, contiene uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los solventes orgánicos adecuados para el uso en CE comprenden hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tales como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C8-C10) e hidrocarburos clorados. Un producto de CE puede emulsionarse espontáneamente con el agregado de agua, a fin de producir una emulsión con suficiente estabilidad como para permitir la aplicación por pulverización a través del equipo apropiado. La preparación de una EA supone la obtención de los compuestos o las

mezclas de la invención, ya sea como un líquido (si no es líquido a temperatura ambiente, puede fusionarse a una temperatura razonable, en general, inferior a 70°C), ya sea en solución (disolviéndolo en un solvente apropiado), y luego, la emulsión de la solución o el líquido resultante en agua que contiene uno o más ATA, en condiciones de alto corte, para obtener una emulsión. Los solventes adecuados para el uso en EA comprenden aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), solventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros solventes orgánicos apropiados que tienen baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) pueden prepararse mediante la mezcla de agua con una combinación de uno o más solventes con uno o más ATA, para producir de manera espontánea una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención se presentan inicialmente ya sea en agua, ya sea en la combinación de solvente/ATA. Los solventes adecuados para el uso en ME comprenden aquellos descritos anteriormente para el uso en CE o EA. Una ME puede ser o bien un sistema de aceite en agua, o de agua en aceite (la determinación del sistema presente puede realizarse por mediciones de conductividad), y puede ser adecuada para la mezcla de pesticidas solubles en agua y solubles en aceites en la misma formulación. Una ME es adecuada para la dilución en agua, y o bien permanece como una microemulsión, o forma una emulsión convencional de aceite en agua.

Los concentrados de suspensión (CSUS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención. Los CSUS pueden prepararse mediante la molienda de cuentas o bolas de los compuestos sólidos o sus mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención, en un medio adecuado, en forma opcional, con uno o más agentes dispersantes, a fin de producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Pueden incluirse uno o más agentes humectantes en la

composición, y puede incluirse un agente de suspensión a fin de reducir la velocidad a la cual se asientan las partículas. Alternativamente, los compuestos y las mezclas de la invención pueden ser molidos en seco y agregados a agua que contiene agentes descriptos con anterioridad, a fin de producir el producto final deseado.

- 5 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención y un propulsor adecuado (por ejemplo, n-butano). Un compuesto o una mezcla de la invención también puede disolverse o dispersarse en un medio apropiado (por ejemplo, agua o un líquido miscible con agua, tal como n-propanol), a fin de proporcionar composiciones para el uso en bombas de
- 10 pulverización manuales, no presurizadas.

Puede mezclarse un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención en estado seco con una mezcla pirotécnica, a fin de formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contiene el compuesto.

- Las suspensiones para cápsulas (SCAP) pueden prepararse de manera similar a la
- 15 preparación de formulaciones EA, pero con una etapa adicional de polimerización, de modo de obtener una dispersión acuosa de gotas de aceite, en la cual cada gota de aceite está encapsulada por un caparazón polimérico, y contiene un compuesto o una mezcla de la invención, y en forma opcional, un portador o diluyente para dicho compuesto o para dicha mezcla. El caparazón polimérico puede elaborarse ya sea mediante una reacción de
- 20 policondensación de interfaz, ya sea por medio de un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto o de la mezcla de la invención, y pueden usarse para el tratamiento de semillas. Además, un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención puede formularse en una matriz polimérica biodegradable, a fin de lograr la liberación lenta y
- 25 controlada del compuesto.

Una composición puede comprender uno o más aditivos, de modo de mejorar el comportamiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación,

retención o distribución sobre las superficies; la resistencia a la lluvia sobre las superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto o de una mezcla de la invención).

Dichos aditivos comprenden agentes tensoactivos, aditivos para la pulverización a base de aceites, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites de plantas naturales (tales como aceite de soja y de semilla de colza) y combinaciones de estos con otros coadyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden ayudar a la acción de un compuesto o de una mezcla de la invención, o modificar dicha acción).

Un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención además puede formularse para el uso como un tratamiento de semillas, por ejemplo, como una composición en polvo, tal como un polvo para el tratamiento de semillas en seco (SE), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua para tratamiento en suspensión (WS), o como una composición líquida, por ejemplo, un concentrado fluible (FS), una solución (LS) o una suspensión para cápsula (SCAP). Las preparaciones de composiciones SE, SS, WS, FS y LS son muy similares a aquellas, respectivamente, de composiciones PE, PS, PMA, CSUS y CD descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas pueden comprender un agente para auxiliar en la adhesión de la composición a las semillas (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).

Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser agentes de la clase ATA del tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

Los ATA adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetil amonio), imidazolininas y sales de aminas.

Los ATA aniónicos adecuados comprenden sales metálicas alcalinas de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecibencenosulfonato de sodio, dodecibencenosulfonato de calcio, butilnaftaleno sulfonato y mezclas de diisopropil- y triisopropil-naftaleno sulfonatos sódicos), éter sulfatos, éter sulfatos

alcohólicos (por ejemplo, lauret-3-sulfato sódico), éter carboxilatos (por ejemplo, lauret-3-carboxilato sódico), ésteres de fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (principalmente, monoésteres) o pentóxido de fósforo (principalmente, diésteres), por ejemplo, la reacción entre lauril alcohol y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden ser etoxilados), sulfosuccinamatos, parafina u olefina sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

Los ATA adecuados del tipo anfótero comprenden betaínas, propionatos y glicinatos.

Los ATA apropiados del tipo no iónico abarcan productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de estos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos); óxidos de aminas (por ejemplo, óxido de lauril dimetil amina); y lecitinas.

Los agentes de suspensión adecuados comprenden coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas de dilatación (tales como bentonita o atapulguita).

Puede aplicarse un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención mediante cualquiera de los medios conocidos para la aplicación de compuestos pesticidas. Por ejemplo, puede aplicarse directamente, formulado o sin formular, a las plagas o al lugar de las plagas (tal como el hábitat de las plagas, o a una planta en crecimiento sensible a la infestación por las plagas), o a cualquier parte de la planta, por ejemplo, el follaje, los tallos, las ramas o raíces; a las semillas antes de la plantación, o a otros medios de crecimiento o de plantación de las plantas (por ejemplo, el suelo que rodea las raíces, suelo en general, agua de arrozales o sistemas de cultivo hidropónicos);

o puede pulverizarse, espolvorearse, aplicarse mediante el sumergido, aplicarse como una formulación en crema o pasta, aplicarse como un vapor, o aplicarse mediante la distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o en un entorno

5 acuoso.

Un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención además puede inyectarse en las plantas, o rociarse sobre la vegetación, usando técnicas de pulverización electrodinámica u otros métodos de bajo volumen; o puede aplicarse por medio de sistemas de irrigación aérea o terrestre.

- 10 Las composiciones para el uso como preparaciones acuosas (dispersiones o soluciones acuosas), en general, se suministran en forma de un concentrado que contiene una alta proporción del ingrediente activo, donde dicho concentrado se agrega al agua antes del uso. A menudo, es necesario que estos concentrados, que pueden abarcar CD, CSUS, CE, EA, ME, GSA, PS, PMA, GDA y SCAP, soporten largos períodos de almacenamiento,
- 15 y que luego de dicho almacenamiento, puedan ser agregados al agua a fin de formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un lapso de tiempo suficiente para permitir la aplicación mediante un equipo convencional de pulverización. Dichas preparaciones acuosas pueden contener diversas cantidades de un compuesto o de una mezcla de la invención (por ejemplo, 0,0001 a 10% en peso), de acuerdo con el
- 20 propósito de su utilización.

Un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención puede usarse en mezclas con fertilizantes (por ejemplo, fertilizantes que contienen nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulaciones adecuados comprenden gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen, preferentemente, hasta 25% en peso de los compuestos y las

25 mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención.

La invención, por lo tanto, provee además una composición de fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto o una mezcla enantiómeramente enriquecida de la invención.

Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tienen actividad biológica, por ejemplo, micronutrientes, o compuestos que tienen actividad fungicida, o que poseen actividad reguladora del crecimiento de las plantas, actividad herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

Los compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención pueden ser el único ingrediente activo de la composición, o pueden presentarse en mezcla con uno o más ingredientes activos adicionales, tales como un pesticida, fungicida, sinergista, herbicida o un regulador del crecimiento de las plantas, cuando es apropiado. Un ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tiene un espectro de actividad más amplio, o mayor persistencia en un lugar; provocar un efecto sinérgico de la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, incrementando la velocidad del efecto, o superando la fuerza repelente) de los compuestos y las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención; o ayudar a superar o evitar la manifestación de resistencia a los componentes individuales. El ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad propuesta de la composición. Ejemplos de pesticidas adecuados incluyen los siguientes:

- a) un piretroide seleccionado del grupo que consiste en permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, etofenprox, piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina y carboxilato de 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropano;
- b) un organofosfato seleccionado del grupo que consiste en sulprofós, acefato, metil paratión, azinfos-metilo, demetón-s-metilo, heptenofós, tiometón, fenamifós, monocrotofós, profenofós, triazofós, metamidofós, dimetoato, fosfamidón, malatión,

clorpirifós, fosalono, terbufós, fensulfotión, fonofós, forato, foxim, pirimifós–metilo, pirimifós–etilo, fenitrotión, fostiazato y diazinona;

- c) un carbamato seleccionado del grupo que consiste en pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfano,
- 5 bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomil y oxamil;
- d) una benzoilurea seleccionada del grupo que consiste en diflubenzurón, triflumurón, hexaflumurón, flufenoxurón, lufenurón y clorfluazurón;
- e) un compuesto de estaño orgánico seleccionado del grupo que consiste en cihexatina, óxido de fenbutatina y azociclotina;
- 10 f) un pirazol seleccionado del grupo que consiste en tebufenpirad y fenpiroximata;
- g) un macrólido seleccionado del grupo que consiste en abamectina, emamectina (por ejemplo, emamectina benzoato), ivermectina, milbemicina, espinosad, azadiractina y espinetoram;
- h) un compuesto de organocloro seleccionado del grupo que consiste en endosulfano (en
- 15 particular, alfa–endosulfano), hexacloruro de benceno, DDT, clordano y dieldrina;
- i) una amidina seleccionada del grupo que consiste en clordimeform y amitraz;
- j) un agente fumigante seleccionado del grupo que consiste en cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo y metam;
- k) un compuesto neonicotinoide seleccionado del grupo que consiste en imidacloprid,
- 20 tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefurano, tiametoxam, clotianidina, nitiazina y flonicamid;
- l) una diacilhidrazina seleccionada del grupo que consiste en tebufenozida, cromafenozida y metoxifenozida;
- m) un difenil éter seleccionado del grupo que consiste en diofenolano y piriproxifeno;
- 25 n) indoxacarb;
- o) clorfenapir;
- p) pimetrozina;

- q) espirotetramat, espiroclorfenol y espiromesifeno;
- r) una diamida seleccionada del grupo que consiste en flubendiamida, clorantraniliprol (Rynaxypyr®) y ciantraniliprol;
- s) sulfoxaflor;
- 5 t) metaflumizona;
- u) fipronil y etiprol;
- v) pirifluquinazona;
- w) buprofezina;
- x) diafenthiuron; y

- 10 i) 4-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-(2,2-difluor-etil)-amino]-5H-furan-2-ona (DE 102006015467).

Además de las principales clases químicas de pesticidas citadas anteriormente, pueden emplearse en la composición otros pesticidas que tengan blancos particulares, si son apropiados para la utilidad propuesta de la composición. Por ejemplo, pueden emplearse

- 15 insecticidas selectivos para cultivos particulares, tales como insecticidas específicos para el perforador del tallo (como cartap) o insecticidas específicos para saltadores (como buprofezina), para el uso en arroz. Alternativamente, también pueden incluirse en las composiciones insecticidas o acaricidas específicos para etapas o géneros de insectos particulares (por ejemplo, ovolarvicidas acaricidas, tales como clofentezina, flubencimina,
- 20 hexitiazox o tetradifona; motilicidas acaricidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnona, ciromazina, metopreno, clorfluazurona o diflubenzurona).

Ejemplos de compuestos fungicidas que pueden incluirse en la composición de la invención son un fungicida de estrobilurina seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 azoxistrobina, dimoxiestrobina, enestrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilp, metominostrobin, orisastrobina, picoxiestrobina, piraclostrobina, trifloxiestrobina;
- un fungicida de azol seleccionado del grupo que consiste en:

azaconazol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-m, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, oxpoconazol, pefurazoato, penconazol, procloraz, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, 5 tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, diclobutrazol, etaconazol, furconazol, furconazol-cis, tiabendazol y quinconazol;

un fungicida de fenil pirrol seleccionado del grupo que consiste en:

fenpiclonil y fludioxonil;

un fungicida de anilino-pirimidina seleccionado del grupo que consiste en:

10 ciprodinil, mepanipirim y pirimetanil;

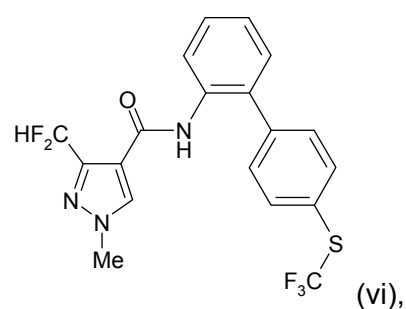
un fungicida de morfolina seleccionado del grupo que consiste en:

aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, espiroxamina;

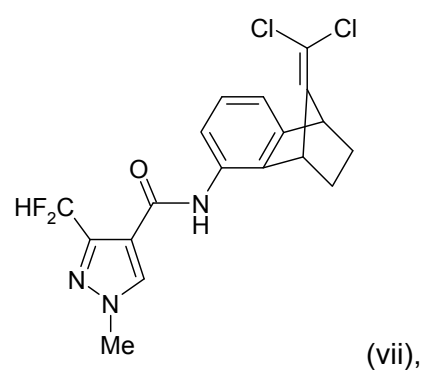
una carboxamida seleccionada del grupo que consiste en:

isopirazam, sedaxano, bixafeno, pentiopirad, fluxapiroxad, boscalid, penflufeno, fluopiram,

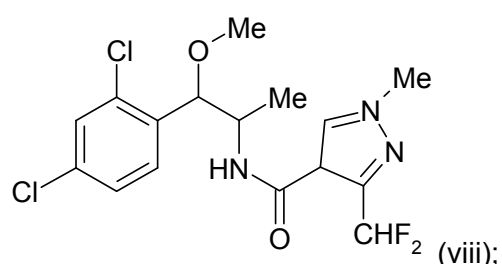
15 un compuesto de la fórmula vi



un compuesto de la fórmula vii



y un compuesto de la fórmula viii



una amida de ácido carboxílico seleccionada del grupo que consiste en:

mandipropamid, bentiavalicarb, dimetomorf;

- 5 clorotalonil, fluazinam, ditianon, metrafenona, triciclazol, mefenoxam, metalaxil, acibenzolar, mancozeb, ametoctradina y ciflufenamid.

Además, los compuestos y las mezclas de la invención pueden combinarse con un agente biológico nematocidamente activo. El agente biológico nematocidamente activo se refiere a cualquier agente biológico que tenga actividad nematocida. El agente biológico puede ser

- 10 cualquier tipo conocido en el arte, lo que incluye bacterias y hongos. La expresión “nematocidamente activo” se refiere a un efecto, tal como la reducción del daño causado, sobre los nematodos relacionados con la agricultura. El agente biológico nematocidamente activo puede ser una bacteria o un hongo. Preferentemente, el agente biológico es una bacteria. Ejemplos de bacterias nematocidamente activas incluyen *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* y *Pasteuria penetrans*, preferentemente, *Bacillus firmus*, *Bacillus subtilis* y *Pasteuria penetrans*. Una cepa adecuada de *Bacillus firmus* es la cepa CNCM I-1582, que puede obtenerse en el mercado como BioNem™. Una cepa adecuada de *Bacillus cereus* es la cepa CNCM I-1562. Pueden hallarse más detalles sobre ambas cepas de *Bacillus* en la Patente de los Estados Unidos de América Nro. 6.406.690. Los
- 15 compuestos o las mezclas enantiómeramente enriquecidas de la invención pueden mezclarse con suelo, turba, o con otro medio de arraigamiento, para la protección de las plantas contra enfermedades fúngicas portadas por las semillas, portadas por el suelo, o foliares.
- 20

Ejemplos de sinergistas adecuados para el uso en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxano y dodecil imidazol.

Los herbicidas y los reguladores del crecimiento de las plantas adecuados para la inclusión en las composiciones dependerán del blanco propuesto y del efecto requerido.

- 5 Un ejemplo de un herbicida selectivo de arroz que puede incluirse es propanilo. Un ejemplo de un regulador del crecimiento de las plantas para el uso en algodón es PIX™.

Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de modo que no se prestan fácilmente al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, pueden prepararse

- 10 otros tipos de formulaciones. Por ejemplo, cuando un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, puede ser posible, no obstante, dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua, mediante la dispersión del ingrediente activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de un CSUS), y la dispersión del ingrediente activo líquido como una
15 emulsión (usando una preparación análoga a la de una EA). La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).

Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de la fórmula IB y mezclas que comprenden los compuestos de la fórmula IB y de la fórmula IA enriquecidas con la fórmula B) son también útiles en el campo de la salud animal; por ejemplo, pueden usarse
20 contra plagas parasitarias de invertebrados, más preferentemente, contra plagas parasitarias de invertebrados en un animal. Ejemplos de plagas incluyen nematodos, trematodos, cestodos, moscas, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, heterópteros y larvas.

El animal puede ser un animal no human, por ejemplo, un animal asociado con la agricultura, tal como vacas, cerdos, ovejas, cabras, caballos, asnos, o un animal de
25 compañía, por ejemplo, perros o gatos.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de la invención para el uso en un método de tratamiento terapéutico.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de control de plagas de invertebrados parasitarios en un animal, que comprende la administración de una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de la invención. La administración puede ser, por ejemplo, la administración oral, la administración parenteral o la administración externa, por ejemplo, a la superficie del cuerpo del animal. En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para el control de plagas de invertebrados parasitarios en un animal. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento para el control de plagas de invertebrados parasitarios en un animal.

- 10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de control de plagas de invertebrados parasitarios, que comprende la administración de una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de la invención, al entorno en el cual reside el animal.

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente adecuado.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más ingredientes biológicamente activos adicionales.

- En un aspecto, la invención provee un producto de combinación que comprende una cantidad pesticidamente eficaz de un componente A y una cantidad pesticidamente eficaz de componente B, donde el componente A es un compuesto de la invención, y el componente B es un compuesto como se describe a continuación.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes anthelmínticos. Dichos agentes anthelmínticos incluyen compuestos seleccionados de la clase de compuestos de lactonas macrólidas tales como derivados de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina, como se describe en las patentes EP-357460, EP-444964 y EP-594291. Agentes antihelmínticos adicionales comprenden derivados

semisintéticos y biosintéticos de avermectina/milbemicina, tales como aquellos descritos en las patentes US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552. Otros agentes antihelmínticos incluyen los bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y otros miembros de la clase. Agentes antihelmínticos adicionales incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel o morantel. Otros agentes antihelmínticos incluyen flukicidas, tales como triclabendazol y clorsulon, y las cestocidas, tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con derivados y análogos de la clase de agentes antihelmínticos de paraherquamida/marcfortina, al igual que las oxazolinas antiparasitarias tales como aquellas descritas en las patentes US-5478855, US- 4639771 y DE-19520936.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios de dioxomorfolina, como se describe en WO-9615121, y además, con depsipéptidos cíclicos activos antihelmínticos tales como aquellos descritos en WO-9611945, WO-9319053, WO- 9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, y EP-503538.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros ectoparasiticidas; por ejemplo, fipronil; piretroides; organofosfatos; reguladores del crecimiento de insectos, tales como lufenurona; agonistas de ecdisona tales como tebufenozida y similares; neonicotinoides tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con alcaloides de terpeno, por ejemplo, aquellos descritos en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nros. WO 95/19363 o WO 04/72086, en particular, los compuestos allí revelados.

Otros ejemplos de dichos compuestos biológicamente activos con los cuales pueden usarse en combinación los compuestos de la invención incluyen, sin restricción, los siguientes:

- Organofosfatos: acefato, azametifós, azinfos–etil, azinfos– metil, bromofós, bromofos–etil,
- 5 cadusafós, cloretoxifós, clorpirifós, clorfenvinfós, clormefós, demeton, demeton–S–metil, demeton–S–metil sulfona, dialifós, diazinona, diclorvos, dicrotofós, dimetoato, disulfotona, etiona, etoprofós, etrimfós, famfur, fenamifós, fenitrotona, fensulfotona, fentiona, flupirazofós, fonofós, formotiona, fostiazato, heptenofós, isazofós, isotioato, isoxationa, malationa, metacrifós, metamidofós, metidationa, metil– parationa, mevinfós,
- 10 monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetona–metilo, paraoxona, parationa, parationa–metil, fentoato, fosalono, fosfolano, fosfocarb, fosmet, fosfamidona, forato, foxim, pirimifós, pirimifos– metil, profenofós, propafós, proetamfós, protiofós, piraclofós, piridapentiona, quinalfós, sulprofós, temefós, terbufós, tebupirimfós, tetraclorvinfós, timetona, triazofós, triclofona, vamidotona.
- 15 Carbamatos: alanicarb, aldicarb, 2–sec–butilfenil metilcarbamato, benfuracarb, carbaril, carbofurano, carbosulfano, cloetocarb, etiofencarb, fenoxicarb, fentiocarb, furatiocarb, HCN–801, isoprocab, indoxacarb, metiocarb, metomil, 5–metil–m–cumenilbutiril(metil)carbamato, oxamil, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, UC–51717.
- 20 Piretroides: acrinatina, aletrina, alfametrina, 5–bencil–3–furilmetil (E)–(1 R)–cis–2,2–dimetil–3–(2–oxotiolan–3–ilidenometil)ciclopropanocarboxilato, bifentrina, beta –ciflutrina, ciflutrina, a–cipermetrina, beta –cipermetrina, bioaletrina, bioaletrin((S)–ciclopentilisómero), bioresmetrina, bifentrina, NCI–85193, cicloprotrina, cihalotrina, cititrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina,
- 25 fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isómero D), imiprotrina, cihalotrina, lambda–cihalotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (productos

naturales), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, teta-cipermetrina, silafluofeno, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

Reguladores del crecimiento de artrópodos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazurona, diflubenzurona, fluazurona, flucicloxurona, flufenoxurona, 5 hexaflumurona, lufenurona, novalurona, teflubenzurona, triflumurona, buprofezina, diofenolano, hexitiazox, etoxazol, clorfentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno (que incluye S-metopreno), fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espiroclorfenol.

- 10 Otros antiparasitarios: acequinocil, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, *Bacillus turingiensis*, bensultap, bifenazato, binapacril, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, camfeclor, cartap, clorobencilato, clordimeform, clorfenapir, cromafenozida, clotianidina, ciromazina, diaclofeno, diafentiurona, DBI-3204, dinactina, dihidroximetildihidroxipirrolidina, dinobutona, dinocap, endosulfano, etiprol, etofenprox, 15 fenazaquina, flumita, MTI- 800, fenpiroximato, fluacripirim, flubenzimina, flubrocitrinato, flufenzina, flufenprox, fluproxifeno, halofenprox, hidrametilnona, IKI-220, kanemita, NC-196, Neemguard, nidinorterfurano, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridaril, propargita, protrifenbuto, pimetrozina, piridabeno, pirimidifeno, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RII-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofeno, silomadina, espinosad, 20 tebufenpirad, tetradifona, tetranactina, tiacloprid, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirad, triazamato, trietoxiespinosina, trinactina, verbutina, vertalec, II-5301.

- Fungicidas: acibenzolar, aldimorf, ampropilfós, andoprim, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bialafós, blasticidin-S, mezcla Bordeaux, bromuconazol, bupirimato, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, clorfenazol, cloroneb, cloropicrina, 25 clorotalonil, clozolinato, oxiclورو de cobre, sales de cobre, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, ciprofuram, RH-7281, diclocimet, diclobutrazol, diclomezina, diclorano, difenoconazol, RP-407213, dimetomorf, domoxistrobina, diniconazol,

- diniconazol-M, dodina, edifenfós, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fencpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf/flumorlina, hidróxido de fentina, fluoxaestrobina, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil- aluminio, furalaxil, furametapir,
- 5 hexaconazol, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, isoprotiolano, kasugamicina, krsoxim-metilo, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metominostrobin/fenominostrobin, metrafenons, miclobutanil, neo-asozina, nicobifeno, orisastrobina, oxadixil, penconazol, pencicurona, probenazol, procloraz, propamocarb, propioconazol, proquinazid, protioconazol, pirifenox, piraclostrobina, pirimetanil,
- 10 piroquilon, quinoxifeno, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tetrconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, triadimefona, triadimenol, triciclazol, trifloxiestrobina, triticonazol, validamicina, vinclozina.

Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* especie aizawai, kurstaki, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxina, baculovirus, bacterias entomopatógenas, virus y hongos.

- 15 Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina.
- Otros agentes biológicos: enrofloxacin, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinome, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, carprofeno, metaflumizona, praziquarantel, triclabendazol.
- 20 Cuando se usan en combinación con otros ingredientes activos, los compuestos de la invención se usan, preferentemente, en combinación con imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pirantel embonato, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, fipronil, ivermectina, omeprazol, tiamulina, benazepril, milbemicina, ciromazina, tiametoxam, piriprol, deltametrina, cefquinoma,
- 25 florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, metaflumizona, moxidectina, metopreno (que incluye S-metopreno), clorsulona, pirantel, amitraz, triclabendazol, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina,

doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronil, lufenurona, ecdisona o tebufenozida; más preferentemente, enrofloxacin, praziquantel, pirantel embonato, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulona, pirantel, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, lufenurona o ecdisona; aun más preferentemente, enrofloxacin, praziquantel, pirantel embonato, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulona o pirantel.

Es de particular interés una combinación donde el ingrediente activo adicional tiene un sitio diferente de acción, en comparación con el compuesto de la fórmula I. En ciertos casos, una combinación con por lo menos un ingrediente activo adicional para el control de plagas de invertebrados parasitarios, que tiene un espectro similar de control, aunque un sitio diferente de acción, será particularmente conveniente para el abordaje de la resistencia. Por lo tanto, un producto de combinación de la invención puede comprender una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, y una cantidad pesticidamente eficaz de por lo menos un ingrediente activo adicional para el control de plagas de invertebrados parasitarios, que tiene un espectro similar de control, si bien un sitio diferente de acción.

El experto en el arte reconocerá que, debido a que en el medio ambiente, y en condiciones fisiológicas, las sales de los compuestos químicos se encuentran en equilibrio

con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas.

Por lo tanto, pueden ser útiles una amplia variedad de sales de los compuestos de la invención (y de los ingredientes activos utilizados en combinación con los ingredientes activos de la invención), para el control de plagas de invertebrados y parásitos animales. Las sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluensulfónico o valérico. Los compuestos de la invención además incluyen N-óxidos. En consecuencia, la invención comprende combinaciones de compuestos de la invención, que incluyen sus N-óxidos y sales, y un ingrediente activo adicional, que incluye sus N-óxidos y sales.

Las composiciones para el uso en la salud animal pueden contener además auxiliares de formulación y aditivos, conocidos por los expertos en el arte como auxiliares de formulación (algunos de los cuales puede considerarse que funcionan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o surfactantes). Dichos auxiliares de formulación y aditivos pueden controlar: el pH (reguladores), la espumación durante el procesamiento (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), la sedimentación de ingredientes activos (agentes de suspensión), la viscosidad (espesadores tixotrópicos), el crecimiento microbiano dentro del recipiente (agentes antimicrobianos), el congelamiento del producto (anticongelantes), el color (dispersiones de tinturas/pigmentos), el desteñido (formadores de película o adherentes), la evaporación (retardantes de la evaporación) y otros atributos de formulación. Los formadores de películas incluyen, por ejemplo, polivinil acetatos, copolímeros de polivinil acetato, copolímero de polivinilpirrolidona-vinil acetato, polivinil alcoholes, copolímeros de polivinil alcohol y ceras. Ejemplos de auxiliares de formulación y aditivos incluyen aquellos citados en la referencia de McCutcheon, Volumen 2: Functional Materials, Ediciones anuales internacional y norteamericana publicadas por

McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la Publicación PCT WO 03/024222.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse sin coadyuvantes adicionales; sin embargo, con mayor frecuencia, la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con portadores, diluyentes y surfactantes adecuados, y posiblemente, en combinación con un alimento, conforme al uso final contemplado. Un método de aplicación involucra la pulverización de una dispersión acuosa o una solución oleosa refinada de los productos de combinación. Las composiciones con aceites de pulverización, concentraciones de aceite de pulverización, adherentes diseminadores, coadyuvantes, otros solventes y sinergistas tales como butóxido de piperonilo a menudo mejoran la eficacia del compuesto. Dichas pulverizaciones pueden aplicarse desde recipientes de pulverización, tales como un recipiente metálico, una botella, u otro recipiente, ya sea por medio de una bomba, ya sea mediante su liberación desde un recipiente presurizado, por ejemplo, un recipiente metálico de pulverización de aerosol presurizado. Dichas composiciones de pulverización pueden adoptar diversas formas, por ejemplo, pulverizaciones, neblinas, espumas, humos o niebla. Dichas composiciones de pulverización, en consecuencia, pueden comprender además propulsores, agentes espumantes, etc., conforme al caso. Cabe destacar una composición de pulverización que comprende una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de la invención y un portador. Una realización de dicha composición de pulverización comprende una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de la invención y un propulsor. Los propulsores representativos incluyen, sin limitación, metano, etano, propano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofluorcarbonos, clorofluorcarbonos, dimetil éter y mezclas de los anteriores. Cabe destacar una composición de pulverización (y un método que utiliza dicha composición de pulverización suministrada desde un recipiente de pulverización) utilizada para el control de por lo menos una plaga de invertebrados parasitarios seleccionada del grupo que consiste en

mosquitos, moscas negras, moscas de establo, moscas del ciervo, moscas del caballo, avispas, vespinos, avispones, garrapatas, arañas, hormigas, zancudos, y similares, individualmente o en combinaciones.

El control de parásitos animales incluye el control de parásitos externos que son parasitarios para la superficie del cuerpo del animal huésped (por ejemplo, hombros, axilas, abdomen, parte interna de los muslos) y parásitos internos que son parasitarios para el interior del organismo del animal huésped (por ejemplo, estómago, intestino, pulmón, venas, hipodermis, tejido linfático). Las plagas transmisoras de la enfermedad o parasitarias externas incluyen, por ejemplo, trombicúlidos, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, ácaros y pulgas. Los parásitos internos incluyen parásitos cardíacos (*Dirofilaria immitis*), parásitos intestinales (*Ancylostoma duodenale*) y helmintos. Los compuestos de la invención pueden ser en particular adecuados para el combate de plagas parasitarias externas. Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para el control sistémico o no sistémico de la infestación o infección por parásitos en animales.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para el combate de plagas de invertebrados parasitarios que infestan sujetos animales, que incluyen aquellos animales salvajes, ganado y de trabajo agrícola. El ganado es el término empleado para hacer referencia (en singular o en plural) a un animal domesticado criado intencionalmente en un contexto agrícola para la producción de alimentos o fibras, o para su labor; ejemplos de ganado incluyen vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos y gansos (por ejemplo, criados para la producción de carne, leche, manteca, huevos, piel, cuero, plumas y lana). Mediante el combate de parásitos, se reducen las muertes y el menor rendimiento (en términos de carne, leche, lana, piel, huevos, etc.), de manera que la aplicación de los compuestos de la invención permite la cría de animales más económica y simple.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para el combate de plagas de invertebrados parasitarios que infestan animales de compañía y mascotas (por ejemplo,

perros, gatos, aves de mascota y peces de acuario), animales de investigación y experimentales (por ejemplo, hámsteres, cobayos, ratas y ratones), al igual que animales criados para zoológicos o dentro de zoológicos, hábitats salvajes o circos.

En una realización de esta invención, el animal es, preferentemente, un vertebrado, y más preferentemente, un mamífero, ave o pez. En una realización particular, el sujeto animal es un mamífero (que incluye simios superiores, tales como humanos). Otros sujetos mamíferos incluyen primates (por ejemplo, monos), bovinos (por ejemplo, ganado vacuno o vacas lecheras), porcinos (por ejemplo, puercos o cerdos), ovinos (por ejemplo, cabras u ovejas), equinos (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos de hogar), camellos, ciervos, asnos, búfalos, antílopes, conejos y roedores (por ejemplo, cobayos, ardillas, ratas, ratones, gerbos, y hámsteres). Las aves incluyen aves de las familias Anatidae (cisnes, patos y gansos), Columbidae (por ejemplo, palomas y pájaros), Phasianidae (por ejemplo, perdices, gallos de bosque y pavos), Thesienidae (por ejemplo, pollos domésticos), Psittacines (por ejemplo, pericos, guacamayos y loros), aves de juego y ratites (por ejemplo, avestruces).

Las aves tratadas o protegidas por los compuestos de la invención pueden asociarse con la avicultura comercial o no comercial. Estas incluyen Anatidae, tales como cisnes, gansos y patos; Columbidae, tales como palomas y pájaros domésticos; Phasianidae, tales como perdices, gallos de bosque y pavos; Thesienidae, tales como pollos domésticos; y Psittacines, tales como pericos, guacamayos y loros criados para el mercado de las mascotas o los coleccionistas; entre otros.

Para los propósitos de la presente invención, se entiende que el término “pez” incluye, sin limitación, el grupo de peces de los Teleosti, es decir, teleosteos. Se incluyen dentro de la agrupación Teleosti tanto el orden de los Salmoniformes (que incluye la familia de los salmónidos) como el orden de los Perciformes (que incluye la familia de los centráquidos). Ejemplos de potenciales receptores de peces incluyen los salmónidos, serránidos, espáridos, cíclidos y centráquidos, entre otros.

Se contempla, asimismo, que otros animales se benefician con los métodos de la invención, entre ellos, marsupiales (como canguros), reptiles (como tortugas de granja) y otros animales domésticos de importancia económica para los cuales los métodos de la invención son seguros y eficaces en el tratamiento o la prevención de la infestación o

5 infección parasitaria.

Ejemplos de plagas de invertebrados parasitarios controladas mediante la administración de una cantidad pesticidamente eficaz de los compuestos de la invención a un animal por ser protegido incluyen ectoparásitos (artrópodos, ácaros, etc.) y endoparásitos (helmintos, por ejemplo, nematodos, trematodos, cestodos, acantocéfalos, etc.).

10 La enfermedad o el grupo de enfermedades descritas generalmente como helmintosis se deben a la infección de un huésped animal con lombrices parasitarias conocidas como helmintos. El término "helmintos" tiene el propósito de incluir nematodos, trematodos, cestodos y acantocéfalos. La helmintosis es un problema económico grave y de incidencia en animales domesticados tales como cisnes, ovejas, caballos, vacas, cabras, perros,
15 gatos y aves de corral.

Entre los helmintos, el grupo de lombrices descritas como nematodos causa la infección diseminada, y en ocasiones, grave, en diversas especies de animales.

Los nematodos contemplados para el tratamiento con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: Acanthocheilonema, Aelurostrongylus,

20 Ancylostoma, Angiostrongylus, Ascaridia, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Crenosoma, Dictyocaulus, Dioctophyme, Dipetalonema, Diphylobothrium, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Filaroides, Haemonchus, Heterakis, Lagochilascaris, Loa, Mansonella, Muellerius, Necator, Nematodirus, Oesophagostomum, Ostertagia, Oxyuris, Parafilaria, Parascaris, Physaloptera, Protostrongylus, Setaria,
25 Spirocera, Stephanofilaria, Strongyloides, Strongylus, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichonema, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria y Wuchereria.

De los anteriores, los géneros más comunes de nematodos infecciosos para los animales mencionados con anterioridad son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*,
 5 *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Ciertos de estos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum*, atacan principalmente el tracto intestinal, mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más predominantes en el estómago, y otros, tales como *Dictyocaulus*, se hallan en los pulmones. Aun otros parásitos pueden ubicarse en otros tejidos, tales como el corazón y los vasos sanguíneos,
 10 el tejido subcutáneo y el linfático, y similares.

Los trematodos contemplados para ser tratados por la invención y por los métodos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* y *Schistosoma*.

Los cestodos contemplados para ser tratados por la invención y por los métodos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: *Diphylobothrium*, *Diplydium*,
 15 *Spirometra* y *Taenia*.

Los géneros más comunes de parásitos del tracto gastrointestinal de humanos son:

Ancylostoma, *Necator*, *Ascaris*, *Strongylus*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Otros géneros médicamente importantes de parásitos que se encuentran en
 20 la sangre y otros tejidos y órganos fuera del tracto gastrointestinal son las lombrices filariales *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa*, al igual que *Dracunculus* y las etapas extraintestinales de las lombrices intestinales *Strongyloides* y *Trichinella*.

Se conocen en el arte numerosos otros géneros y especies de helmintos, que también se contemplan para ser tratados por los compuestos de la invención. Estos géneros y
 25 especies se enumeran en mayor detalle en la referencia titulada *Textbook of Veterinary Clinical Parasitology*, Volume 1, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia,

Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6ta. Edición de Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

Los compuestos de la invención pueden ser eficaces contra una cantidad de ectoparásitos animales (por ejemplo, ectoparásitos artrópodos de mamíferos y aves).

- 5 Las plagas de insectos y ácaros incluyen, por ejemplo, insectos picadores tales como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, heterópteros, larvas parasitarias y similares.

Las moscas adultas incluyen, por ejemplo, la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca del caballo o el género *Tabanus*, la mosca de establo o *Stomoxys calcitrans*, la

- 10 mosca negra o el género *Simulium*, la mosca del ciervo o el género *Chrysops*, la mosca piojo o *Melophagus ovinus*, y la mosca tsé-tsé o el género *Glossina*. Las larvas de moscas parasitarias incluyen, por ejemplo, los éstridos (*Oestrus ovis* y el género *Cuterebra*), los califóridos o mosca azul o género *Phaenicia*, las del género *Cochliomya* o *Cochliomyia hominivorax*, el gusano de la vaca o género *Hypoderma*, el gusano veloso y
15 los gastrófilos del caballo. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, el género *Culex*, género *Anopheles* y género *Aedes*.

Los ácaros incluyen el género *Mesostigmalphatalpha*, por ejemplo, mesostigmatids tales como el ácaro del pollo, *Dermalphanyssus galphallinalphae*; ácaros picadores o formadores de costra, tales como el género *Sarcoptidae*, por ejemplo, *Salpharcoptes*
20 *scalphabiei*; aradores de la sarna, tales como el género *Psoroptidae*, que incluye *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas, por ejemplo, el género *Trombiculidae*, tal como la nigua norteamericana, *Trombiculalpha alphalfreddugesi*.

Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que abarcan el género *Argasidae*, por ejemplo, el género *Argalphas* y el género *Ornithodoros*; garrapatas de

- 25 cuerpo duro, que incluyen el género *Ixodidae*, por ejemplo, *Rhipicephalpalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*,

Ixodes scapularis y otros géneros *Rhipicephalus* (que incluyen el anterior género *Boophilus*).

Los piojos incluyen, por ejemplo, piojos succionadores, tales como el género *Menopon* y el género *Bovicola*; piojos picadores, por ejemplo, el género *Haematopinus*, el género

5 *Linognathus* y el género *Solenopotes*.

Las pulgas incluyen, por ejemplo, el género *Ctenocephalides*, tal como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); el género *Xenopsylla* tal como la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y el género *Pulex* tal como la pulga humana (*Pulex irritans*).

10 Los heterópteros incluyen, por ejemplo, *Cimicidae* o el heteróptero de cama común (*Cimex lectularius*); el género *Triatominae* que incluye heterópteros triatómidos conocidos también como heterópteros besadores, por ejemplo, *Rhodnius prolixus* y el género *Triatoma*.

En general, las moscas, las pulgas, los piojos, mosquitos, zancudos, ácaros, las
15 garrapatas y los helmintos causan tremendas pérdidas en los sectores ganaderos y de los animales de compañía. Los parásitos artrópodos son también una molestia para los humanos, y pueden hacer de vectores para organismos causantes de enfermedades en humanos y animales.

Se conocen en el arte numerosas otras plagas de invertebrados parasitarios, que también
20 se contemplan para el tratamiento con los compuestos de la invención. Estas plagas se enumeran en gran detalle en las referencias tituladas *Medical and Veterinary Entomology*, D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, New York and Toronto; *Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology*, R. O. Drummand, J. E. George, and S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

25 Los compuestos de la invención, además, pueden ser eficaces contra ectoparásitos que incluyen: moscas tales como *Haematobia* (*Lyperosia*) *irritans* (mosca de los cuernos), el género *Simulium* (mosca negra), género *Glossina* (moscas tsé-tsé), *Hydrotaea irritans*

(mosca de la cabeza), *Musca autumnalis* (mosca del rostro), *Musca domestica* (mosca de hogar), *Morellia simplex* (mosca del sudor), género *Tabanus* (mosca de hogar), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (mosca azul verdosa), género *Calliphora* (mosca azul), género *Protophormia*, *Oestrus ovis* (éstridos nasales), género *Culicoides* (jejenes), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* y *Gastrophilus nasalis*; piojos tales como *Bovicola* (*Damalinia*) *bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* y *Trichodectes canis*; keds tales como *Melophagus ovinus*; y ácaros tales como el género *Psoroptes*, *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, género *Cheyletiella*, *Notoedres cati*, género *Trombicula* y *Otodectes cyanotis* (ácaros del oído).

Los tratamientos de la invención se realizan por medios convencionales, por ejemplo, la administración enteral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, preparaciones para sumergido, granulados, pastas, bolos, procedimientos de alimentación, supositorios; o mediante la administración parenteral, tal como mediante la inyección (que incluye la inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes; o por medio de la administración nasal.

Cuando los compuestos de la invención se aplican en combinación con un ingrediente biológicamente activo adicional, pueden administrarse en forma separada, por ejemplo, como composiciones separadas. En este caso, los ingredientes biológicamente activos pueden administrarse en forma simultánea o sucesiva. Alternativamente, los ingredientes biológicamente activos pueden ser componentes de una composición.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una forma de liberación controlada, por ejemplo, en formulaciones de liberación lenta administradas por vía subcutánea u oral.

Habitualmente, una composición parasitocida de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de la invención, en forma opcional, en combinación con un

ingrediente biológicamente activo adicional, o sus N-óxidos o sales, con uno o más portadores farmacéutica o veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares seleccionados con respecto a la vía propuesta de administración (por ejemplo, la administración oral o parenteral, como la inyección) y de acuerdo con la práctica convencional. Además, un portador adecuado se selecciona sobre la base de la compatibilidad con uno o más ingredientes activos en la composición, por ejemplo, teniendo en cuenta consideraciones tales como la estabilidad en relación con el pH y el contenido de humedad. Por lo tanto, se destacan los compuestos de la invención para la protección de un animal contra una plaga parasitaria de invertebrados, que comprenden una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de la invención, en forma opcional, en combinación con un ingrediente biológicamente activo adicional y por lo menos un portador.

Para la administración parenteral, que incluye la inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, los compuestos de la invención pueden formularse en suspensión, solución o emulsión en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener coadyuvantes, tales como agentes de suspensión, estabilización o dispersión.

Los compuestos de la invención además pueden ser formulados para la inyección de bolo o la infusión continua. Las composiciones farmacéuticas para la inyección incluyen soluciones acuosas de las formas solubles en agua de los ingredientes activos (por ejemplo, una sal de un ingrediente activo), preferentemente, en reguladores fisiológicamente compatibles que contienen otros excipientes o auxiliares conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Además, pueden prepararse suspensiones de los ingredientes activos en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como etil oleato y triglicéridos, o materiales tales como liposomas.

Las suspensiones acuosas para inyección puede contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o

dextrano. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis. Alternativamente, el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes del uso.

5 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de la invención también pueden ser formulados como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse mediante la implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o mediante la inyección intramuscular o subcutánea.

10 Los compuestos de la invención pueden formularse para esta vía de administración con materiales hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o como un derivado escasamente soluble tal como, sin limitación, una sal escasamente soluble.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención pueden ser
15 suministrados en forma de una pulverización en aerosol, empleando un envase presurizado o un nebulizador y un propulsor adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada mediante la provisión de una válvula a fin de suministrar una cantidad dosificada.

20 Pueden formularse cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para el uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos de la invención pueden tener propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables a fin de proporcionar la disponibilidad sistémica a partir de la
25 administración oral y la ingestión. Por lo tanto, luego de la ingestión por el animal que debe ser protegido, las concentraciones parasíticamente eficaces de un compuesto de la invención en el torrente sanguíneo pueden proteger al animal tratado contra plagas

succionadoras de sangre, tales como pulgas, garrapatas y piojos. En consecuencia, se destaca una composición para la protección de un animal contra una plaga de parásitos invertebrados, en una forma para la administración oral (es decir, que comprende, además de una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de la invención, uno o
5 más portadores seleccionados de aglutinantes y rellenos adecuados para la administración oral y portadores concentrados de alimentación).

Para la administración oral en forma de soluciones (la forma de mayor disponibilidad para la absorción), emulsiones, suspensiones, pastas, geles, cápsulas, comprimidos, bolos, polvos, gránulos, bloques de retención en el rumen y de alimentación/agua/lamida, los
10 compuestos de la invención pueden ser formulados con aglutinantes y rellenos conocidos en el arte por ser adecuados para composiciones de administración oral, tales como azúcares y derivados de azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol), almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), celulosa y derivados (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa,
15 etilhidroxilcelulosa), derivados de proteínas (por ejemplo, zeína, gelatina) y polímeros sintéticos (por ejemplo, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona). Si se desea, pueden agregarse lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), agentes desintegrantes (por ejemplo, polivinilpirrolidinona entrecruzada, agar, ácido algínico) y tinturas o pigmentos. Las pastas y los geles a menudo también contienen adhesivos (por ejemplo, goma de
20 acacia, ácido algínico, bentonita, celulosa, goma de xantano, silicato de aluminio magnesio coloidal) a fin de ayudar a mantener la composición en contacto con la cavidad oral y no ser fácilmente expulsada.

En una realización, una composición de la presente invención es formulada en forma de un producto masticable o comestible (por ejemplo, una golosina masticable o un
25 comprimido comestible). Dicho producto, idealmente, tendrá un sabor, una textura y un aroma agradables para el animal por ser protegido, de manera de facilitar la administración oral de los compuestos de la invención.

Si las composiciones parasitocidas se presentan en la forma de concentrados de alimentación, el portador típicamente se selecciona de alimentaciones de alto rendimiento, cereales de alimentación o concentrados de proteínas.

Dichas composiciones que contienen concentrados de alimentación, además de los
5 ingredientes activos parasitocidas, pueden comprender aditivos que favorecen la salud o el crecimiento del animal a fin de mejorar la calidad de la carne de los animales para matanza, o de otro modo, útiles para la cría de animales.

Estos aditivos pueden incluir, por ejemplo, vitaminas, antibióticos, agentes
quimioterapéuticos, agentes bacteriostáticos, agentes fungistáticos, agentes
10 coccidioestáticos y hormonas.

El compuesto de la invención, asimismo, puede ser formulado en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, usando bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para el método de esta invención pueden incluir un antioxidante, tal
15 como BHT (hidroxitolueno butilado). El antioxidante se presenta, en general, en cantidades de 0,1–5 por ciento (peso/vol). Algunas de las formulaciones requieren un solubilizador, tal como ácido oleico, a fin de disolver el ingrediente activo, en particular, si se incluye espinosad. Los agentes diseminadores comunes utilizados en estas formulaciones de vertido en el lugar incluyen isopropil miristato, isopropil palmitato,
20 ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados C12–C18, ácido oleico, oleil éster, etil oleato, triglicéridos, aceites de silicona y dipropilenglicol metil éter. Las formulaciones para vertido en el lugar para el método de esta invención se preparan de acuerdo con técnicas conocidas. Cuando el producto para vertido en el lugar es una solución, el parasitocida/insectocida se mezcla con el portador o vehículo, usando calor y
25 agitación, en caso de ser necesario. Pueden agregarse agentes auxiliares o adicionales a la mezcla de ingrediente activo y portador, o pueden mezclarse con el ingrediente activo antes de la adicción del portador. Las formulaciones para vertido en el lugar que se

presentan en forma de emulsiones o suspensiones se preparan de manera similar empleando técnicas conocidas.

Pueden emplearse otros sistemas de suministro para los compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de portadores o vehículos de suministro para fármacos hidrófobos. Además, si es necesario, pueden usarse solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

El índice de aplicación requerido para el control eficaz de las plagas de invertebrados parasitarios (por ejemplo, "cantidad pesticidamente eficaz") dependerá de factores tales como la especie de plagas de invertebrados parasitarios por controlar, el ciclo de vida de la plaga, la etapa de vida, su tamaño, ubicación, el momento del año, el animal o cultivo huésped, el comportamiento de alimentación, el comportamiento de apareamiento, la humedad ambiental, la temperatura y factores similares. El experto en el arte puede determinar con facilidad la cantidad pesticidamente eficaz necesaria para el nivel deseado de control de la plaga de invertebrados parasitarios.

En general, para uso veterinario, los compuestos de la invención se administran en una cantidad pesticidamente eficaz a un animal, en particular, un animal homeotérmico, por ser protegido contra plagas de invertebrados parasitarios.

Una cantidad pesticidamente eficaz es la cantidad de ingrediente activo necesaria para lograr un efecto observable que disminuye la aparición o actividad de la plaga de invertebrados parasitarios blanco. El experto en el arte apreciará que la dosis pesticidamente eficaz puede variar para los diversos compuestos y composiciones útiles para el método de la presente invención, el efecto pesticida deseado y su duración, la especie de plaga de invertebrado parasitario blanco, el animal por ser protegido, el modo de aplicación y factores similares, y la cantidad necesaria para lograr un resultado particular puede ser determinado a través de la simple experimentación.

Para la administración oral o parenteral a animales, una dosis de las composiciones de la presente invención administrada en intervalos adecuados típicamente varía de alrededor

de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, y preferentemente, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg de peso corporal del animal.

Los intervalos adecuados para la administración de las composiciones de la presente invención a animales varían de alrededor de una vez por día a aproximadamente una vez
 5 por año. Se destacan los intervalos de administración que varían de alrededor de una vez por semana a alrededor de una vez cada 6 meses. Son de particular importancia los intervalos de administración mensuales (es decir, la administración de los compuestos al animal una vez por mes).

10 Ejemplos.

Los siguientes Ejemplos ilustran, si bien no limitan, la invención.

Se usaron las siguientes abreviaturas en esta sección: DCE = 1,2-dicloroetano, s = singulete; bs = singulete amplio; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; t = triplete, tt = triple triplete, q = cuartete, sept = septete; m = multiplete; Me = metilo; Et =
 15 etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; P. f. = punto de fusión; RT = tiempo de retención, $[M + H]^+$ = masa molecular del catión molecular, $[M - H]^-$ = masa molecular del anión molecular, ee = exceso enantiómero.

Se usaron los siguientes métodos de LC-MS (sigla en inglés de: "cromatografía líquida-espectrometría de masa") a fin de caracterizar los compuestos.

Método A.

MS	Espectrómetro de masa ZQ de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; temperatura de fuente (°C) 100; temperatura de desolvatación (°C) 250; caudal de gas de cono (l/h) 50; caudal de gas de desolvatación (l/h) 400; rango de masa: 150 a 1000 Da.																							
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgaseador de solvente, bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 60; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1). <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																					
0,0	95	5,0	1,7																					
2,0	0,0	100	1,7																					
2,8	0,0	100	1,7																					
2,9	95	5,0	1,7																					

Método B.

MS	Espectrómetro de masa ZMD de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípolo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; extractor (V) 3,00; temperatura de fuente (°C) 150; temperatura de desolvatación (°C) 320; caudal de gas de cono (l/h) 50; caudal de gas de desolvatación (l/h) 400; rango de masa: 150 a 800 Da.																							
LC	HPLC Alliance 2795 LC de Waters: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 40; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo. <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,6</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>6,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	80	20	1,7	5,0	0,0	100	1,7	5,6	0,0	100	1,7	6,0	80	20	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																					
0,0	80	20	1,7																					
5,0	0,0	100	1,7																					
5,6	0,0	100	1,7																					
6,0	80	20	1,7																					

Método C.

MS	Espectrómetro de masa ZQ de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; extractor (V) 3,00; temperatura de fuente (°C) 100; temperatura de desolvatación (°C) 200; caudal de gas de cono (l/h) 200; caudal de gas de desolvatación (l/h) 250; rango de masa: 150 a 800 Da.																							
LC	HPLC 1100er Series de Agilent: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 40; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, y B = 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo. <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>90</td><td>10</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,5</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,9</td><td>90</td><td>10</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	90	10	1,7	5,5	0,0	100	1,7	5,8	0,0	100	1,7	5,9	90	10	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																					
0,0	90	10	1,7																					
5,5	0,0	100	1,7																					
5,8	0,0	100	1,7																					
5,9	90	10	1,7																					

Método D.

MS	Espectrómetro de masa ZMD de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; extractor (V) 3,00; temperatura de fuente (°C) 150; temperatura de desolvatación (°C) 320; caudal de gas de cono (l/h) 50; caudal de gas de desolvatación (l/h) 400; rango de masa: 150 a 800 Da.																							
LC	HPLC Alliance 2795 LC de Waters: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 40; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo. <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,5</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,9</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	80	20	1,7	2,5	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	80	20	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																					
0,0	80	20	1,7																					
2,5	0,0	100	1,7																					
2,8	0,0	100	1,7																					
2,9	80	20	1,7																					

Método E.

MS	Espectrómetro de masa ZQ de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; extractor (V) 3,00; temperatura de fuente (°C) 100; temperatura de desolvatación (°C) 200; caudal de gas de cono (l/h) 200; caudal de gas de desolvatación (l/h) 250; rango de masa: 150 a 800 Da.																							
LC	HPLC 1100er Series de Agilent: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 40; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo. <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,5</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,9</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	80	20	1,7	2,5	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	80	20	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																					
0,0	80	20	1,7																					
2,5	0,0	100	1,7																					
2,8	0,0	100	1,7																					
2,9	80	20	1,7																					

Método F.

MS	Espectrómetro de masa ZQ de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización negativa; capilar (kV) 3,00; cono (V) 45,00; temperatura de fuente (°C) 100; temperatura de desolvatación (°C) 250; caudal de gas de cono (l/h) 50; caudal de gas de desolvatación (l/h) 400; rango de masa: 150 a 1000 Da.																											
LC	HPLC HP 1100 HPLC de Agilent: desgaseador de solvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 60; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1). <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>3,1</td><td>95</td><td>5</td><td>1,7</td></tr></table>				Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7	3,1	95	5	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																									
0,0	95	5,0	1,7																									
2,0	0,0	100	1,7																									
2,8	0,0	100	1,7																									
2,9	95	5,0	1,7																									
3,1	95	5	1,7																									

Método G.

MS	Espectrómetro de masa ZQ de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización negativa; capilar (kV) 3,00; cono (V) 30,00; temperatura de fuente (°C) 100; temperatura de desolvatación (°C) 250; caudal de gas de cono (l/h) 50; caudal de gas de desolvatación (l/h) 400; rango de masa: 100 a 900 Da.																										
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgaseador de solvente, bomba cuaternaria (ZDQ), compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 60; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1). <table> <tr> <th>Tiempo (min)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Caudal (ml/min)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>3,0</td><td>95</td><td>5</td><td>1,7</td></tr> </table>			Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7	3,0	95	5	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																								
0,0	95	5,0	1,7																								
2,0	0,0	100	1,7																								
2,8	0,0	100	1,7																								
2,9	95	5,0	1,7																								
3,0	95	5	1,7																								

Método H.

MS	Espectrómetro de masa ZMD de Waters (espectrómetro de masa de cuadrípulo simple), método de ionización: electropulverización; polaridad: ionización positiva; capilar (kV) 3,80; cono (V) 30,00; extractor (V) 3,00; temperatura de fuente (°C) 150; temperatura de desolvatación (°C) 350; caudal de gas de cono (l/h) APAGADO; caudal de gas de desolvatación (l/h) 600; rango de masa: 100 a 900 Da.																								
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgaseador de solvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30; diámetro interno (mm) 3; tamaño de partícula (µm) 3; temperatura (°C) 60; rango de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua, y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1). <table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Caudal (ml/min)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>3,0</td><td>95</td><td>5</td><td>1,7</td></tr></table>	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7	3,0	95	5	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																						
0,0	95	5,0	1,7																						
2,0	0,0	100	1,7																						
2,8	0,0	100	1,7																						
2,9	95	5,0	1,7																						
3,0	95	5	1,7																						

Se usó el siguiente método de HPLC quiral para caracterizar los compuestos.

Método I

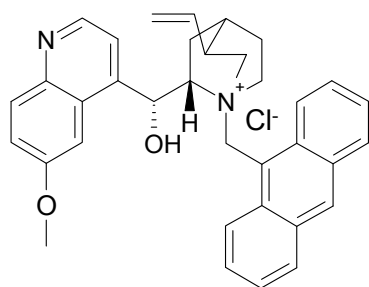
HPLC QUIRAL	HPLC Alliance 2695 de Waters: desgaseador de solvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 250; diámetro interno (mm) 4,6; tamaño de partícula (µ) 5; longitud de onda (nm): 220 nm; temperatura (°C) 30;
----------------	---

	solvente: alcohol isopropílico isocrático: heptano, 20:80; volumen de inyección: 25 ul; caudal (ml/min) 1.
--	--

Método J.

HPLC QUIRAL	HPLC Alliance 2695 de Waters: desgaseador de solvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de serie de diodo. Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 250; diámetro interno (mm) 4,6; tamaño de partícula (μ) 5; longitud de onda (nm): 220 nm; temperatura (°C) 30; solvente: alcohol isopropílico isocrático: heptano:dietilamina, 30:70:0,1; volumen de inyección: 25 ul; caudal (ml/min) 1.
-------------	---

Ejemplo 1A: Preparación de catalizador: cloruro de antracenil–metil quininio.

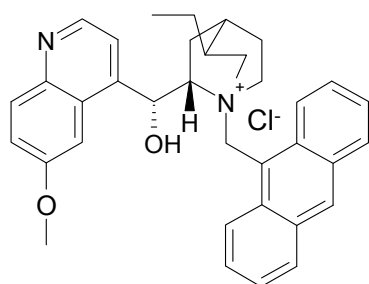


5

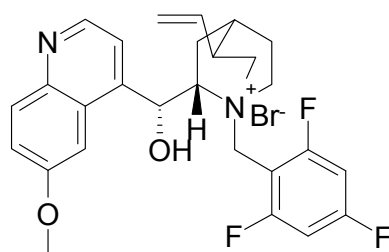
Una solución de 9–clorometil–antraceno (0,91 g) y quinina (1 g) en tolueno (7 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, y se lavó con n–heptano.

El sólido se recrystalizó a partir de cloroformo y n–heptano a fin de lograr el producto del enunciado (1,69 g) en forma de un sólido de color amarillo. P. f.: 150–152°C

10 (descompuesto). LCMS (método H): 1,31 min, M+ 515; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) 9,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

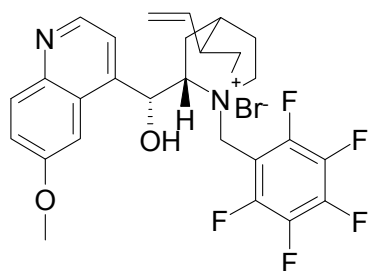
Ejemplo 1B: Preparación de catalizador: cloruro de antracenil–metil dihidroquininio.

Una solución de 9–clorometilantraceno (0,45 g) e hidroquinina (0,5 g) en tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico y luego se filtró, de manera de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo (0,60 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9,33 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,34 (d 1H), 8,03–8,09 (m, 2H), 7,95–8,01 (m, 3H), 7,75–7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56–7,62 (m, 1H), 7,47–7,54 (m, 2H), 7,37–7,41 (m, 1H), 7,08–7,19 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 5,23–5,32 (m, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,90–2,99 (m, 2H), 2,67 (t, 1H), 2,29–2,39 (m, 2H), 1,87 (bs, 1H), 1,33–1,50 (m, 3H), 1,10–1,19 (m, 2H), 0,55 (t, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de catalizador: bromuro de 2,4,6–pentafluorfenil–metil quininio.

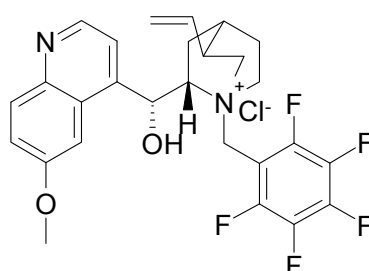
Una solución de 1–bromometil–2,4,6–pentafluorobenceno (0,45 g) y quinina (0,5 g) en tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico, y luego se filtró a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco (0,80 g). LCMS (método H): 1,02 min, M+ 469; 1H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) 8,82 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (q, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 3: Preparación de catalizador: bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio.



Una solución de 1-bromometil-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (0,52 g) y quinina (0,5 g) en
 5 tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter
 dietílico, y luego se filtró a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de
 color blanco (0,90 g). P. f.: 162–165°C (descompuesto). LCMS (método G): 1,08 min, M+
 505; 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H),
 7,18 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,04(d, 1H), 4,98 (d,
 10 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,81
 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 19F RMN (376 MHz, CDCl₃) –132,67
 (s, 1F), –146,60(s, 2F), –158,28(s, 2F).

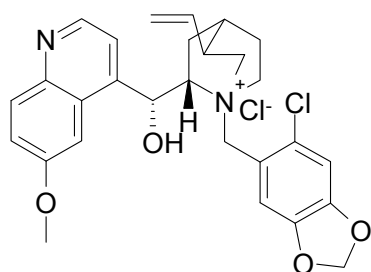
Ejemplo 4: Preparación de catalizador: cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio.



15 Una solución de 1-clorometil-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (0,42 g) y quinina (0,50 g) en
 tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter
 dietílico y luego se filtró a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de
 color amarillo pálido (0,3 g). LCMS (método G): 1,10 min, M+ 505; 1H RMN (400 MHz,
 CDCl₃) 8,78 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21(d, 1H), 6,75 (s, 1H),

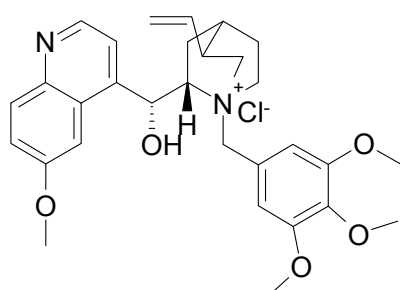
6,25 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,00(m, 2H), 4,88 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) –132,67 (s, 1F), –146,60(s, 2F), –158,28(s, 2F).

Ejemplo 5: Preparación de catalizador: cloruro de 6-cloropiperonil quininio.



- 5 Una solución de cloruro de 6-cloropiperonilo (0,41 g) y quinina (0,50 g) en tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico y luego se filtró, a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g). LCMS (método H): 1,12 min, M⁺ 494; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,83 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,10 (s, 2H), 5,61 (m, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

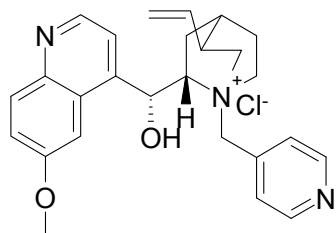
Ejemplo 6: Preparación de catalizador: cloruro de 3,4,5-trimetoxibencil quininio.



- 15 Una solución de cloruro de 3,4,5-trimetoxibencilo (0,42 g) y quinina (0,50 g) en tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico y luego se filtró, a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco (0,848 g). LCMS (método G): 1,06 min, M⁺ 505; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,11 (d, 1H),

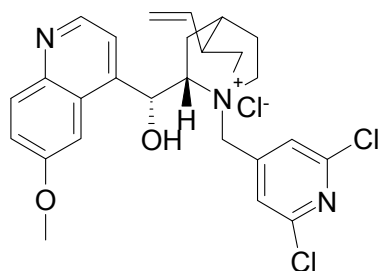
5,61 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,70 (t, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,58 (t, 1H).

Ejemplo 7: Preparación de catalizador: cloruro de 4-metilpiridina quininio.



- 5 Una solución de clorhidrato de 4-clorometil-piridina (0,41 g) y bicarbonato de potasio (0,22 g) en tolueno (9 ml) se agitó durante 1 hora. A continuación, se agregó quinina (0,50 g) a la suspensión, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y éter dietílico, luego se filtró, se secó in vacuo a 35°C, a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color rojo (0,30 g). LCMS (método G): 0,76 min, M+ 516; 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,71 (d, 1H), 8,65 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (m, 1H).
- 10

Ejemplo 8: Preparación de catalizador: cloruro de 2,6-dicloro-4-metil-piridina quininio.



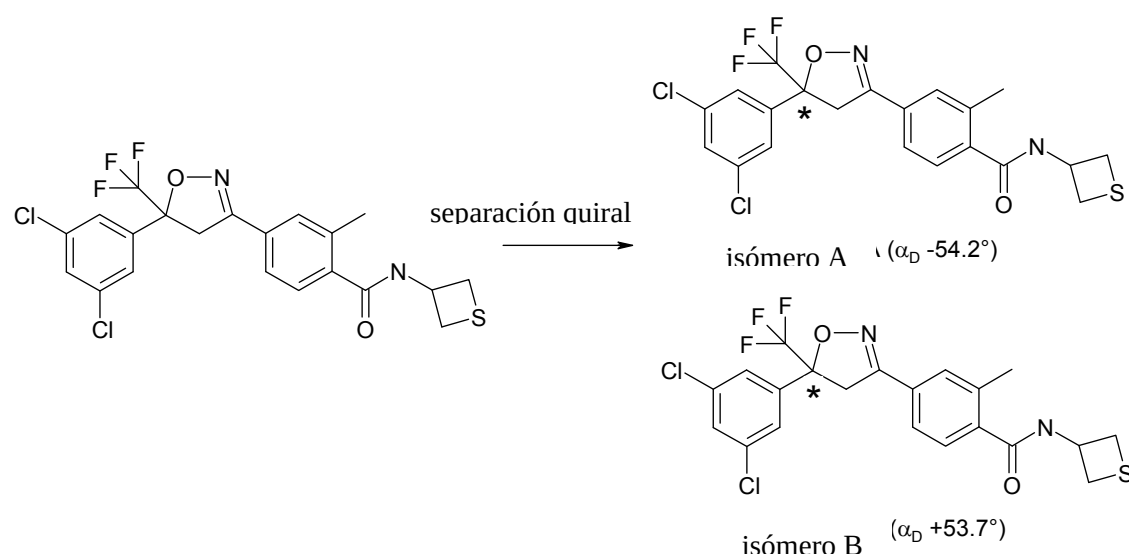
15

- Una solución de 2,6-dicloro-4-clorometil-piridina (0,14 g) y quinina (0,18 g) en tolueno (3 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico y luego se filtró, a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco (0,10 g). LCMS (método G): 1,07 min, M+ 485; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,81 (d, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,48 (s,
- 20

1H), 5,75 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).

Ejemplo 9: Separación quiral.

- 5 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.

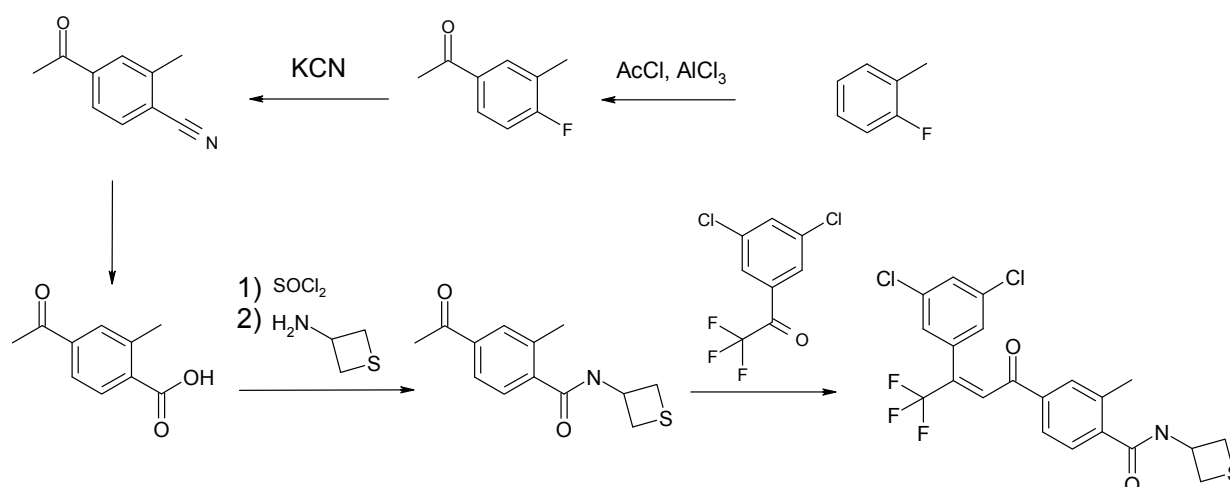


- Se separó 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (0,97 g; preparada como se describe en el documento WO 09080250) a través de la HPLC preparatoria de fase quiral (Columna: CHIRALPAK® IC 5 μm; fase móvil: 90/10 dióxido de carbono/etanol; caudal: 120 ml/min; detección: 230 nm; temperatura: 25°C; presión de salida: 15 MPa (150 bar)) a fin de lograr 0,38 g de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida, ISÓMERO A ($\alpha_D -54,2^\circ$), y 0,35 g de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida, ISÓMERO B ($\alpha_D +53,7^\circ$). De manera similar, se resolvió 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (1,98 g; preparada como se describe en el documento WO 09080250) a fin de lograr 0,81 g de 4-[5-(3,5-dicloro-

fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida, ISÓMERO A ($\alpha_D -46,2^\circ$), y 0,83 g de ISÓMERO B ($\alpha_D +48,4^\circ$). De modo similar, se resolvió 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida (0,94 g; preparada como se describe en el documento WO 09080250) a fin de lograr 0,44 g de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida, ISÓMERO A ($\alpha_D -50,2^\circ$); y 0,45 g de ISÓMERO B ($\alpha_D +51,1^\circ$).

Ejemplo 10: Preparación de intermediarios.

4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



Paso A: 1-(4-Fluor-3-metil-fenil)-etanona.

A una solución de 2-fluortolueno (10,0 g, 90,8 mmol) y cloruro de acetilo (6,64 ml, 93,4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) se agregó, en porciones, AlCl₃ (15,3 g, 115 mmol) (precaución: reacción exotérmica vigorosa). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A fin de completar la reacción, la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó con Na₂CO₃ acuoso saturado, se diluyó con Et₂O y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La fase orgánica luego se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por medio de la cromatografía instantánea (SiO₂, heptano:etilacetato, 97:3 a

90:10) proporcionó el producto del enunciado en forma de un aceite de color marrón pálido (13,6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,83 (d, 1H), 7,77–7,81 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,32 (d, 3H).

Paso B: 1-(4-Ciano-3-metil-fenil)-etanona.

- 5 Se disolvió 1-(4-fluor-3-metil-fenil)-etanona (2,02 g, 13,3 mmol) en DMSO (4,5 ml), y luego, se agregó NaCN (0,81 g, 16,6 mmol). La mezcla resultante se calentó durante 12 h a 120°C. La mezcla de reacción enfriada luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x) y con NaCl acuoso saturado (1 x), se secaron sobre
- 10 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, a fin de lograr un aceite de color anaranjado (2,1 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Paso C: Ácido 4-acetil-2-metil-benzoico.

- Una solución de color amarillo pálido de 1-(4-ciano-3-metil-fenil)-etanona (4,54 g, 28,5
- 15 mmol) en AcOH (23 ml), H₂O (23 ml) y H₂SO₄ concentrado (23 ml) se sometió a reflujo durante 5 h, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante de color anaranjado se ajustó hasta pH ≈ 10 con 175 ml de NaOH al 30%. La solución resultante de color anaranjado se lavó con AcOEt (2 x 250 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl concentrado (100 ml), hasta pH = 1, y luego se extrajo con AcOEt (2
- 20 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida, a fin de obtener un sólido de color anaranjado (4,94 g). El sólido anaranjado se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml), y se agregaron sucesivamente agua (100 ml), seguida de 30% de NaOH (50 ml). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). A la fase acuosa se agregó HCl concentrado (90 ml). El precipitado resultante se
- 25 separó luego mediante la filtración, y se lavó con agua. A continuación, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida de modo de obtener un sólido de color anaranjado pálido (3,3 g). LCMS

(método F) RT = 1,21 min, [M + H⁺] = 179; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 13,2 (bs, 1H), 7,82–7,91 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Paso D: 4-Acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.

Se disolvió ácido 4-acetil-2-metil-benzoico (70 g, 39,3 mmol) en CH₂Cl₂ (700 ml), y se
 5 agregaron sucesivamente cloruro de oxalilo (109 g, 86 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de
 reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró
 al vacío, a fin de lograr un aceite de color marrón (82 g). El cloruro ácido se redisolvió en
 CH₂Cl₂ (500 ml) y se enfrió hasta 0°C. Una solución de trifluoracetato de hidro tietano-3-
 il amina (preparada como se describe en el documento WO 09080250, 92 g, 34 mmol) y
 10 Et₃N (200 g, 200 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) se agregó luego por goteo. La mezcla
 resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se agregó NaOH al 10%.
 La mezcla se lavó sucesivamente con agua y con HCl, 2 N (300 ml). La capa orgánica se
 secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, a fin de lograr un aceite de color marrón (132
 g). La purificación por medio de la cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂: acetato de
 15 etilo, 2:1) logró el compuesto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo (34 g).
 LCMS (método F) RT = 1,21 min, [M + H⁺] = 250. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,82 (s,
 1H), 7,79 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,21 (bs, 1H), 5,43 (q, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,61
 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

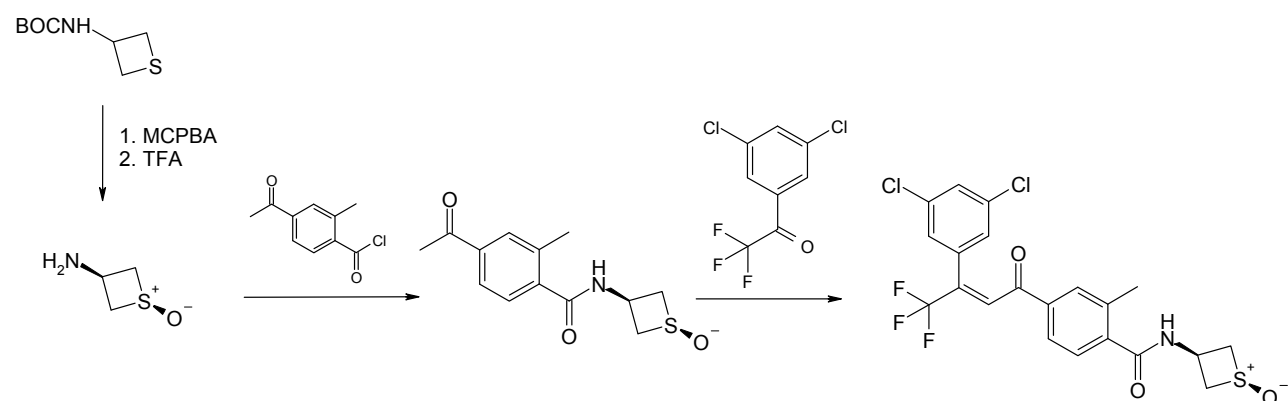
Paso E: 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-
 20 benzamida.

Se disolvieron 4-acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (0,25 g, 1 mmol), 3,5 dicloro
 2,2,2 trifluoracetofenona (0,24 g, 1 mmol) carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol) y
 trietilamina (10 mg, 0,1 mmol) en 1,2 dicloroetano (2,5 ml). La mezcla resultante se
 sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura
 25 ambiente, y se agregó NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50
 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al
 vacío, a fin de lograr un sólido de color marrón (0,51 g). La purificación mediante la

cromatografía en gel de sílice (heptano: acetato de etilo, 2:1) logró el compuesto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g). LCMS (método F) RT = 2,09 min, [M + H⁺] = 474, 476, 477. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,65–7,67 (m, 2H), 7,40–7,43 (m, 1H), 7,36–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,42 (q, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de intermediarios.

4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



Paso A: cis-1-Oxido-tietan-3ilamina.

Se disolvió éster ter-butilico de ácido tietan-3-il-carbámico (preparado como se describe en el documento WO 09080250, 5,0 g, 26,4 mmol) en diclorometano (400 ml), y luego se agregó NaHCO₃ como una solución en agua (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y con fuerte agitación, se agregó por goteo ácido 3-cloroperbenzoico (6,5 g, 264,4 mmol) como una solución en diclorometano (100 ml), dentro de los 30 minutos. La temperatura de la reacción no superó los 4°C durante la adición. Se agregó diclorometano (50 ml) para el lavado, y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 2–3°C durante 2 horas. Se separaron las fases inmiscibles, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, a fin de obtener un sólido de color blanco (5,3 g). Este producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (acetato de

etilo/heptano/metanol, 75:25:0 – 100:0:0 – 80:0:20), para lograr, primero, éster ter-butilico de ácido cis-1-oxido-tietan-3-il carbámico (2,09 g), y luego, una mezcla tanto de éster ter-butilico de ácido cis-1-oxido-tietan-3-il carbámico como de éster ter-butilico de ácido trans-1-oxido-tietan-3-il carbámico (1,15 g), y finalmente, éster ter-butilico de ácido 1,1-dioxido-tietan-3-il carbámico (0,92 g).

A una solución de éster ter-butilico de ácido cis-1-oxido-tietan-3-il carbámico (10 g, 5,3 mmol) a 0°C, se agregó ácido trifluoracético (6,5 g, 5,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante la noche, y luego se concentró al vacío a fin de lograr la sal del enunciado en forma de un aceite de color amarillo (12,1 g), que se usó sin otra purificación en el siguiente paso, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,1 (bs, 1H), 8,73 (bs, 2H), 4,50–4,57 (m, 2H), 4,35–4,43 (m, 2H), 4,07–4,16 (m, 1H).

Paso B: 4-Acetil-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.

A una solución de cis-1-oxido-tietan-3-ilamina (2,2 g, 10 mmol) y cloruro de ácido 4-acetil-2-metil-benzoico (2 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (21 ml) se agregó trietilamina (5,05 g, 50 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó con NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na₂CO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, a fin de lograr el compuesto de enunciado en forma de un sólido de color ámbar (2,2 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,69 (q, 1H), 4,17–4,32 (m, 2H), 3,29 (dt, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

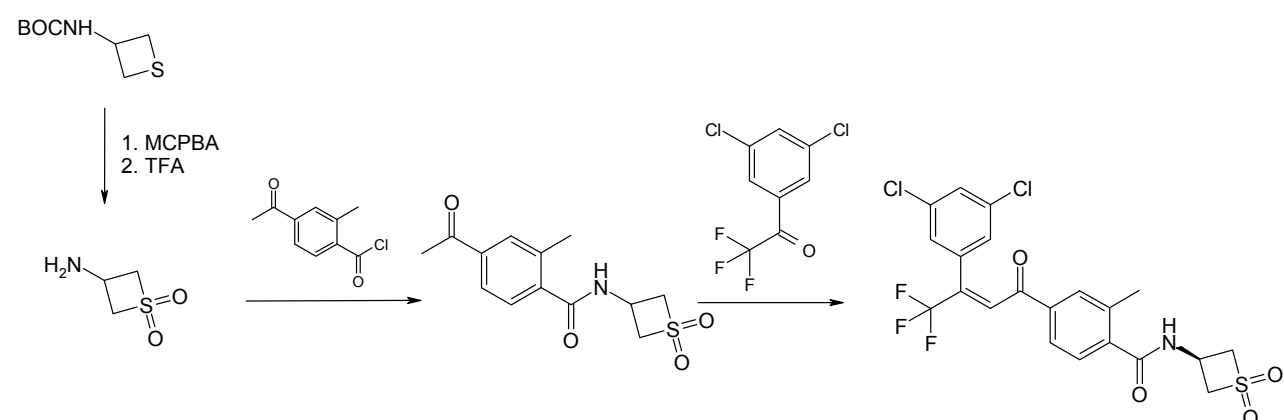
Paso C: 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.

Se disolvieron 4-acetil-2-metil-N-(cis-1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida (1,0 g, 3,7 mmol), 3,5 dicloro 2,2,2 trifluoracetofenona (0,9 g, 3,7 mmol) carbonato de potasio (0,52 g, 3,7 mmol) y trietilamina (40 mg, 0,37 mmol), en 1,2 dicloroetano (11 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo tibio (40°C); se agregó agua, y la capa acuosa separada se extrajo con EtOAc tibio; se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío a fin de lograr un sólido blanquecino (1,8 g).

LCMS (método F) RT = 1,89 min, [M + H]⁺ = 490, 492, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,66–7,68 (m, 2H), 7,42–7,45 (m, 2H), 7,36–7,38 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,64–4,75 (m, 1H), 4,17–4,24 (m, 2H), 3,25 (dt, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de intermediarios.

4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(1,1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida.



Paso A: 1,1-Dioxido-tietan-3ilamina.

Se disolvió éster ter-butilico de ácido tietan-3-il-carbámico (preparado como se describe en el documento WO 09080250, 5,0 g, 26,4 mmol) en diclorometano (400 ml), y luego se agregó NaHCO₃ como una solución en agua (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y con fuerte agitación, se agregó por goteo ácido 3-cloroperbenzoico (6,5 g,

264,4 mmol) como una solución en diclorometano (100 ml), dentro de los 30 minutos. La temperatura de la reacción no superó los 4°C durante la adición. Se agregó diclorometano (50 ml) para el lavado, y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 2–3°C durante 2 horas. Se separaron las fases inmiscibles, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, a fin de obtener un sólido de color blanco (5,3 g). Este producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano/metanol, 75:25:0 – 100:0:0 – 80:0:20), de modo de lograr, primero, éster ter-butílico de ácido cis-1-óxido-tietan-3-il carbámico (2,09 g), luego, una mezcla tanto de éster ter-butílico de ácido cis-1-óxido-tietan-3-il carbámico como de éster ter-butílico de ácido trans-1-óxido-tietan-3-il carbámico (1,15 g), y finalmente, éster ter-butílico de ácido 1,1-dioxido-tietan-3-il carbámico (0,92 g).

A una solución de éster ter-butílico de ácido 1,1-dioxido-tietan-3-il carbámico (1,0 g, 4,5 mmol) se agregó ácido trifluoracético (1 ml, 12,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se realizó otra inyección de ácido trifluoracético (3 ml) luego de 2 h, seguida de al menos la adición de ácido trifluoracético (5 ml) luego de 5 h. Entonces se eliminaron los solventes al vacío. La goma resultante se lavó con Et₂O (3 x), y el sólido resultante se secó al vacío a fin de lograr el compuesto del enunciado en forma de un polvo de color blanco (0,92 g), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,31 (bs, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,70–3,81 (bs, 1H), 3,27 (t, 2H).

Paso B: 4-Acetil-2-metil-N-(1,1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida.

A una solución de cloruro de 4-acetil-2-metil benzoílo (4,6 g, 23 mmol) y Et₃N (2,53 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), enfriada hasta 0°C, se agregó trifluoracetato de hidro tietano-3-il amina 1,1-dióxido (5,0 g, 21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó sucesivamente con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl, 2 N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío, a fin de lograr un aceite de color

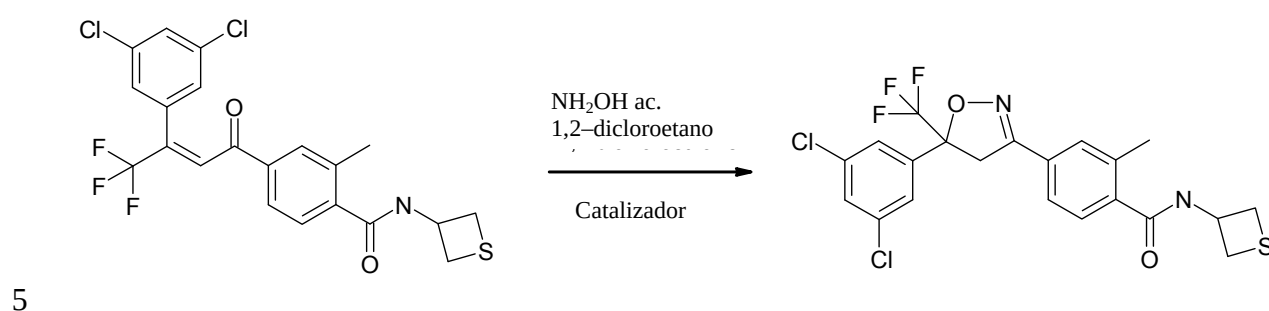
amarillo (5,9 g). LCMS (método F) RT = 1,05 min, [M + H⁺] = 282. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,86–4,94 (m, 1H), 4,59–4,67 (m, 2H), 4,03–4,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Paso C: 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(1,1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida.

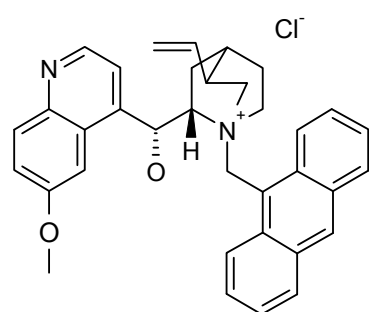
- Se disolvieron 4-acetil-2-metil-N-(1,1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida (0,28 g, 1 mmol), 3,5 dicloro 2,2,2 trifluoracetofenona (0,24 g, 1 mmol) carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol) y trietilamina (10 mg, 0,1 mmol) en 1,2 dicloroetano (2,5 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, a fin de lograr un sólido de color marrón (0,52 g). La purificación por medio de la cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 2:1) logró el compuesto del enunciado en forma de un sólido de color amarillo (0,33 g). Se suspendió el sólido en heptano (10 ml) y se agitó durante 1 h a 40°C. Luego se enfrió hasta 0°C, se filtró, y se lavó con 1 ml de TBME frío. Luego del secado al vacío, se obtuvo el compuesto del enunciado en forma de un sólido de color blanco (0,50 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,65–7,69 (m, 2H), 7,45–7,47 (m, 2H), 7,43–7,45 (m, 2H), 7,36–7,37 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,86–4,94 (m, 1H), 4,59–4,67 (m, 2H), 3,99–4,05 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 13:

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



Catalizador:



Se agregó una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml), a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 37 mg), a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, y luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y cloruro de antracenil-metil quininio (20 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo-acetona. La mezcla se agitó rápidamente a ca -25°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró in vacuo de modo de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo al 5%) a fin de lograr el compuesto del enunciado (90 mg) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,47 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz,

10

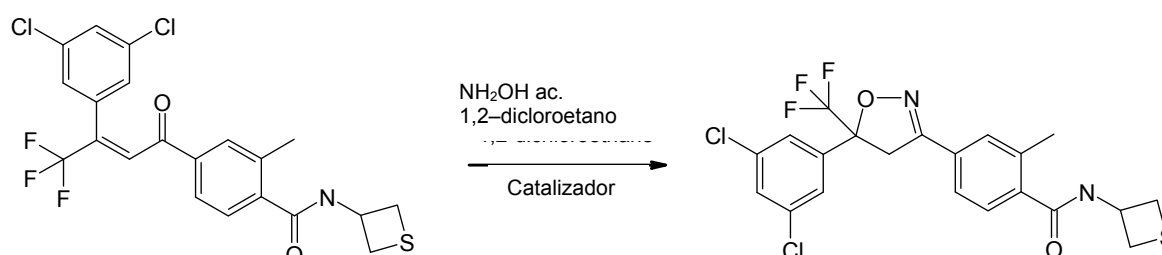
15

20

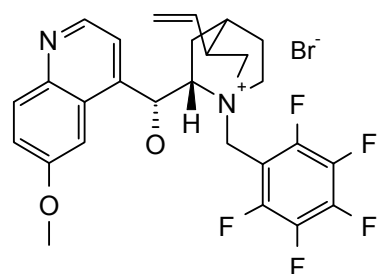
CDCl₃) –79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,60 minutos) como el producto principal (40% ee).

5 Ejemplo 14.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



Catalizador:



10

Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 37 mg) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, y luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (20 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 3) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada por medio de un crióstato en un baño de acetona. La mezcla se agitó rápidamente a ca –15°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró in vacuo para obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice

15

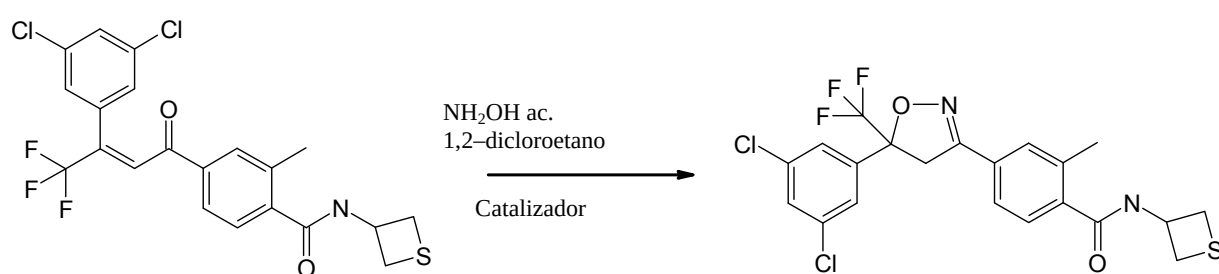
20

(eluyente:heptano/acetato de etilo al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,47 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) –79,51 (s, 3F). El producto se analizó por

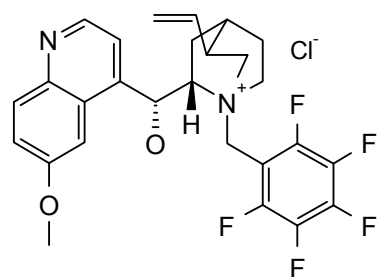
5 medio de la HPLC quirál (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quirál): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,80 min) como el producto principal (63% ee).

Ejemplo 15.

10 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



Catalizador:



15

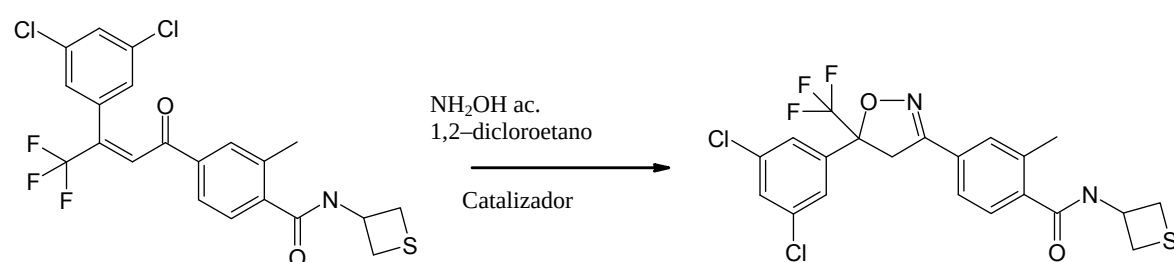
Una solución previamente enriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, y luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida

20 (100 mg) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (21 mg) (preparación de

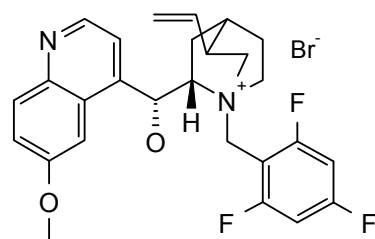
catalizador Ejemplo 4) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró in vacuo para obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (75 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) – 79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención de 8,80 min) como el producto principal (75% ee).

Ejemplo 16.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



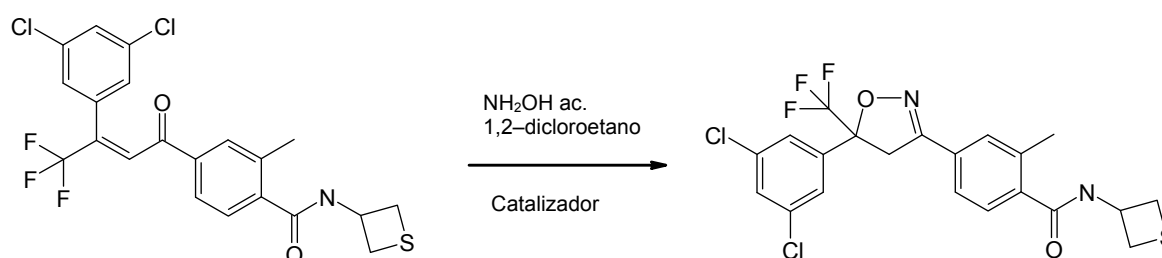
Catalizador:



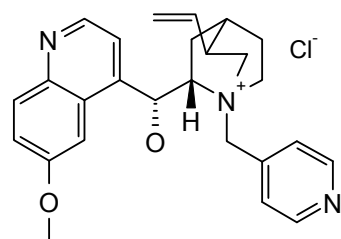
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y bromuro de 2,4,6-trifluorfenil-metil quininio (19 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 2) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un crióstato, en un baño de acetona. La mezcla se agitó rápidamente a ca -15°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho separador de fase isoluto y se concentró in vacuo para obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) -79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,40 min) como el producto principal (49% ee).

Ejemplo 17.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



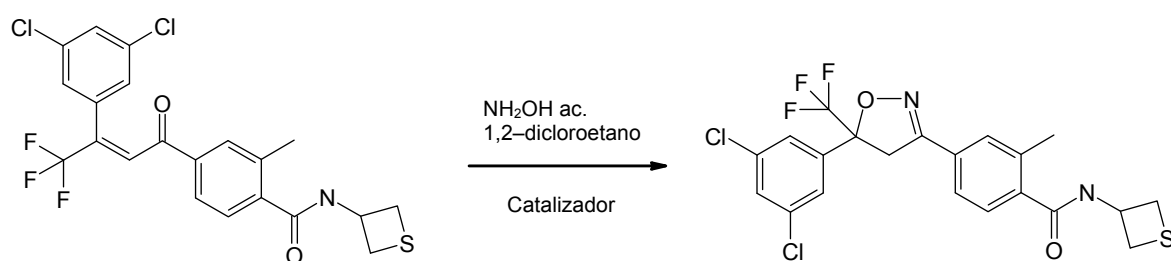
Catalizador:



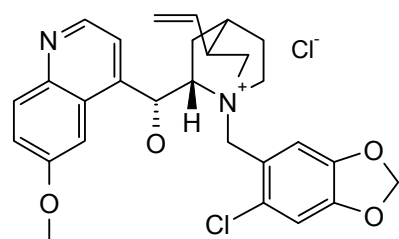
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y cloruro de 4-piridina-metil-quininio (15 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 7) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) enfriada en un crióstato, en un baño de acetona. La mezcla se agitó rápidamente a ca -15°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró in vacuo para obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo, 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (54 mg) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃) -79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,80 min) como el producto principal (51% ee).

20 Ejemplo 18.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



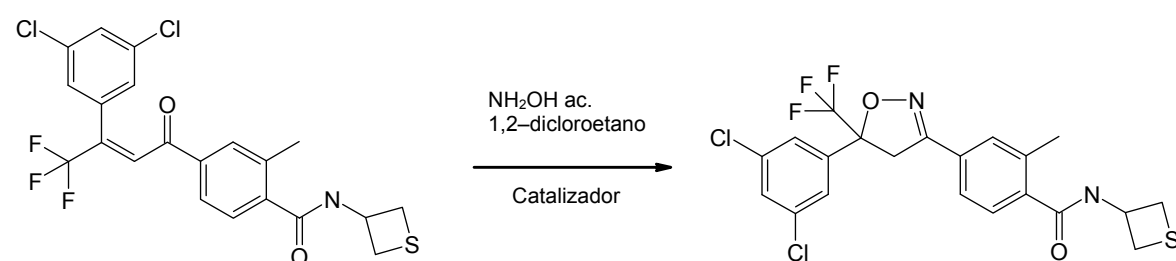
Catalizador:



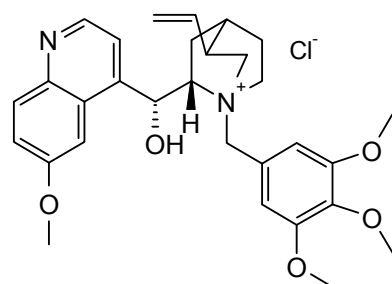
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml), se agregó a una
 5 solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se
 agitó durante 15 min a 5°C, luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-
 [(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida
 (100 mg) y cloruro de 6-piperonil quininio (18 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 5)
 en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) enfriada en un crióstato, en un baño de acetona. La mezcla
 10 se agitó rápidamente a ca -15°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con
 diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se
 concentró in vacuo de modo de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se
 purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo
 al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (100 mg) en forma de un sólido de
 15 color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41
 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376
 MHz, CDCl₃) -79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método
 I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del
 enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de
 20 retención: 8,80 min) como el producto principal (51% ee).

Ejemplo 19.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



5 Catalizador:

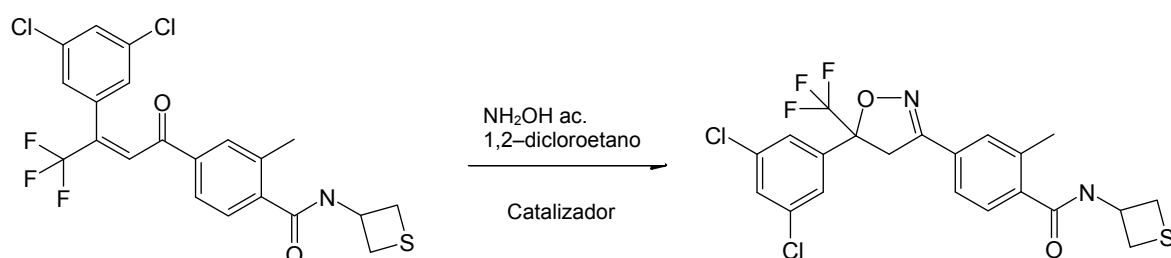


Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-
 10 [(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-metil quininio (22 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 6) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se
 15 concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo, 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (67 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) –

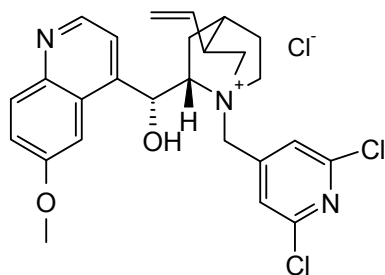
79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,80 min) como el producto principal (77% ee).

5 Ejemplo 20.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida.



10 Catalizador:



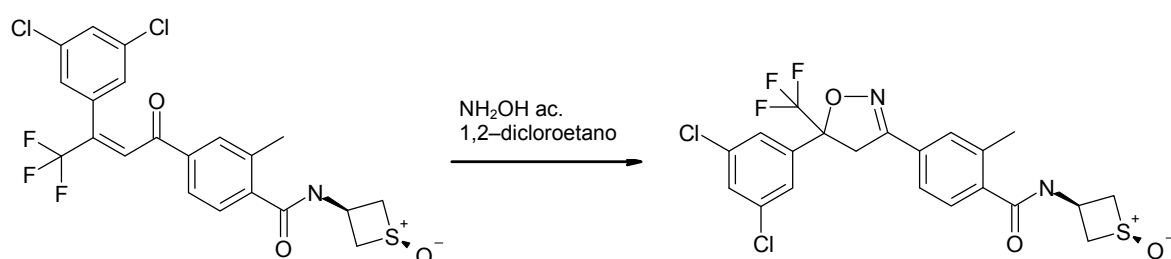
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 4-

15 [(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg) y cloruro de 2,6-dicloropiridina-metil quininio (21 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 8) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se
20 concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por

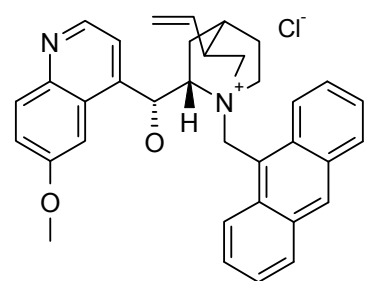
medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, 10H), 5,41 (q, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,39 (t, 1H), 2,47 (s, 3H), ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) – 79,51 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método I) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 8,80 min) como el producto principal (66% ee).

Ejemplo 21.

10 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida



Catalizador:



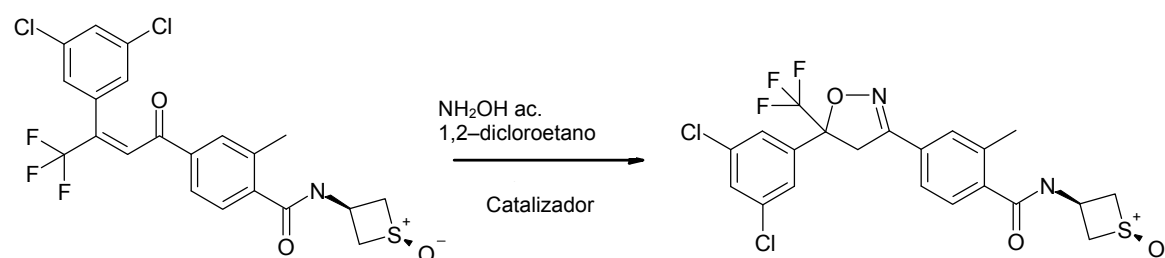
15

Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 37 mg) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-

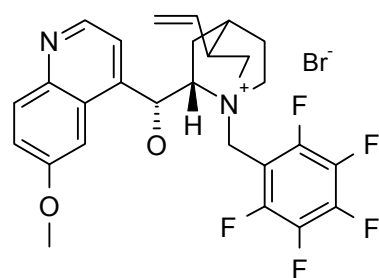
3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de antracenil-metil quininio (24 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (90 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,6 min) como el producto principal (37% ee).

Ejemplo 22.

15 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



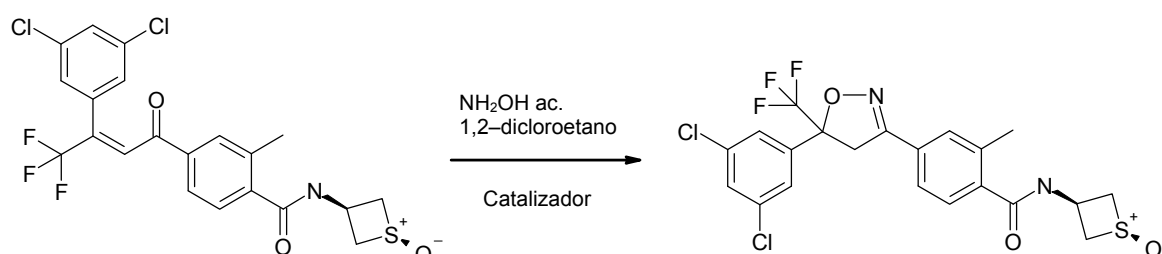
Catalizador:



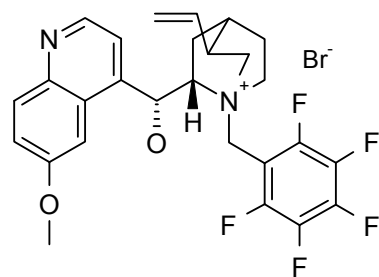
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml) se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 37 mg) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (24 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 3) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase aislado y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (34 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,1 min) como el producto principal (87% ee).

Ejemplo 23.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



Catalizador:



Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,45 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 67 mg) a 5°C (baño de hielo). La solución se

5 agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (500 mg) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (120 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 3) en 1,2-dicloroetano (7 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se

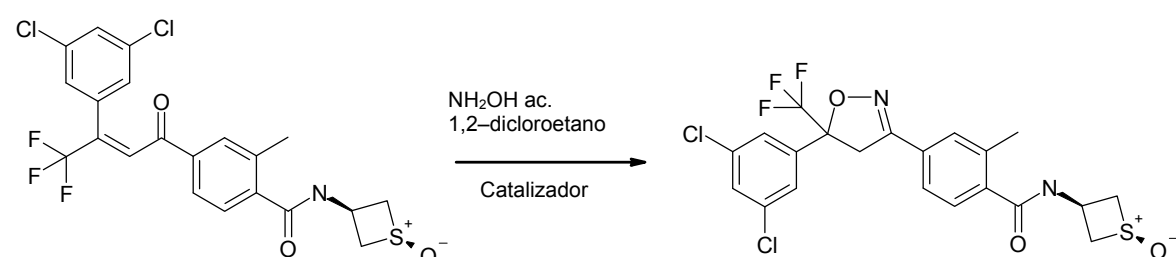
10 diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (450 mg) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H),

15 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,0 minutos) como el producto principal (90% ee). Se midió la rotación óptica en una muestra

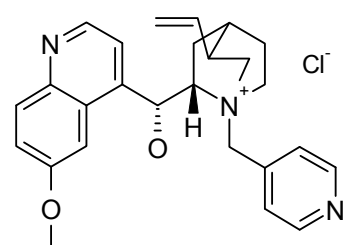
20 de 3,1 mg disuelta en 1 ml de etanol, usando una longitud de recorrido de 1 dm, [α D]_D +58,7°.

Ejemplo 24.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



5 Catalizador:

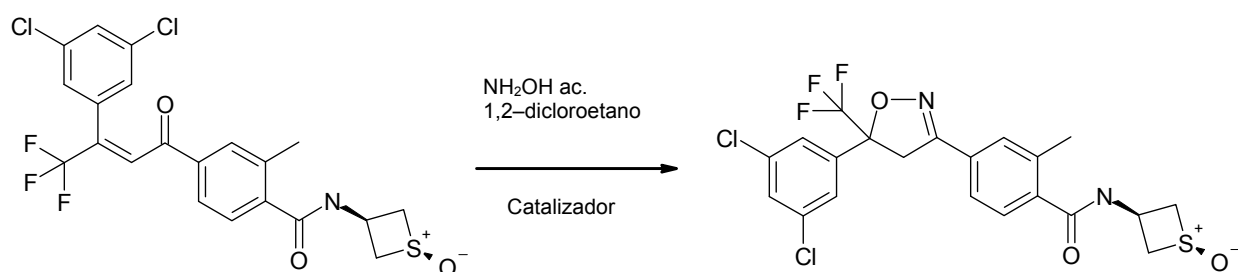


Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,25 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,075 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 4-piridina-metil-quininio (15 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 7) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío, a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quirál (método J) y se comparó con

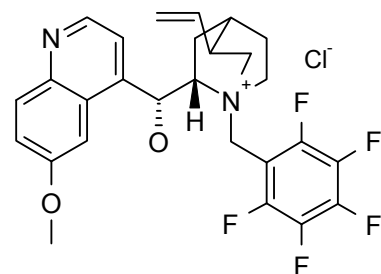
muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,14 min) como el producto principal (59% ee).

Ejemplo 25.

- 5 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



Catalizador:



10

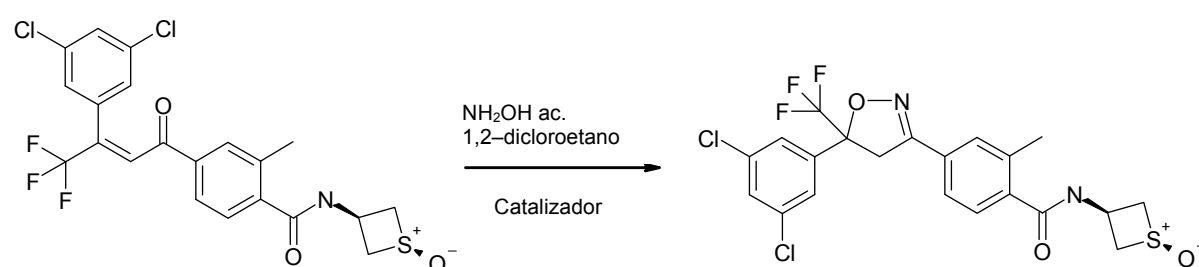
Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,09 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,026 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-

- 15 3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (21 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 4) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este
- 20 residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de

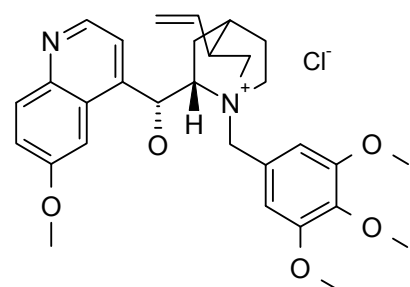
etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (85 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,05 min) como el producto principal (73% ee).

Ejemplo 26.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida.



Catalizador:

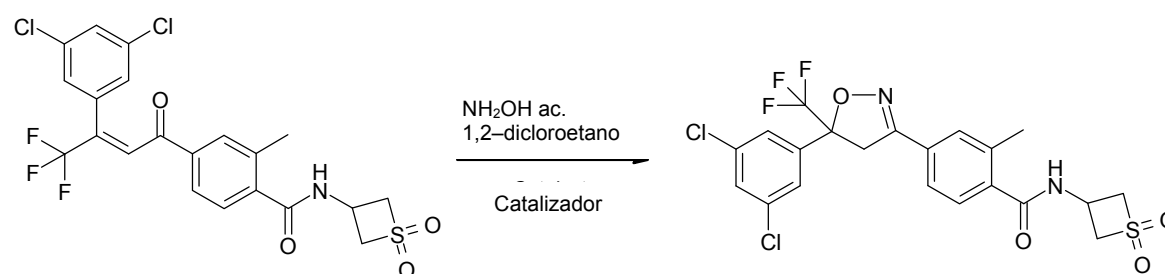


Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,09 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,026 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-

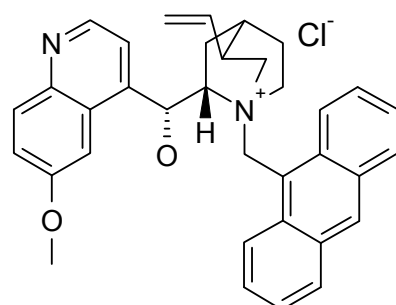
3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-metil quininio (22 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 6) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/etanol al 5%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (90 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 17,36 min) como el producto principal (70% ee).

Ejemplo 27.

15 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida.



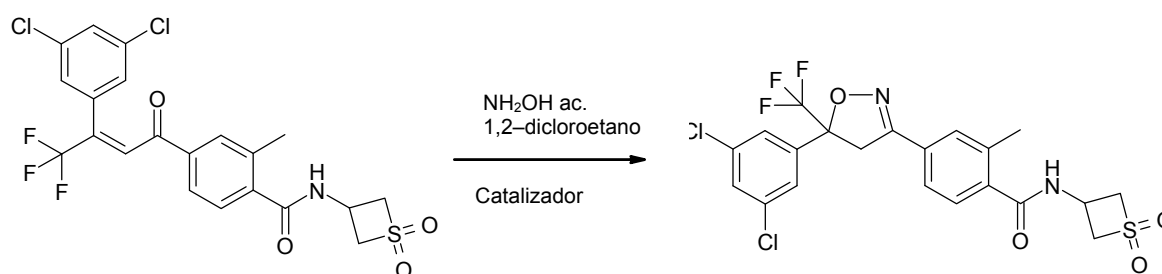
Catalizador:



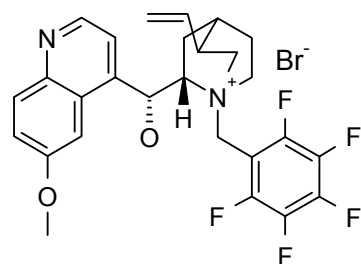
Se disolvió hidróxido de sodio (35 mg, 0,88 mmol) en agua (0,20 ml); la mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se agregó por goteo una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,49 ml). La mezcla se agitó durante 5–10 min, y luego se agregó por goteo a una solución agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(1,1-dioxido-tietan-3-il)-benzamida (0,202 g, 0,40 mmol) y cloruro de antracenil-metil quininio (66 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a -15°C. Se agitó la mezcla durante la noche. LC mostró el consumo del material inicial y la formación de producto. La mezcla se diluyó con diclorometano y se apagó con ácido clorhídrico diluido (2 M, 1 ml). Se pasó la mezcla a través de un cartucho de separación de fase isoluto, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo al 50%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (208 mg) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,79 (br, d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,71 (d, 1H), 2,44 (s, 3H). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 21,5 minutos) como el producto principal (32,5% ee).

Ejemplo 28.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida.



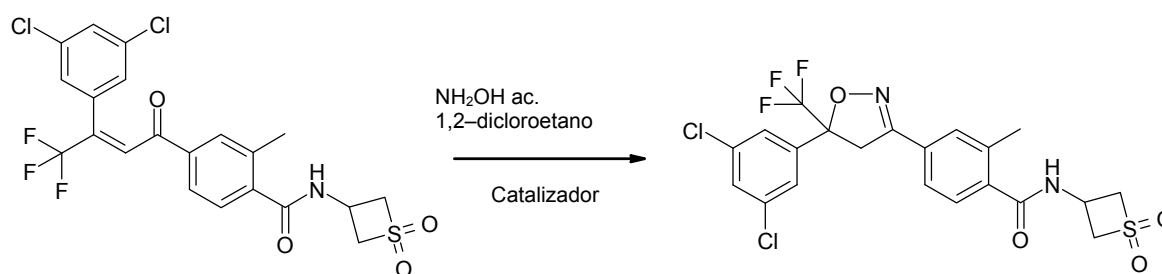
Catalizador:



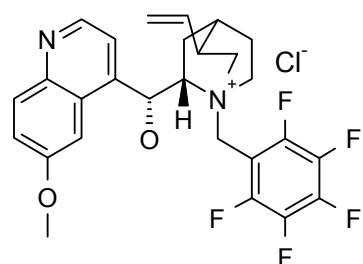
Una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,024 ml) se agregó a una solución previamente enfriada (baño de hielo-agua) de hidróxido de sodio (5 M, 0,088 ml). Se agitó la mezcla durante un minuto, y luego se agregó a una solución previamente enfriada (baño de hielo-agua) de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida y bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (preparación de catalizador Ejemplo 3) en 1,2-dicloroetano (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 0–5°C. Se tomó una pequeña muestra, y la ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) mostró la formación de producto y el consumo de material inicial. La mezcla se diluyó con diclorometano y se apagó con ácido clorhídrico diluido (2 M, 1 ml). La mezcla se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ciclohexano, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 15–50%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (55 mg) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,75 (br, d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 2,47 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 21,6 minutos) como el producto principal (67 % ee).

Ejemplo 29.

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida.



5 Catalizador:

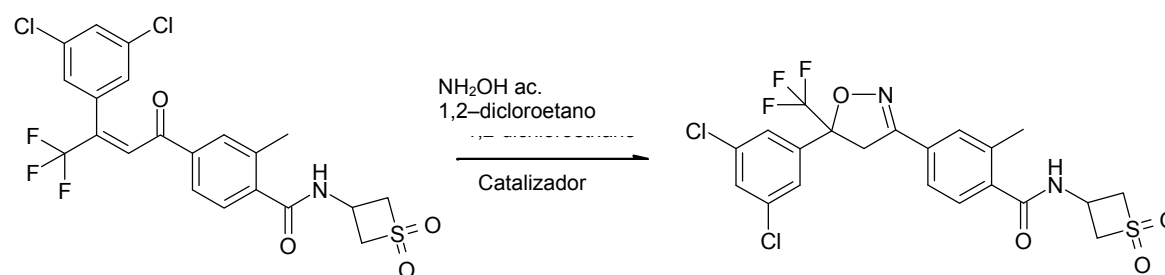


Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,09 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,026 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio (21 mg) (preparación de catalizador Ejemplo 4) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-heptano/acetato de etilo al 40%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (58 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,52 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 6,75 (br, d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,70 (d, 1H), 2,47 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC

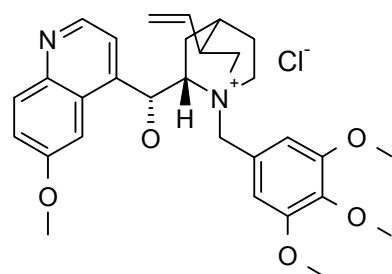
quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 21,45 min) como el producto principal (65% ee).

Ejemplo 30.

- 5 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida.



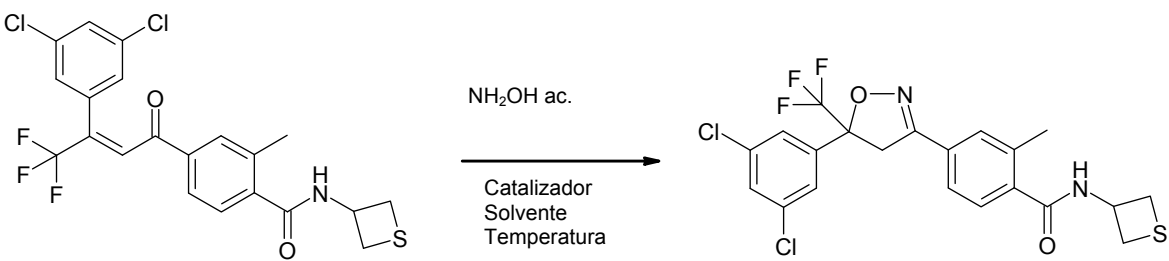
Catalizador:



- 10 Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,09 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,026 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C; luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de 1,4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida (100 mg) y cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-metil quininio (preparación de catalizador Ejemplo 6) (22 mg) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo.
- 15 La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío a fin de obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-heptano/acetato de etilo al
- 20 40%) a fin de obtener el compuesto del enunciado (62 mg) en forma de un sólido de color

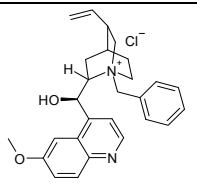
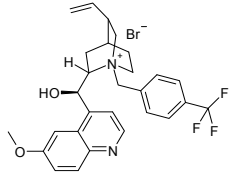
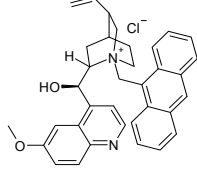
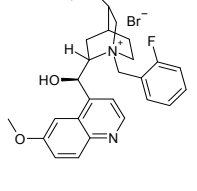
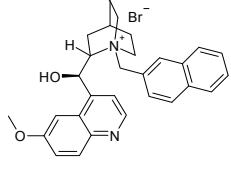
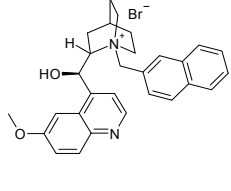
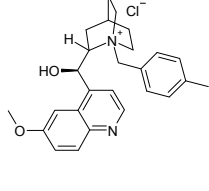
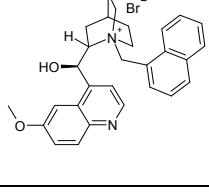
blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) 7,48 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl3) 79,52 (s, 3F). El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del compuesto del enunciado (Ejemplo 5 de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B (tiempo de retención: 21,67 min) como el producto principal (68% ee).

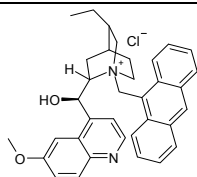
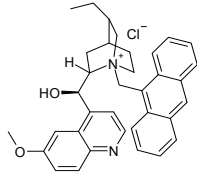
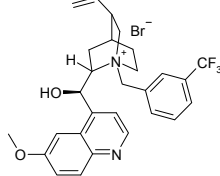
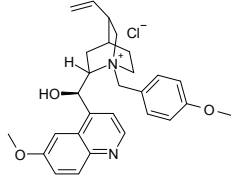
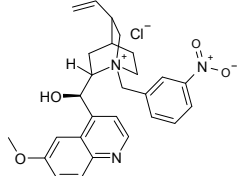
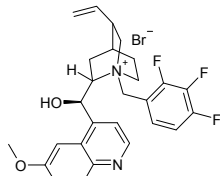
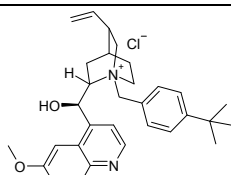
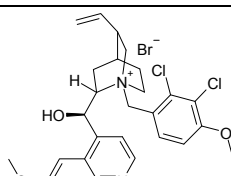
Ejemplo 31

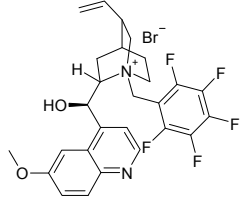
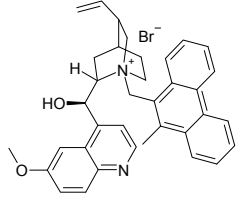
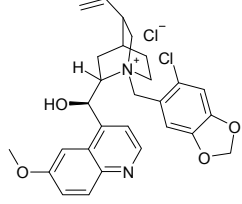
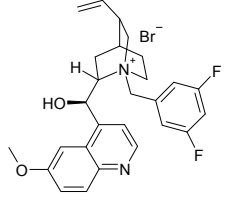
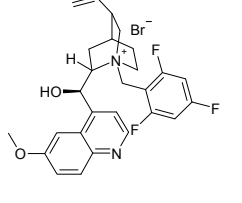
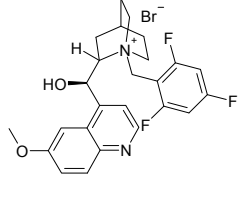
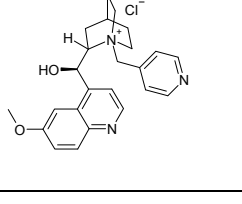


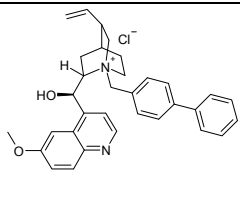
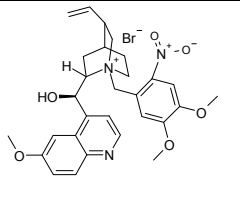
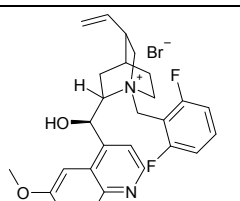
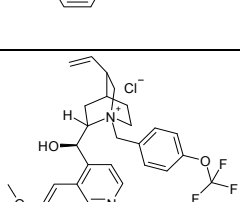
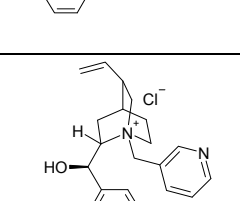
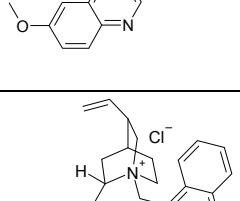
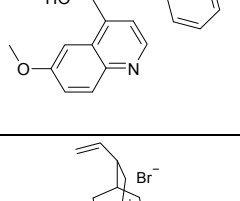
Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 13, se identificaron diferentes catalizadores, solventes y condiciones de reacción para la preparación de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(tietan-3-il)-benzamida. Se obtuvieron los siguientes resultados.

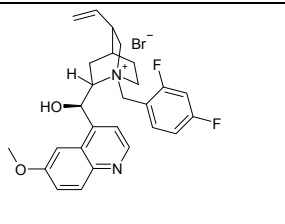
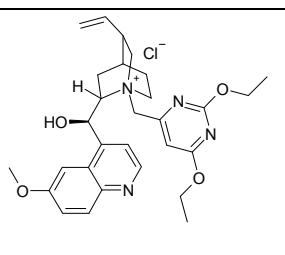
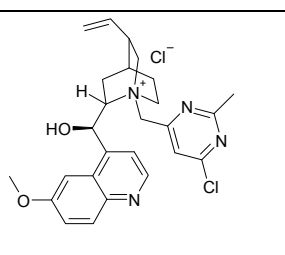
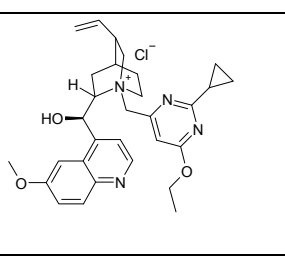
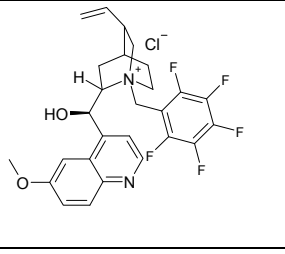
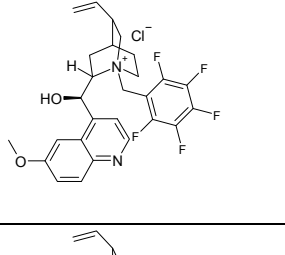
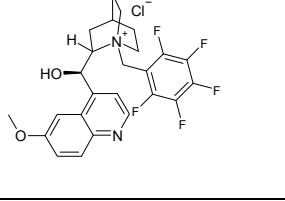
Ejemplo	Catalizador	NH2O H (eq.)	NaOH (eq.)	Catalizado r (% mol)	Solvent e	T °C	Rend .	ee %
31.1		5	6	20 % mol	DCE	-15°C	62%	5%
31.2		5	6	20 % mol	DCE	0°C	73%	6%
31.3		5	6	20 % mol	DCE	-30°C	66%	20%

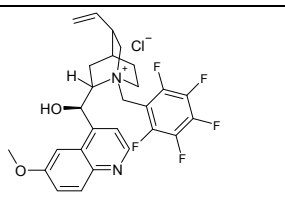
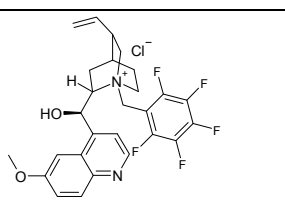
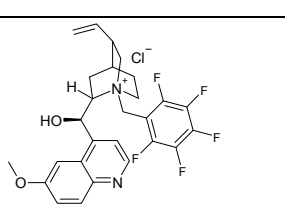
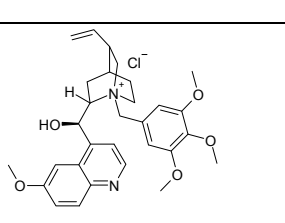
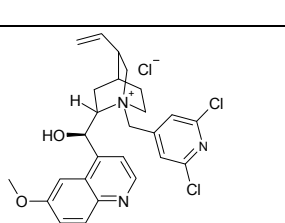
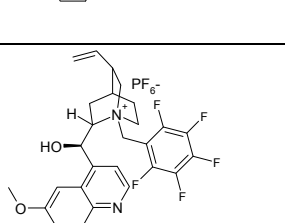
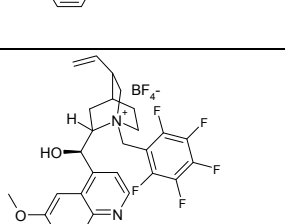
31.4		2	2.2	20 % mol	DCE	0°C	68%	21%
31.5		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	78%	15%
31.6		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	88%	40%
31.7		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	—	25%
31.8		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	92%	20%
31.9		5	6	20 % mol	DCE	0°C	97%	20%
31.10		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	77%	20%
31.11		5	6	20 % mol	DCE	-25°C	97%	20%

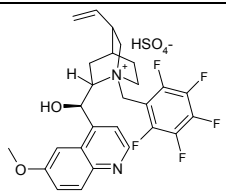
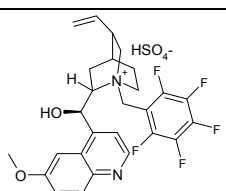
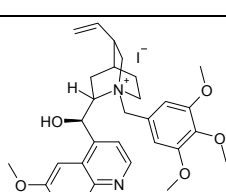
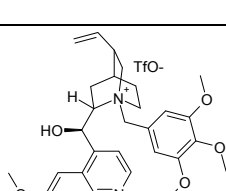
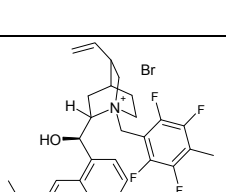
31.12		5	6	20 % mol	DCE	−25°C	83%	40%
31.13		2	2.2	20 % mol	DCE	0°C	68%	41%
31.14		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	77%	23%
31.15		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	72%	27%
31.16		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	74%	15%
31.17		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	81%	30%
31.18		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	87%	20%
31.19		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	–	46%

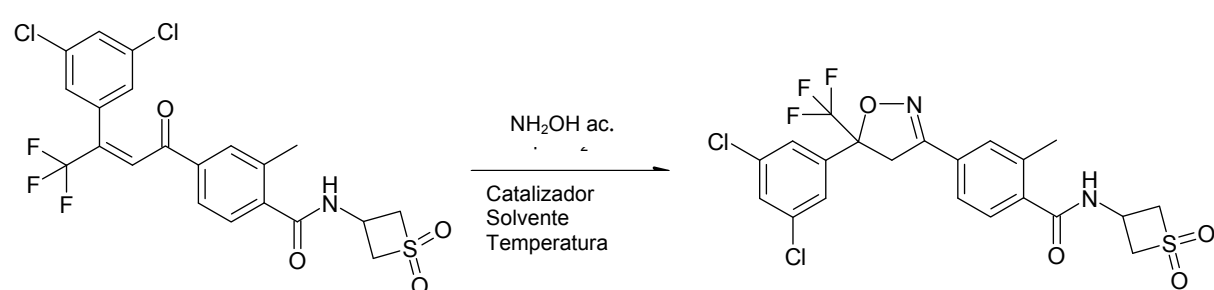
31.20		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	98%	63%
31.21		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	97%	30%
31.22		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	–	51%
31.23		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	97%	38%
31.24		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	97%	49%
31.25		2	2.2	20 % mol	DCE	0°C	97%	57%
31.26		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	–	51%

31.27		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	74%	25%
31.28		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	34%	44%
31.29		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	63%	47%
31.30		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	–	22%
31.31		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	–	46%
31.32		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	100 %	33%
31.33		5	6	20 % mol	DCE	−15°C	100 %	33%

31.34		5	6	20 % mol	DCE	-15°C	100 %	37%
31.35		5	6	20 % mol	DCE	0°C	–	47%
31.36		5	6	20 % mol	DCE	0°C	–	26%
31.37		5	6	20 % mol	DCE	0°C	–	29%
31.38		5	6	20 % mol	DCE	0°C	73%	75%
31.39		2	2.2	20 % mol	DCE	0°C	68%	68%
31.40		5	6	20 % mol	fluor-bencen o	0°C	78%	65%

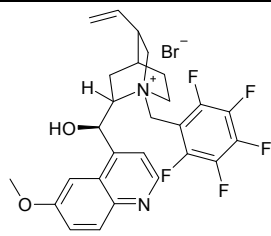
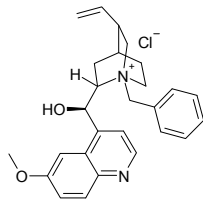
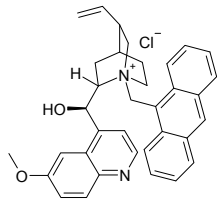
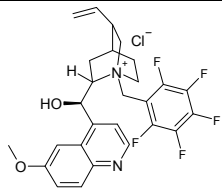
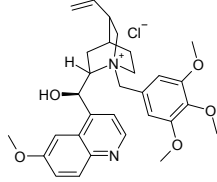
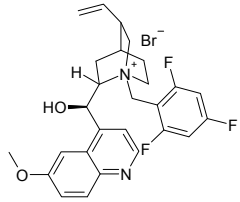
31.41		5	6	20 % mol	α,α,α -trifluor-tolueno	0°C	63%	46%
31.42		5	6	20 % mol	t-butyl-acetato	0°C	81%	62%
31.43		5	6	20 % mol	dioxan o	0°C	64%	53%
31.44		5	6	20 % mol	DCE	0°C	65%	77%
31.45		5	6	20 % mol	DCE	0°C	68%	66%
31.46		5	6	20 % mol	DCE	0°C	68%	60%
31.47		5	6	20 % mol	DCE	0°C	38%	83%

31.48		5	6	20 % mol	DCE	0°C	72%	58%
31.49		5	6	5 % mol	DCE	0°C	100 %	59%
31.50		5	6	20 % mol	DCE	0°C	63%	77%
31.51		5	6	20 % mol	DCE	0°C	63%	77%
31.52		5	6	20 % mol	DCE	0°C	94%	51%

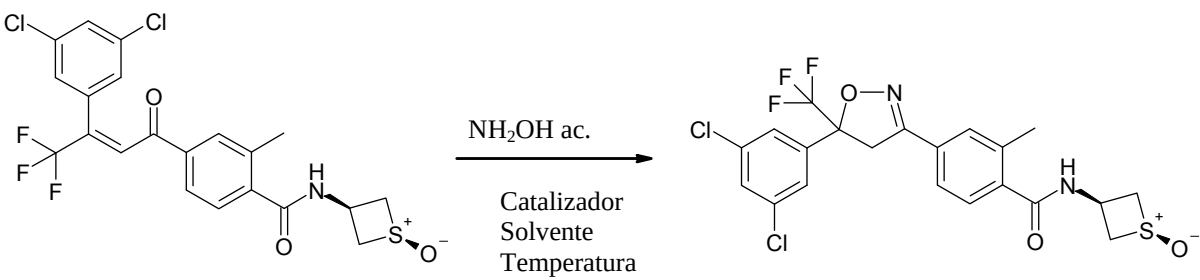
Ejemplo 32.

- 5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 27, se identificaron diferentes catalizadores, solventes y condiciones de reacción para la preparación de 4-[5-(3,5-

dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida. Se obtuvieron los siguientes resultados.

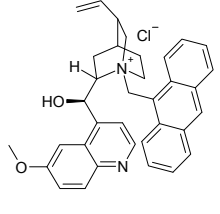
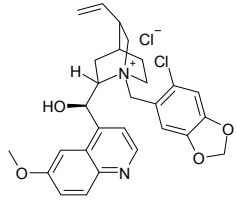
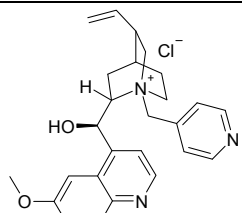
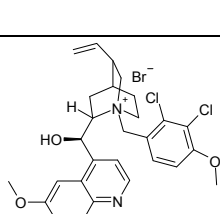
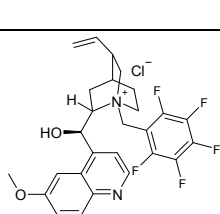
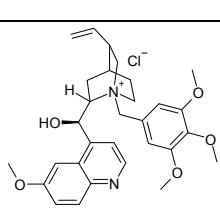
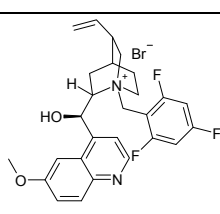
Ejemplo	Catalizador	NH2O H (eq.)	NaOH (eq.)	Catalizado r (% mol)	Solvente	T °C	Rend .	ee %
32.1		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	58%	61%
32.2		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	28%	21%
32.3		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	46%	33%
32.4		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	56%	65%
32.5		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	60%	68%
32.6		2	2,2	20 % mol	DCE	0°C	48%	52%

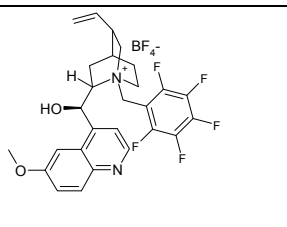
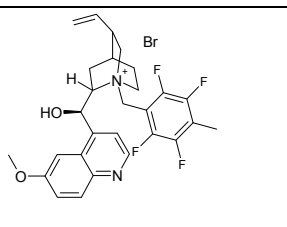
Ejemplo 33.



5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 21, se identificaron diferentes catalizadores, solventes y condiciones de reacción para la preparación de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxo-tietan-3-il)-benzamida. Se obtuvieron los siguientes resultados.

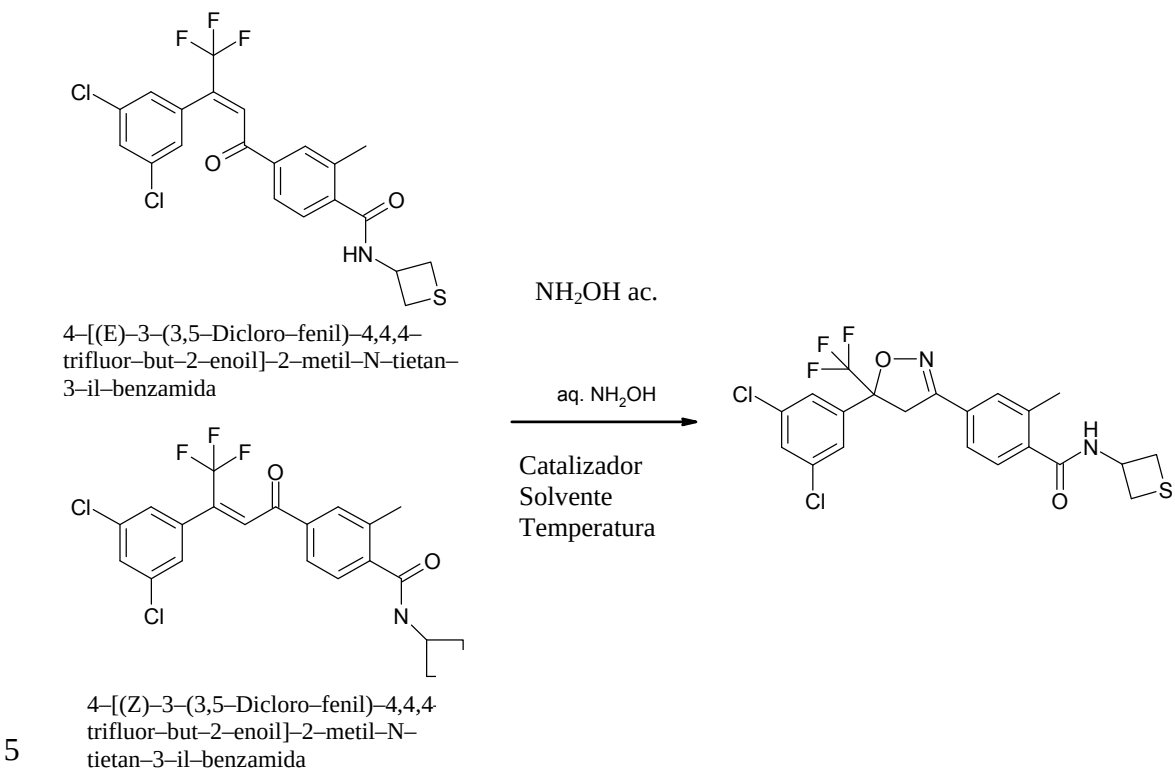
Ejemplo	Catalizador	NH2O H (eq.)	NaO H (eq.)	Catalizador (% mol)	Solvent e	T °C	Rend .	ee %
33.1		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	88%	90%
33.2		2	2,2	3% mol	DCE	0°C	100 %	73%
33.3		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	92%	20%

33.4		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	68%	37%
33.5		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	40%	16%
33.6		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	100%	60%
33.7		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	100%	39%
33.8		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	87%	73%
33.9		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	83%	70%
33.10		2	2,2	20% mol	DCE	0°C	63%	64%

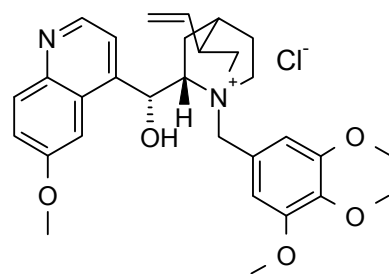
33.11		5	6	20% mol	DCE	0°C	53%	50%
33.12		2	2,2	20% mol	DCE	-10°C	88%	79.5 %

Ejemplo 34.

Influencia de la relación E/Z de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida) sobre el exceso enantiómero.



Catalizador:



Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso E, pudieron obtenerse diferentes relaciones E/Z del intermediario 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida mediante la recolección de diferentes fracciones de la cromatografía de columna (heptanos/acetato de etilo, 5/1). En consecuencia, a partir de 4-acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (3,97 g), se obtuvieron 3,2 g de una mezcla 75/25 de E/Z de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida, mediante la recolección de fracciones específicas a partir de la cromatografía; asimismo, a partir de 4-acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (3,97 g), se obtuvieron 3,2 g de una mezcla 75/25 de E/Z de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida. De modo similar, en otro experimento, a partir de 4-acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (10 g), se obtuvieron 3,2 g de una mezcla 75/25 de E/Z de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida; asimismo, a partir de 4-acetil-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (3,97 g), se obtuvieron 16 g de una mezcla 91/9 de E/Z de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida, mediante la recolección de todas las fracciones a partir de la cromatografía instantánea.

Una solución previamente enfriada de hidróxido de sodio, 5 M (0,093 ml), se agregó a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,026 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C, y luego se agregó a una solución vigorosamente agitada de una mezcla de isómeros de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida y 4-[(Z)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-

2-metil-N-tietan-3-il-benzamida (100 mg, relación descripta en la tabla a continuación) y cloruro de 3,4,5-trimetoxifenil-metil quininio (21 mg) (Ejemplo 6 de preparación de catalizador) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml), enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó rápidamente a ca 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 5 diclorometano, se pasó a través de un cartucho de separación de fase isoluto y se concentró al vacío, para obtener un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo al 20%) a fin de obtener el compuesto del enunciado. El producto se analizó por medio de la HPLC quiral (método J) y se comparó con muestras de referencia de los ISÓMEROS A y B del 10 compuesto del enunciado (Ejemplo de separación quiral): el producto contenía ISÓMERO B como el producto principal (exceso enantiómero en la tabla a continuación).

Ejemplo	Relación E/Z (4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluor-but-2-enoil]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida)	Rendimiento	ee %
34.1	75/25	85%	73%
34.2	91/9	68%	77%

Ejemplo 35: Ejemplos biológicos.

15 Este Ejemplo ilustra las propiedades pesticidas/insecticidas de los compuestos de la fórmula (I). La configuración absoluta de los ISÓMEROS A y B ha sido confirmada por la difracción de rayos X. El ISÓMERO B corresponde al compuesto de la fórmula IB. Los ensayos se realizaron de la siguiente manera.

Spodoptera littoralis (lombriz de la hoja del algodón egipcio):

20 Se colocaron discos de hoja de algodón en agar, en una placa de microvaloración de 24 receptáculos, y se rociaron con soluciones de ensayo, en una proporción de aplicación de 50 p. p. m. Después del secado, los discos de hoja se infestaron con 5 larvas L1. Se

controlaron las muestras a fin de establecer la mortalidad, el comportamiento de alimentación y la regulación del crecimiento 3 días después del tratamiento (DDT). Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de <i>Spodoptera littoralis</i>
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	50%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	A	50%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

5

Heliothis virescens (lombriz del brote del tabaco).

Se colocaron huevos (0–24 h de edad) en una placa de microvaloración de 24 receptáculos, con dieta artificial, y se trataron con soluciones de ensayo en una proporción de aplicación de 50 p. p. m. (concentración en receptáculo: 18 p. p. m.) , mediante una pipeta. Después de un período de incubación de 4 días, las

5 muestras se controlaron a fin de establecer la mortalidad de los huevos, la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de <i>Heliothis virescens</i>
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	50%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

Plutella xylostella (polilla de dorso de diamante):

Se trataron placas de microvaloración (MTP, según su sigla en inglés) de 24 receptáculos con una dieta artificial, con soluciones de ensayo en una proporción de aplicación de 50 p.

p. m. (concentración en receptáculo: 4,5

5 p. p. m.), mediante una pipeta. Después del secado, las MTP se infestaron con larvas L2 (7–12 por receptáculo). Luego de un período de incubación de 6 días, las muestras se controlaron a fin de establecer la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento.

Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de <i>Plutella xylostella</i>
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-	B	100%

4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida		
--	--	--

Diabrotica balteata (lombriz de las raíces del maíz):

Se trató una placa de microvaloración (MTP) de 24 receptáculos con una dieta artificial, con soluciones de ensayo en una proporción de aplicación de 50 p. p. m. (concentración en receptáculo: 4,5 p. p. m.), mediante una pipeta. Después del secado, las MTP se infestaron con larvas L2 (6–10 por receptáculo). Luego de un período de incubación de 5 días, las muestras se controlaron a fin de establecer la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de Diabrotica balteata
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-	A	0%

dioxo-tietan-3-il)-benzamida		
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

Thrips tabaci (trips (tisanópteros) de la cebolla):

Se colocaron discos de hoja de girasol en agar, en una placa de microvaloración de 24 receptáculos, y se rociaron con soluciones de ensayo, en una proporción de aplicación de 50 p. p. m. Después del secado, los discos de hoja se infestaron con una población de 5 áfidos de edades mixtas. Después de un período de incubación de 7 días, se controlaron las muestras a fin de establecer la mortalidad. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de Thrips tabaci
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-	A	0%

dioxo-tietan-3-il)-benzamida		
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

Tetranychus urticae (ácaro araña de dos manchas):

Se rociaron discos de hoja de haba en agar en placas de microvaloración de 24 receptáculos, con soluciones de ensayo en una proporción de aplicación de 50 p. p. m.

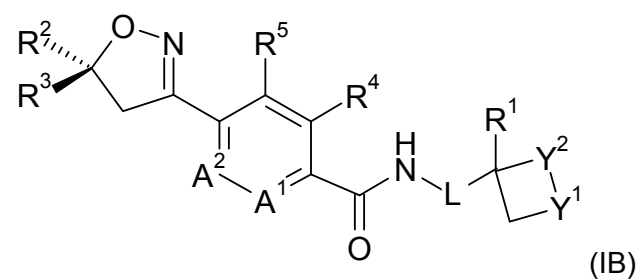
- 5 Después del secado, los discos de hoja se infestaron con poblaciones de ácaros de edades mixtas. Ocho días más tarde, los discos se controlaron a fin de establecer la mortalidad de los huevos, la mortalidad de las larvas y la mortalidad adulta. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Compuesto (obtenido como se describe en el Ejemplo 9)	ISÓMERO	Control de <i>Tetranychus urticae</i>
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-tietan-3-il-benzamida	B	100%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	A	0%
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(cis-1-oxido-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	A	80%
de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida	B	100%

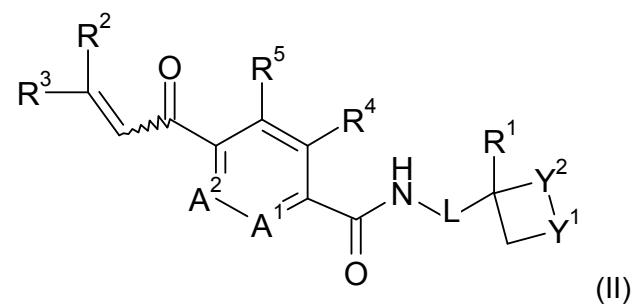
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB:



donde

- 5 uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO₂, y el otro es CH₂;
 L es un enlace directo o metileno;
 A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;
 R1 es hidrógeno o metilo;
 R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;
 10 R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;
 R4 es metilo;
 R5 es hidrógeno;
 o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;
 que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



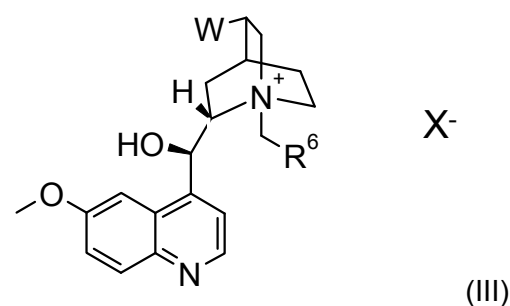
15

donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I;

con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de

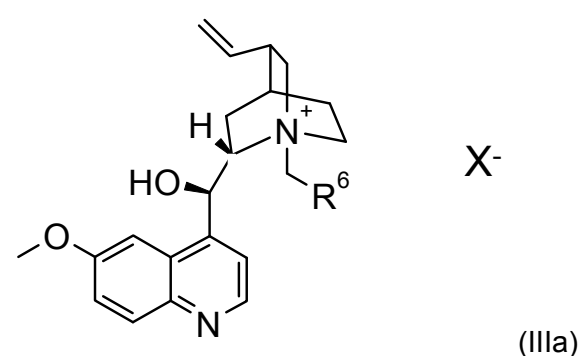
20 quinina.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase quiral es un compuesto de la fórmula III:



donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; W es etilo o vinilo; y X es un anión.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catalizador de transferencia de fase quiral es un compuesto de la fórmula IIIa:



donde R6 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y X es un anión.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o con la reivindicación 3, donde R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; naftilo o naftilo sustituido con uno a cinco R7; antracenilo o antracenilo sustituido con uno a cinco R7; o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cuatro R7;

15 cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C8, haloalquilo C1–C8, alcoxi C1–C8, haloalcoxi C1–C8, cicloalquilo C3–C8, fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco halógeno, y donde dos sustituyentes R7 en átomos de carbono adyacentes

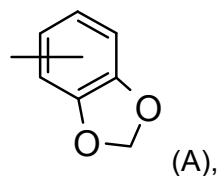
pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de 5–7 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N(R8) y S;

y cada R8 es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C1–C4.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde

- 5 R6 es fenilo o fenilo sustituido con uno a cinco R7; antraceniilo o antraceniilo sustituido con uno a cinco R7; o piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; y
cada R7 es de manera independiente halógeno, ciano, nitro, alquilo C1–C4, haloalquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, o haloalcoxi C1–C4, y donde cualesquiera dos sustituyentes R7 en
átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un anillo parcialmente saturado de
10 5–7 miembros, que contiene uno o dos átomos de O.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con uno a cinco R7; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro R7; pirimidilo o pirimidinilo sustituido con uno a tres R7; o el grupo A:

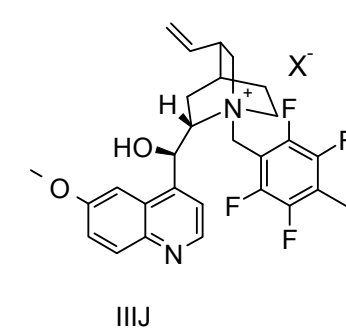
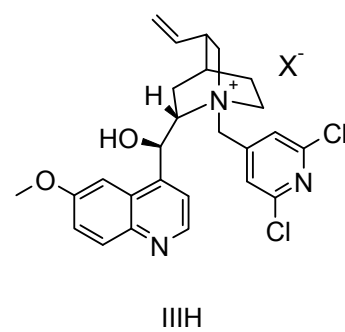
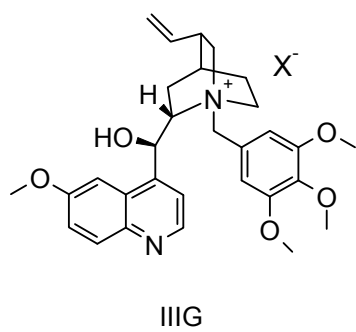
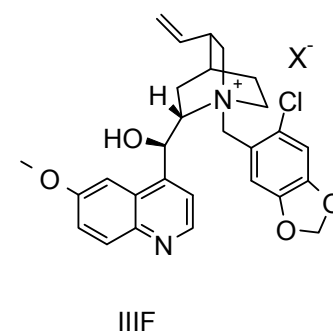
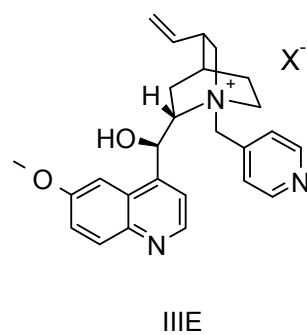
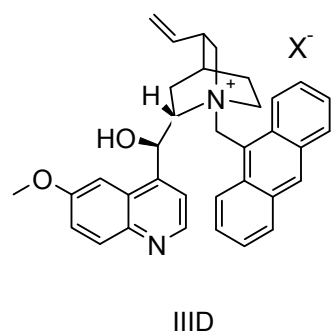
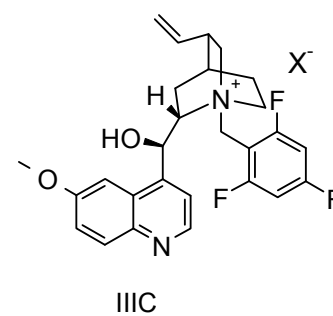
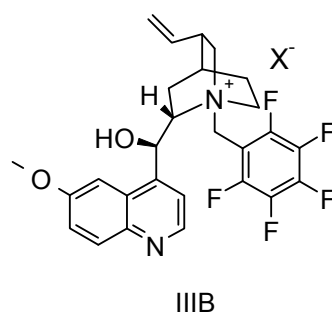
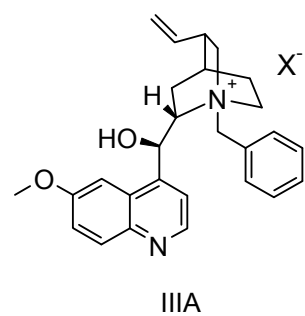


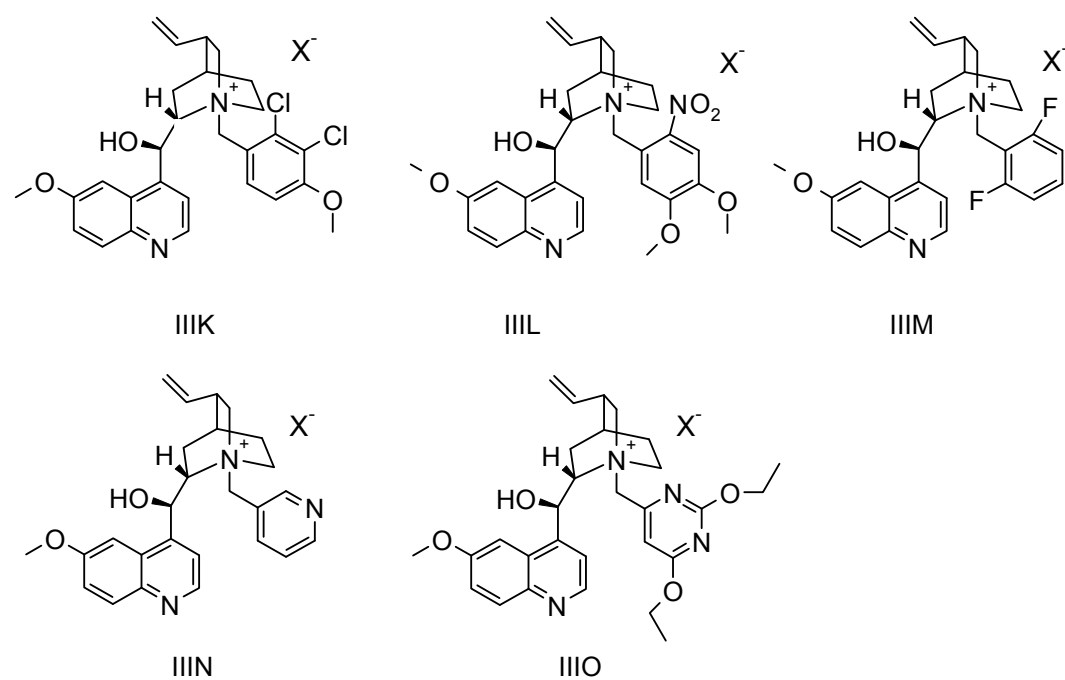
- 15 o el grupo A sustituido con uno a cuatro R7, y donde cada R7 es, de manera independiente, halógeno, nitro, alquilo C1–C4 o alcoxi C1–C4.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, metilo y metoxi; piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro átomos de
20 halógeno.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde R6 es fenilo sustituido con tres a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de flúor, metilo y metoxi.

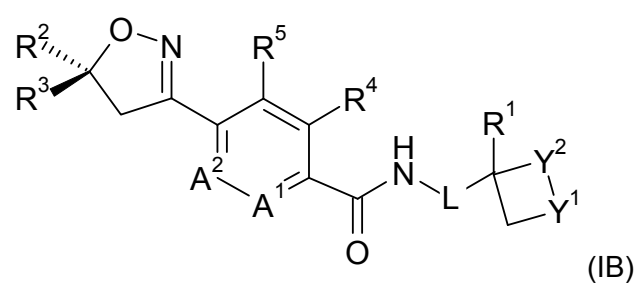
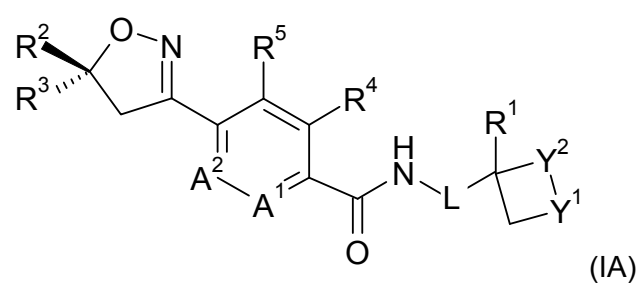
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el compuesto de la fórmula III es un compuesto de la fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIL, IIIM, IIIN o IIIO:





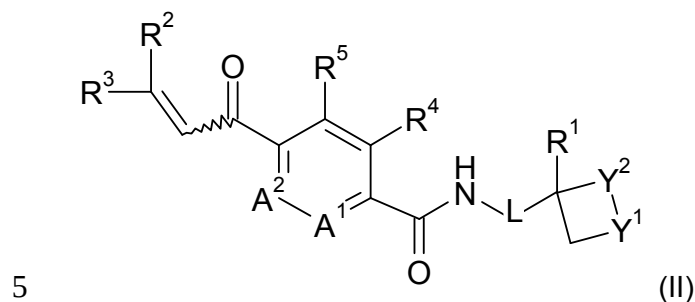
donde X es un anión.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde X es halógeno.
- 5 11. Un proceso para la preparación de una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo descripto para el compuesto de la fórmula I anterior; donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida con el compuesto de la fórmula IB;

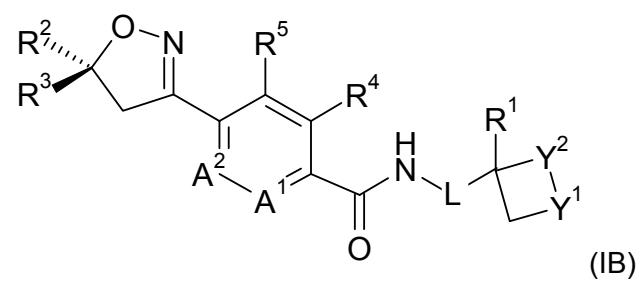
que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula II:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I anterior;

con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

12. El compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

15 L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

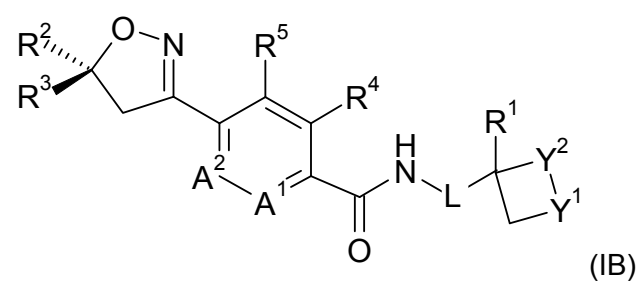
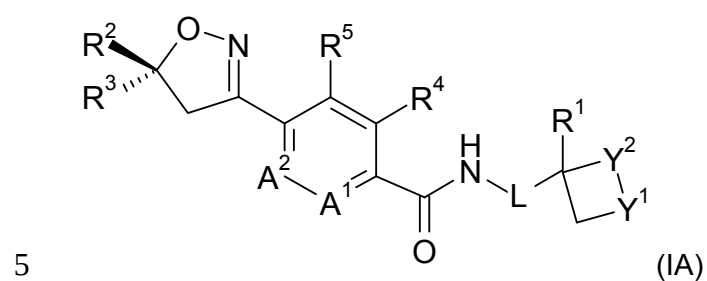
R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

20 R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

13. Una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula IA y un compuesto de la fórmula IB:



donde

uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

10 L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

15 R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

donde la mezcla está enantiómeramente enriquecida para el compuesto de la fórmula IB.

14. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las

20 reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o

metileno; uno de Y1 e Y2 es S, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C–H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

15. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C–H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

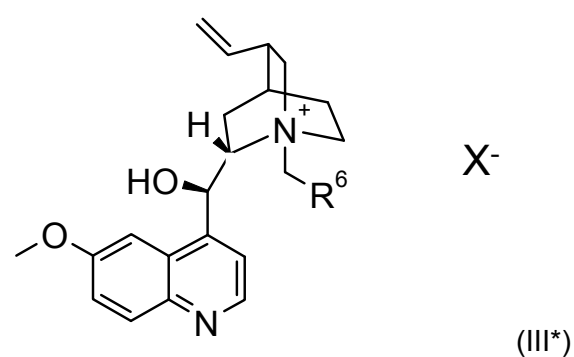
16. Un proceso o una mezcla de acuerdo con la reivindicación 15, donde la proporción molar de los compuestos SO cis de la fórmula IB, en comparación con la cantidad total de compuestos SO cis y SO trans de la fórmula IB es superior al 50%.

17. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde en el compuesto de la fórmula I, L es un enlace directo o metileno; uno de Y1 e Y2 es SO₂, y el otro es CH₂; A1 y A2 son C–H; R1 es hidrógeno o metilo; R2 es trifluormetilo; R3 es 3,5–dicloro–fenilo; R4 es metilo; y R5 es hidrógeno.

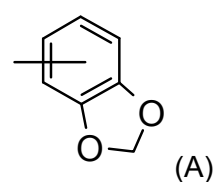
18. Un proceso, un compuesto o una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde cuando L es un enlace directo, Y2 es CH₂ e Y1 es S, SO o SO₂, y donde cuando L es metileno, Y2 es S, SO o SO₂ e Y1 es CH₂.

19. Un método para el control de insectos, ácaros, nematodos y/o moluscos, que comprende la aplicación a una plaga, al sitio de una plaga, o a una planta o material de propagación sensible al ataque de una plaga, de una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o moluscicida de un compuesto de la fórmula IB, o de una mezcla que comprende un compuesto de las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

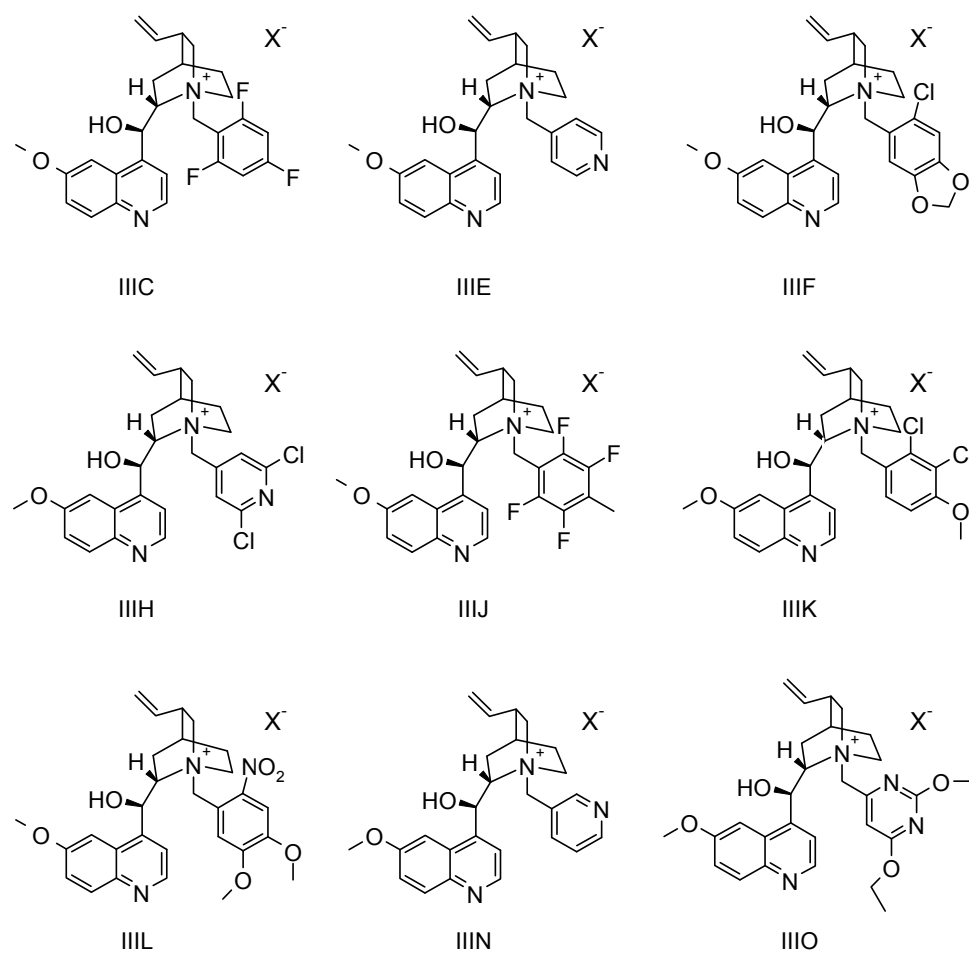
20. Un compuesto de la fórmula III*:



- donde R₆ es 2,4,6-trifluorfenilo; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metilo y flúor, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metilo y un flúor; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y nitro, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un nitro; fenilo sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de modo independiente de metoxi y halógeno, siempre que el fenilo esté sustituido con por lo menos un metoxi y un halógeno; pirimidinilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados de modo independiente de halógeno, nitro, alquilo C₁–C₄ o alcoxi C₁–C₄;
- 10 piridilo o piridilo sustituido con uno a cuatro halógeno; o el grupo A

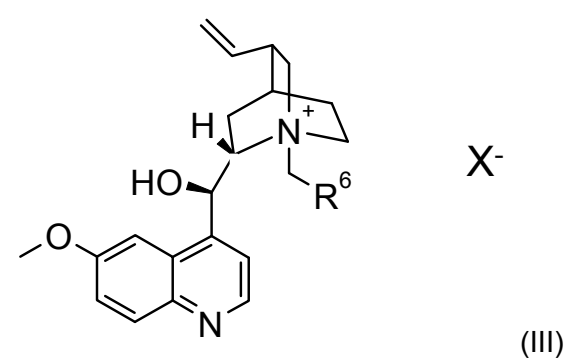


- o el grupo A sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de modo independiente de halógeno y metoxi; y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro.
- 15 21. Un compuesto de la fórmula III* de acuerdo con la reivindicación 20, donde el compuesto de la fórmula III* es un compuesto de la fórmula IIIC, IIIE, IIIF, IIIH, IIJJ, IIJK, IIIL, IIIN o IIIO



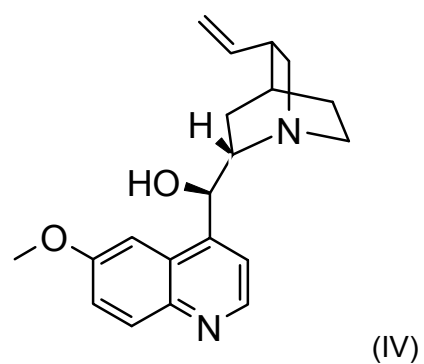
donde X es un anión.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula III:

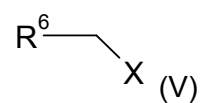


5 donde R₆ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y X es un anión, preferentemente, un anión de halógeno, más preferentemente, cloruro o bromuro;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula V:



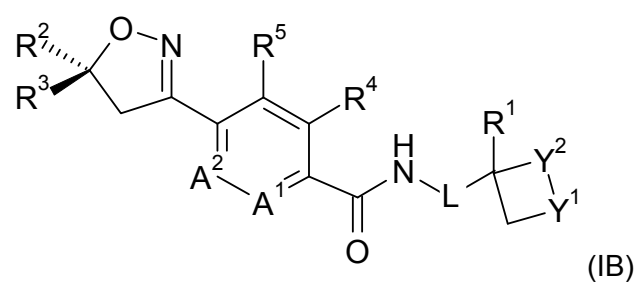
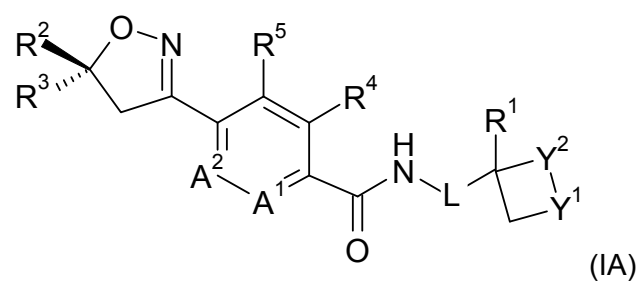
donde R⁶ y X se definen conforme a lo descrito para el compuesto de la fórmula III;

5 donde el compuesto de la fórmula III es para el uso en un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

23. El uso de un compuesto de la fórmula III como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, como un catalizador de transferencia de fase quirál en la preparación de un compuesto de la fórmula IB, o en una mezcla que comprende un
10 compuesto de las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

24. Un proceso para la preparación de la fórmula IB o de una mezcla que comprende las fórmulas IB y IA, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende el paso de la reacción de un grupo carbonilo beta-ceto insaturado con una
15 hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quirál, donde dicho catalizador de transferencia de fase quirál es un derivado de quinina.

25. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula IB, o de una mezcla que comprende un compuesto de las fórmulas IA y IB:



donde

- 5 uno de Y1 e Y2 es S, SO o SO2, y el otro es CH2;

L es un enlace directo o metileno;

A1 y A2 son C-H, o uno de A1 y A2 es C-H y el otro es N;

R1 es hidrógeno o metilo;

R2 es clorodifluormetilo o trifluormetilo;

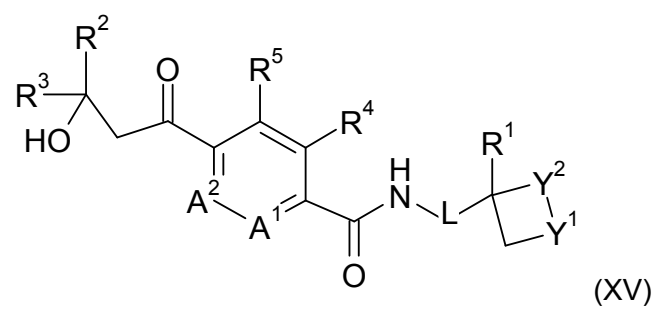
- 10 R3 es 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, o 3,4,5-tricloro-fenilo;

R4 es metilo;

R5 es hidrógeno;

o R4 y R5 juntos forman un grupo de puente 1,3-butadieno;

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XV:



donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I;

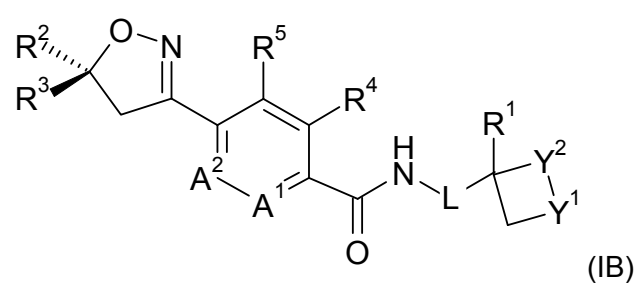
con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina.

26. Una composición que comprende una mezcla como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, y uno o más ingredientes biológicamente activos adicionales.

27. Un producto de combinación que comprende una cantidad eficaz como pesticida de un componente A y una cantidad eficaz como pesticida de componente B, donde el componente A es un compuesto de la fórmula IB o una mezcla que comprende las fórmulas IB y IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y el compuesto B es imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, pirantel embonato, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, fipronilo, ivermectina, omeprazol, tiamulina, benazeprilo, milbemicina, ciromazina, tiametoxam, piriprol, deltametrina, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, metaflumizona, moxidectina, metopreno (que incluye S-metopreno), clorsulona, pirantel, amitraz, triclabendazol, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronilo, lufenurona, ecdisona o tebufenozida.

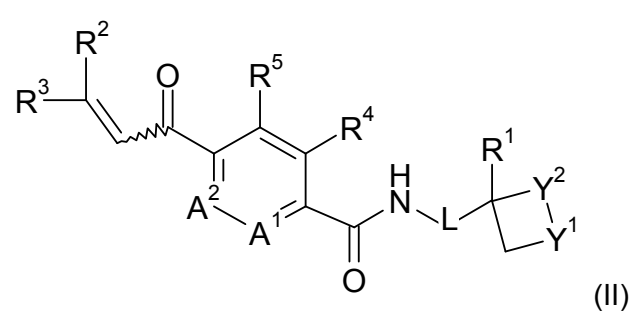
RESUMEN

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula IB:



5 donde A1, A2, A3, A4, L, Y1, Y2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen como en las reivindicaciones;

que comprenden la reacción de un compuesto de la fórmula II:



10 donde Y1, Y2, L, A1, A2, R1, R2, R3, R4 y R5 se definen conforme a lo expuesto para el compuesto de la fórmula I; con hidroxilamina, en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral, donde dicho catalizador de transferencia de fase quiral es un derivado de quinina. La invención además se refiere a compuestos de la fórmula IB y a mezclas enantiómeramente enriquecidas que comprenden compuestos de la fórmula IB.