



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 245**

51 Int. Cl.:
C07D 409/04 (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02702331 .6**
86 Fecha de presentación : **31.01.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1366043**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

54 Título: **Derivados de 2-heteroaril-3,4-dihidro-2H-pirrol y su empleo como agentes pesticidas.**

30 Prioridad: **13.02.2001 DE 101 06 457**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Bayer CropScience AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Plant, Andrew;**
Fischer, Rüdiger;
Seitz, Thomas;
Erdelen, Christoph;
Turberg, Andreas y
Hansen, Olaf

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 287 245 T3

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

ES 2 287 245 T3

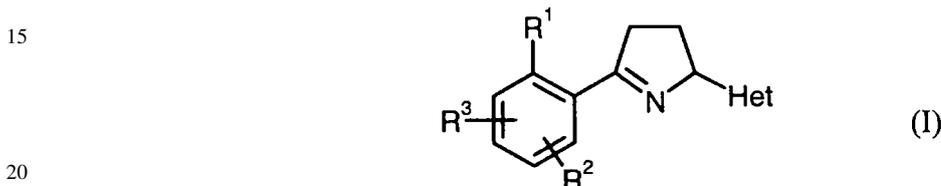
DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-heteroaril-3,4-dihidro-2H-pirrol y su empleo como agentes pesticidas.

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

Se sabe ya que un gran número de Δ^1 -pirrolinas tienen propiedades insecticidas (véanse las publicaciones WO 00/21958, WO 99/59968, WO 99/59967 y WO 98/22438). La actividad de estos productos es buena pero deja mucho
10 que desear en algunos casos.

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



en la que

25 R^1 significa halógeno, alquilo, alcoxi o $-S(O)_wR^4$, substituidos respectivamente en caso dado,

R^2 y R^3 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno o significan alquilo, alcoxi o alcoxilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

30 R^4 significa alquilo substituido en caso dado,

Het significa heteroarilo substituido por R^5 una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes,

35 R^5 significa el agrupamiento $-X-Y-Z-E$, con la condición de que Y no signifique un enlace directo cuando X no signifique un enlace directo,

X significa un enlace directo, oxígeno, $-S(O)_w-$, NR^6- , carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO_2), alquilenilo, halógenoalquilenilo, alquilenilo, halógenoalquilenilo, alquilenilo, alquilenoxi, oxialquilenilo, oxialquilenoxi, $-S(O)_w$ -alquilenilo, ciclopropileno u oxiranileno,

40 Y significa un enlace directo o significa fenileno, naftileno, tetrahidronaftileno o heterociclileno substituidos respectivamente en caso dado,

Z significa un enlace directo o significa $-(CH_2)_n-$,

45 E significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trialkilsililo, pentaflúorilo, $-S(O)_wR^7$, $-OSO_2-R^7$, $-NR^8R^9$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-CONR^{10}R^{11}$, $-N(R^{12})COR^{13}$, $-C(R^{14})=N-OR^{15}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$; significa alquilo, alquilenilo, alquilenilo, alcoxi, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

R^6 significa alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R^7 significa alquilo, cicloalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

55 R^8 y R^9 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, $-SO_2-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, significan alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

60 R^8 y R^9 significan además, conjuntamente, alquilenilo o alquilenilo substituidos respectivamente en caso dado, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^{18}-$,

R^{10} y R^{11} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, $-SO_2R^7$, significan alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

65 R^{10} y R^{11} significan, además, conjuntamente alquilenilo substituido en caso dado, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^{18}-$,

ES 2 287 245 T3

R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alquilenos o alquenilos substituidos respectivamente en caso dado,

R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo o alqueno substituidos respectivamente en caso dado,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo o cicloalquilo substituidos en caso dado,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, además, conjuntamente alquilenos, alcoxialquilenos o alquiltioalquilenos substituidos en caso dado,

R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂-R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷; significa alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterocicilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

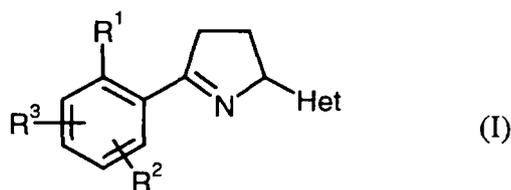
w significa 0, 1 ó 2,

n significa 1, 2, 3, ó 4.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden presentarse en caso dado, en función del tipo y del número de los substituyentes a modo de isómeros geométricos y/o ópticos, regioisómeros o bien isómeros de configuración o de sus mezclas isómeras en composición variable. Tanto los isómeros puros como también las mezclas isómeras quedan reivindicados según la invención.

Se ha encontrado además, que se obtienen los nuevos compuestos de la fórmula (I) según uno de los procedimientos descritos a continuación.

Pueden obtenerse las Δ^1 -pirrolinas

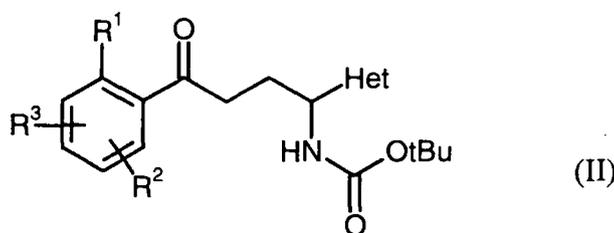


en la que

R¹, R², R³ y Het tienen los significados anteriormente indicados.

si

A) se tratan aminocetonas de la fórmula (II)



en la que

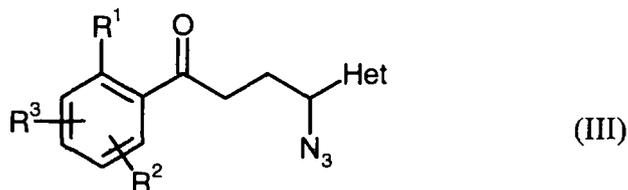
R¹, R², R³ y Het tienen los significados anteriormente indicados,

con un ácido de Lewis o con un ácido protónico en presencia en caso dado de un diluyente,

o

B) se hacen reaccionar azidas de la fórmula (III)

5



10

en la que

15

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados anteriormente indicados,

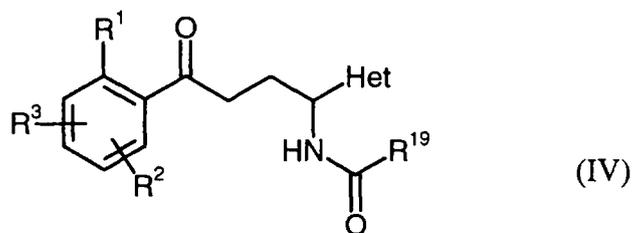
con una trialquilfosfina o con una triarilfosfina o con un fosfito de trialquilo o con un agente de reducción, en presencia de un diluyente y, en caso dado, en presencia de un catalizador,

20

o

C) se hacen reaccionar amidas de la fórmula (IV)

25



30

35

en la que

R^{19} significa alquilo, halógenoalquilo, arilo o arilalquilo y

40

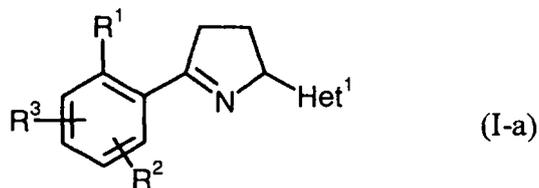
R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados anteriormente indicados,

con un agente de N-desacilación, en caso dado en presencia de un diluyente.

45

Pueden obtenerse las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-a)

50



55

en la que

Het¹ significa heteroarilo monosustituido por R^{5-1} ,

60

R^{5-1} significa el agrupamiento $-Y^1-E$,

Y^1 significa fenileno o heterociclileno sustituidos respectivamente en caso dado,

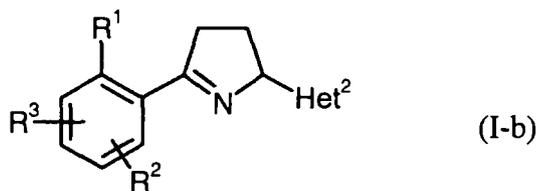
65

R^1 , R^2 , R^3 y E tienen los significados anteriormente indicados,

si

ES 2 287 245 T3

D) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-b)



10 en la que

Het² significa heteroarilo monosustituido por R⁵⁻²,

15 R⁵⁻² significa cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃ o -OSO₂(CF₂)₃CF₃, y

R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente indicados,

20 con (hetero)ciclos de la fórmula (V)



25 en la que

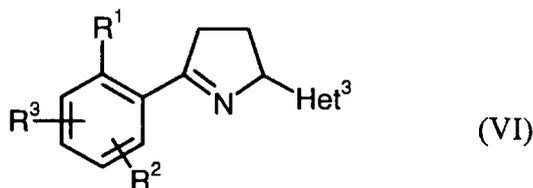
Y¹ y E tienen los significados anteriormente indicados y

A¹ significa cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃ o -OSO₂(CF₂)₃CF₃,

30 en presencia de un catalizador, en presencia de un éster del ácido diborónico y, en caso dado, en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente en una reacción tándem,

o

35 E) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (VI)



45 en la que

Het³ significa heteroarilo monosustituido por A²,

50 A² significa -B(OH)₂, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo o 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo y

R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente indicados,

55 con heterociclos de la fórmula (V)



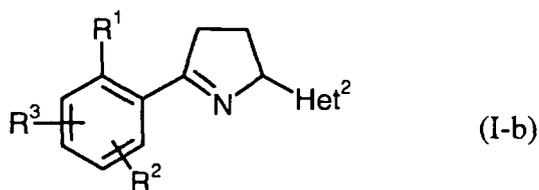
60 en la que

Y¹, E y A¹ tienen los significados anteriormente indicados,

65 en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

F) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-b)



10 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het^2 tienen los significados anteriormente indicados,

15 con derivados del ácido borónico de la fórmula (VII)



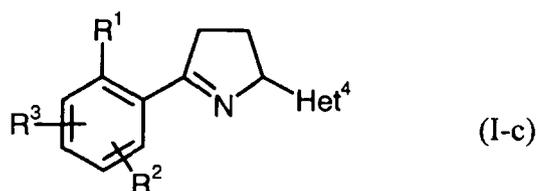
20 en la que

Y^1 , E y A^2 tienen los significados anteriormente indicados,

25 en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

30 G) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-c)



40 en la que

Het^4 significa heteroarilo monosustituido por R^{5-3} ,

45 R^{5-3} significa bromo o yodo y

R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente indicados,

con compuestos organometálicos de la fórmula (VIII)



en la que

55 Y^1 y E tienen los significados anteriormente indicados,

M significa $ZnCl$, $Sn(Me)_3$ o $Sn(n-Bu)_3$,

60 en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

Finalmente, se ha encontrado que los compuestos, según la invención, de la fórmula (I) tienen propiedades insecticidas muy buenas y que pueden emplearse tanto en la protección de las plantas como también en la protección de los materiales para la lucha contra las plagas indeseables, tales como insectos.

65 Las Δ^1 -pirrolinas, según la invención, están definidas en general por la fórmula (I).

ES 2 287 245 T3

Preferentemente,

R¹ significa halógeno, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi o -S(O)_wR⁴.

5

Preferentemente,

R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi o alcoxialquilo.

10

Preferentemente,

R⁴ significa alquilo o halógenoalquilo.

15

Preferentemente,

Het significa heteroarilo que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, substituido en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre.

20

Preferentemente,

R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo.

25

Preferentemente,

X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, -NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquileno, halógenoalquileno, alquenileno, halógenoalquenileno, alquinileno, alquilenoxi, oxialquileno, oxialquileno, -S(O)_w-alquileno, ciclopropileno u oxiranileno.

30

35

Preferentemente,

Y significa un enlace directo o significa fenileno, naftileno, tetrahidronaftileno o heterociclos saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre, substituidos respectivamente en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹.

40

Preferentemente,

Z significa un enlace directo o significa -(CH₂)_n-.

45

Preferentemente,

E significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trialquilsililo, pentafluórtio, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, substituidos respectivamente en caso dado una o varias veces, de forma o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi y/o por -NR⁸R⁹; o significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno o azufre, substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por nitro, por alquilo, por halógenoalquilo, por alquenilo, por halógenoalquenilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

50

55

60

Preferentemente,

W¹ significa halógeno, ciano, formilo, nitro, trialquilsililo, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi, alquenilo, halógenoalquenilo, alqueniloxi, halógenoalqueniloxi, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, -S(O)_wR⁷, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)COR¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)SO₂R¹⁷, -OSO₂R¹⁶, -OSO₂NR¹⁶R¹⁷.

65

ES 2 287 245 T3

Preferentemente,

5 R⁶ significa alquilo, halógenoalquilo o significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

Preferentemente,

10 R⁷ significa alquilo substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno y/o por -NR⁸R⁹, significa cicloalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio, por halógenoalquiltio.

Preferentemente,

15 R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo o alqueni-
20 lo substituidos respectivamente en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por alquilcarbonilo, por alquilcarboniloxi, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio; significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterocicilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre, substituidos respectivamente, en caso dado, una o
25 varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

Preferentemente,

30 R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alqueniлено substituido en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio o significan alqueniлено substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio pudiendo estar interrumpida la cadena alqueniлено respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-.

Preferentemente,

35 R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, significan alquilo o alqueniлено substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi y/o por alquiltio; significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo o heterocicilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno o azufre, substituidos, respectivamente, en caso dado, una o
40 varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

Preferentemente,

45 R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, alqueniлено substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio, pudiendo estar interrumpida la cadena alqueniлено respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-.

Preferentemente,

50 R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi y/o por alquiltio, significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

Preferentemente,

65 R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alqueniлено o alqueniлено substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

ES 2 287 245 T3

Preferentemente,

R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo, halógenoalquilo, alqueno o halógenoalqueno.

5

Preferentemente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o significan cicloalquilo sustituido en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno o por alquilo.

10

Preferentemente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, alqueno, alcoxilqueno o alquiloalqueno sustituido, respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno o por alquilo.

15

Preferentemente,

R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo o alqueno sustituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio; significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre sustituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio.

20

25

Preferentemente,

w significa 0, 1 ó 2.

30

w

Preferentemente,

n significa 1, 2, 3 ó 4.

35

n

Preferentemente,

p significa 0, 1 ó 2.

40

p

De forma especialmente preferente,

R¹ significa halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o -S(O)_wR⁴.

45

50

De forma especialmente preferente,

R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

55

De forma especialmente preferente,

R⁴ significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

60

De forma especialmente preferente,

Het significa heteroarilo, que contiene de 1 o 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, sustituidos en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵, con 1 hasta 4 heteroátomos que contiene desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, indolilo, tienotieni-

65

ES 2 287 245 T3

carbono, alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, $-S(O)_w$, R^7 , $-C(R^{14})=N-OR^{15}$, $-SO_2NR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_pNR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_pN(R^{16})COR^{17}$, $-(CH_2)_pN(R^{16})SO_2R^{17}$, $-OSO_2R^{16}$, $-OSO_2NR^{16}R^{17}$.

5

De forma especialmente preferente,

10 R^6 significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significa cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente en caso dado de una a cuatro veces por halógeno, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

15

De forma especialmente preferente,

20 R^7 significa alquilo con 1 a 20 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno y/o por $-NR^8R^9$, significa cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

25

De forma especialmente preferente,

30 R^8 y R^9 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, $-SO_2R^7$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, significan alquilo con 1 a 20 átomos de carbono o alquilenilo con 2 a 20 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o heterociclilo o heterociclil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con 1 hasta 4 heteroátomos, que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

45

De forma especialmente preferente,

50

R^8 y R^9 significan además, conjuntamente, alquilenilo con 2 a 12 átomos de carbono substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono o significan alquilenilo con 3 a 12 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alquilenilo una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^{18}-$.

60

De forma especialmente preferente,

65 R^{10} y R^{11} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, $-SO_2R^7$, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alquilenilo con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta trece veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6

ES 2 287 245 T3

átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o heterociclilo o heterocicilil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con 1 hasta 4 heteroátomos que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, alquileo con 3 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N(R¹⁸)-(CH₂)₂-, substituidos respectivamente, en caso dado, en la parte alquileo de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado de una hasta trece veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alquileo con 3 a 10 átomos de carbono o alquilenilo con 3 a 10 átomos de carbono, substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilenilo con 2 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilenilo con 2 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono substituidos en caso dado de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, alquileo con 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono-alquileo con 1 a 3 átomos de carbono o alquiltio con 1 a 3 átomos de carbono-alquileo con 1 a 3 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 287 245 T3

De forma especialmente preferente,

5 R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo con 1 a 20 átomos de carbono o alqueno con 2 a 20 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono; significa cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo o heterociclil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con 1 hasta 4 heteroátomos, que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente, en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono.

De forma especialmente preferente,

25 w significa 0, 1 ó 2.

De forma especialmente preferente,

30 n significa 1, 2 ó 3.

De forma especialmente preferente,

35 p significa 0, 1 ó 2.

De forma muy especialmente preferente,

40 R¹ significa flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo o -S(O)_wR⁴.

De forma muy especialmente preferente,

45 R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo.

De forma muy especialmente preferente,

55 R⁴ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o significa metilo o etilo substituidos, respectivamente, por flúor o por cloro.

De forma muy especialmente preferente,

60 Het significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo 2-benzo[b]furilo, 2-indolilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]-benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo substituidos respectivamente en caso dado de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵.

65

ES 2 287 245 T3

De forma muy especialmente preferente,

R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo.

5

De forma muy especialmente preferente,

X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, -NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 8 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono, halógenoalquenileno con 2 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 6 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alquinileno con 2 a 4 átomos de carbono, alquilenoxi con 1 a 4 átomos de carbono, oxi-alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxi-alquilenoxi con 1 a 4 átomos de carbono o -S(O)_w-alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono.

15

De forma muy especialmente preferente,

Y significa un enlace directo o significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 1,4-naftileno, 2,6-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 2,7-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno, 1,4-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 5,8-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno, 2,4-furileno, 2,4-tienileno, 2,4-pirrolileno, 2,5-oxazolileno, 2,5-tiazolileno, 2,5-piridinileno, 2,6-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno substituidos respectivamente en caso dado de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹.

25

De forma muy especialmente preferente,

Z significa un enlace directo o -(CH₂)_n-.

30

De forma muy especialmente preferente,

E significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trimetilsililo, dimetil-terc.-butilsililo, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 16 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 16 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y/o por -NR⁸R⁹; o significa cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquiloxi con 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenoxi, bencilo, feniletilo, benciloxi, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, morfolino, tiomorfolino, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

35

40

45

50

De forma muy especialmente preferente,

W¹ significa flúor, cloro, bromo, ciano, formilo, trimetilsilo, dimetil-terc.-butilsililo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono; significa halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, halógenoalquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, halógenoalqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 8 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo; significa alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)_wR⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)COR¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)SO₂R¹⁷, -OSO₂R¹⁶, -OSO₂NR¹⁶R¹⁷.

60

65

ES 2 287 245 T3

De forma muy especialmente preferente,

R⁶ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, o significa ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo o feniletilo substituido respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo.

De forma muy especialmente preferente,

R⁷ significa alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por -NR⁸R⁹, significa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo substituidos, respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo.

De forma muy especialmente preferente,

R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 16 átomos de carbono o alqueno con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilcarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

De forma muy especialmente preferente,

R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquilenilo con 2 a 10 átomos de carbono substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o significan alquilenilo con 3 a 10 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alquilenilo una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por-O-, -S- o -NR¹⁸.

De forma muy especialmente preferente,

R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂RR⁷, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alqueno con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro y/o por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por haló-

ES 2 287 245 T3

genoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

5

De forma muy especialmente preferente,

10 R¹⁰ y R¹¹ significan, además, conjuntamente, alquileo con 4 a 6 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N(R}^{18})\text{-(CH}_2)_2-$ substituidos respectivamente, en caso dado, en la parte alquileo de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

15

De forma muy especialmente preferente,

20 R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo o feniletilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

25

De forma muy especialmente preferente,

30 R¹² y R¹³ significan, además, conjuntamente, alquileo con 3 a 8 átomos de carbono o alquilenilo con 3 a 8 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de alquilo, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

35

De forma muy especialmente preferente,

40 R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo o significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

45

De forma muy especialmente preferente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_2-$.

50

De forma muy especialmente preferente,

55 R¹⁸ significa hidrógeno, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, significa $-\text{COR}^7$ o $-\text{CO}_2\text{R}^7$; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono o alquilenilo con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilamino, por etilamino, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significa cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

65

ES 2 287 245 T3

De forma muy especialmente preferente,

w significa 0, 1 ó 2.

5 De forma muy especialmente preferente,

n significa 1 ó 2.

10 De forma muy especialmente preferente,

p significa 0 ó 1.

15 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹ significa flúor, cloro, bromo, metilo, trifluórometilo, metoxi, trifluórometoxi, metiltio o trifluórometiltio.

20 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluórometilo, metoxi o trifluórometoxi.

25 En particular, de forma muy especialmente preferente,

30 Het significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 2-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]-benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, sustituidos respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵.

35 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo.

40 En particular, de forma muy especialmente preferente,

45 X significa un enlace directo, oxígeno, azufre, -SO₂-, -NR⁶-, -CO-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -C=C- (E o Z), -C≡C-, -CH₂O-, -(CH₂)₂O-, -OCH₂-, -O(CH₂)₂-, -O-CH₂-O-, -SCH₂-, -S(CH₂)₂-, -CH₂S- o -(CH₂)₂S-.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

50 Y significa un enlace directo o significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 2,4-furileno, 2,4-tienileno, 2,5-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno sustituido, respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹.

55 En particular, de forma muy especialmente preferente,

Z significa un enlace directo, metileno o etileno.

60 En particular, de forma muy especialmente preferente,

65 E significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, formilo, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 16 átomos de carbono, alquenoiloxi con 2 a 16 átomos de carbono sustituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y por -NR⁸R⁹; significa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, fenoxi, bencilo, feniletilo, benciloxi, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo,

ES 2 287 245 T3

tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, morfolino, tiomorfolino, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por -CF₃, por -CHF₂, por -CClF₂, por -CF₂CHFCl, por -CF₂CH₂F, por -CF₂CCl₃, por -CH₂CF₃, por -CF₂CHF₂, por -CH₂CF₂H, por -CH₂CF₂CF₃, por -CF₂CF₂H, por -CF₂CHF₂CF₃, por vino-
10 por alquilo, por 1-propenilo, por butenilo, por -CF=CHF, por -CF=CH₂, por -CF=CCl₂, por -CH=CF₂, por -CF₂CF=CF₂, por -CH=CFH, por -CH₂CF=CF₂, por -CF=CF₂, por -CF₂CH=CF₂, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por trifluórometoxi, por difluórometoxi, por clorodifluórometoxi, por trifluóretoxi, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por trifluórmethyltio, por difluórmethyltio, por clorodifluórmethyltio, por trifluóretiltio.

15 En particular, de forma muy especialmente preferente,

W¹ significa flúor, cloro, bromo, ciano, formilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, vinilo, alilo, trifluórmethyltio, trifluóretoxi, trifluóretoxi, -OCF₂CF₂H, -CH=CF₂, -CH=CCl₂, -OCF=CF₂, -COMe, -COEt, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(t-Bu), -SMe, -SOMe, -SO₂Me, -SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCHF₂, -SOCHF₂, -SO₂CHF₂, -SO₂NMe₂, -NMe₂, -NEt₂, -N(n-Pr)₂, -N(Me)COMe, -N(Me)COEt, -N(Me)COPr, -N(Me)CO(t-Bu), 2-pirrolidonilo, 2-piperidonilo, -N(Me)SO₂Me, -N(Me)SO₂Et, -N(Me)SO₂CF₃, -N(Et)SO₂CF₃, -N(Me)SO₂(CF₂)₃CF₃ o -OSO₂NMe₂

25 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R⁶ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluórmethyltio, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo o feniletilo.

35 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R⁷ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CCl₂F, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, ciclopropilo, ciclo-
40 pentilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo.

45 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilcarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclo-
50 pentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado de una a tres veces, de forma
55 igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

60 En particular, de forma muy especialmente preferente,

R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquilenilo con 2 a 8 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o significan alquilenilo con 3 a 8 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alquilenilo una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por n-butilo, por i-butilo, por s-butilo, por t-butilo, por

ES 2 287 245 T3

halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alquileo, respectivamente, por -O-, -S- o -NR¹⁸-.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, -CF₃, -CH₂CF₃, -(CF₂)₃CF₃, metoximetilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o significan fenilo o bencilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por trifluórmethyl, por metoxi, por trifluórmethyl.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N(R¹⁸)-(CH₂)₂-.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-hexilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o significan fenilo o bencilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por trifluórmethyl, por metoxi, por trifluórmethyl.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹² y R¹³ significan, además, conjuntamente -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆- substituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por etilo, por metoxi, por etoxi, por metiltio, por etiltio, por trifluórmethyl, por trifluórmethyl, por trifluórmethyl.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-hexilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

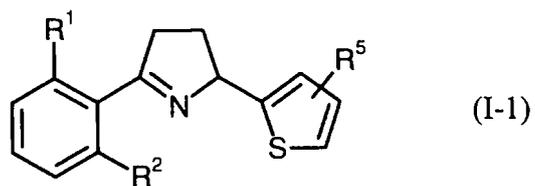
R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-.

En particular, de forma muy especialmente preferente,

R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, significa -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono substituidos en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilamino, por etilamino, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso, dado de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por n-butilo, por i-butilo, por s-butilo, por t-butilo, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

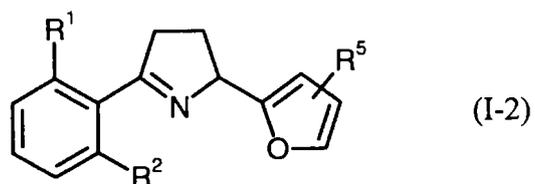
Además son muy especialmente preferentes los compuestos de las fórmulas (I-1) hasta

5



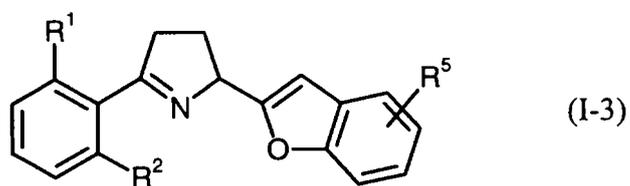
10

15



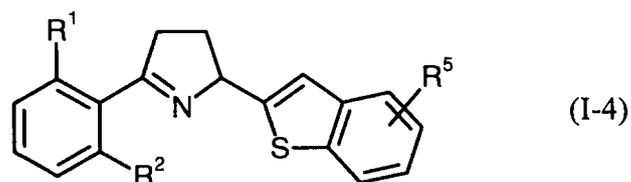
20

25



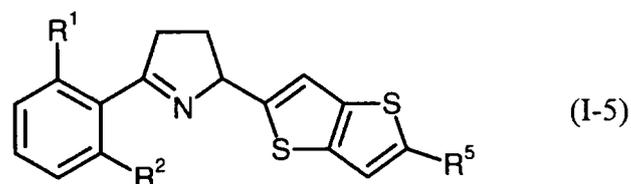
30

35



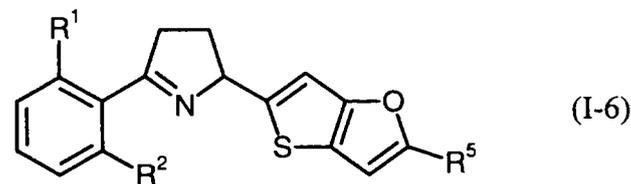
40

45



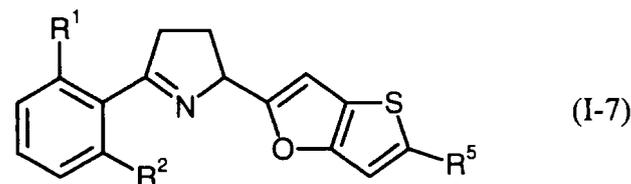
50

55

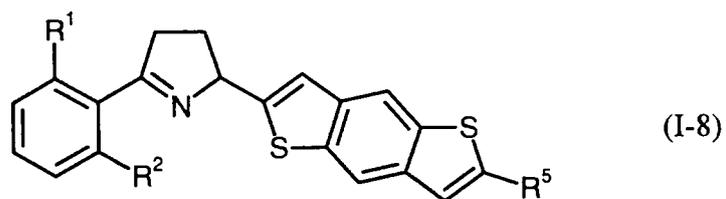


60

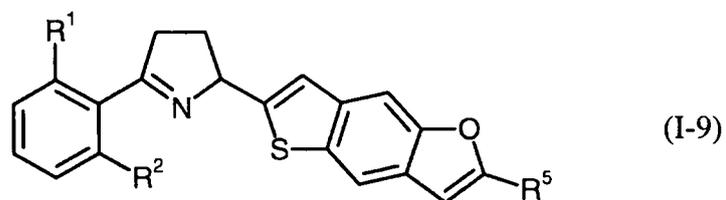
65



5

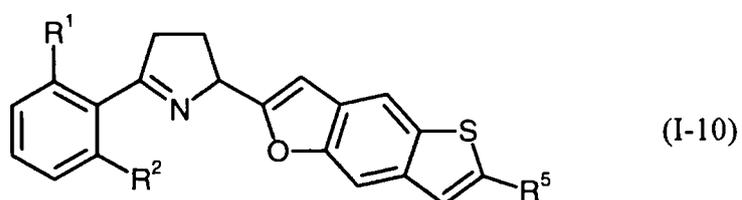


10



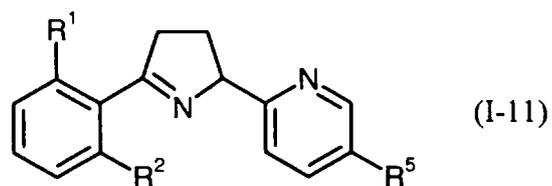
15

20



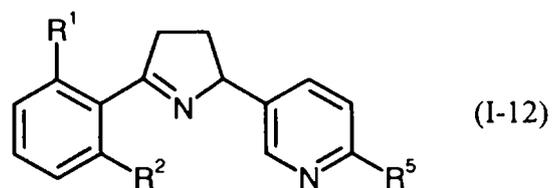
25

30



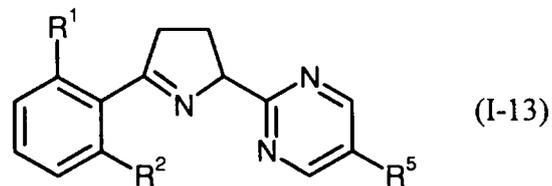
35

40



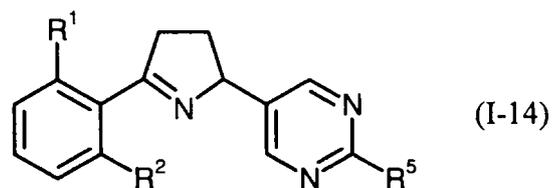
45

50

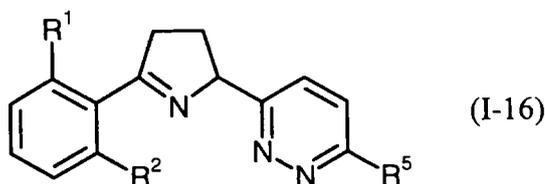
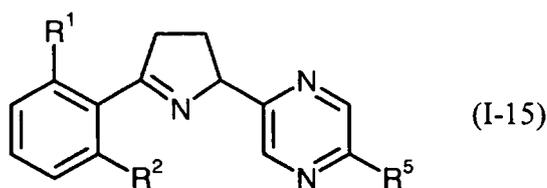


55

60



65



en las que, respectivamente

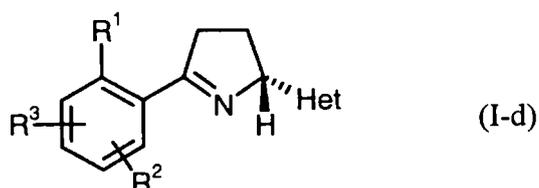
20 R¹ significa flúor o cloro,

R² significa hidrógeno o flúor, y

25 R⁵ tiene los significados anteriormente indicados.

En los compuestos de las fórmulas (I-1) hasta (I-16), R¹, R² y R⁵ tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente y, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido indicados anteriormente para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc.

30 Además son muy especialmente preferentes los compuestos de la fórmula (I-d) con la configuración (R)

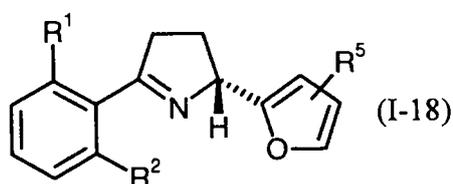
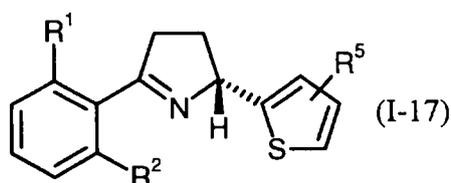


en la que

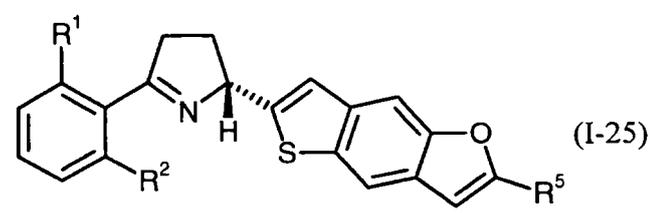
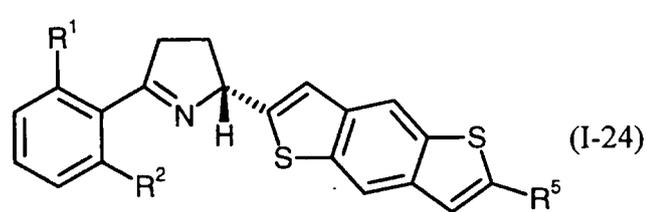
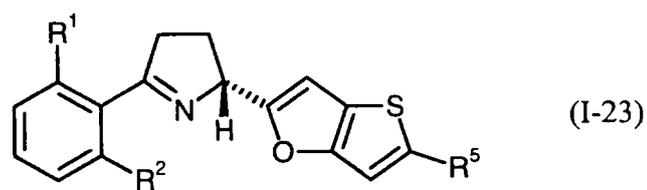
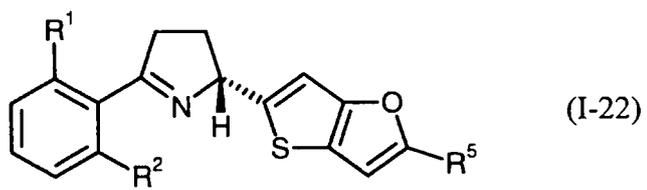
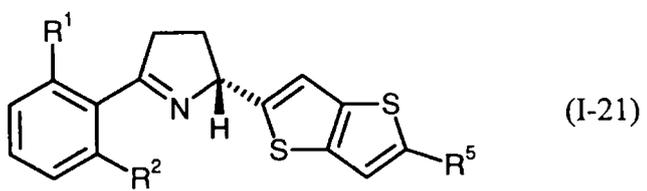
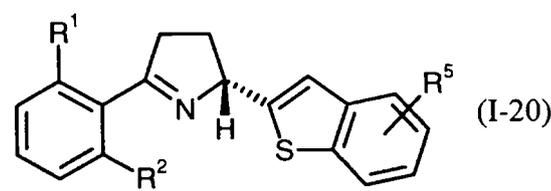
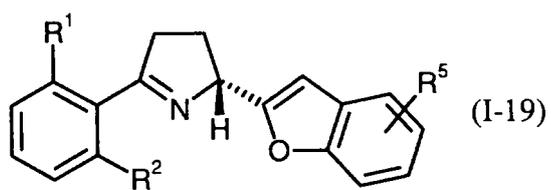
R¹, R², R³ y Het tienen los significados anteriormente indicados.

45 En los compuestos de la fórmula (I-d), R¹, R², R³ y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente y, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados anteriormente para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc.

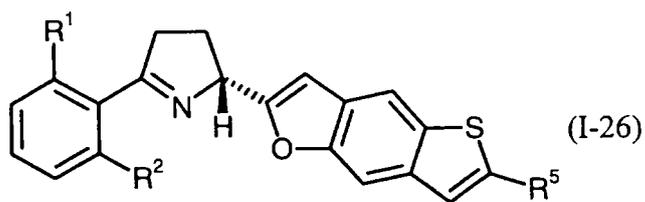
50 Además son muy especialmente preferentes los compuestos de las fórmulas (I-17) hasta (I-32) con la configuración (R)



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

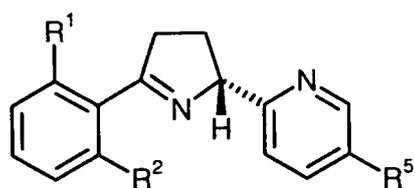


5



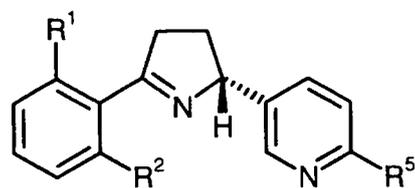
10

15



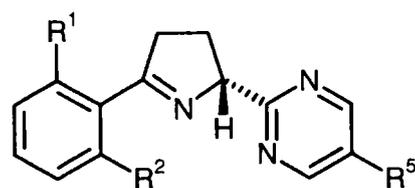
20

25



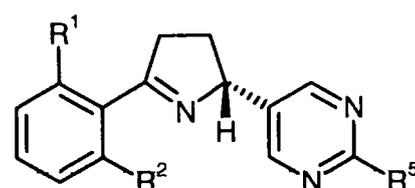
30

35



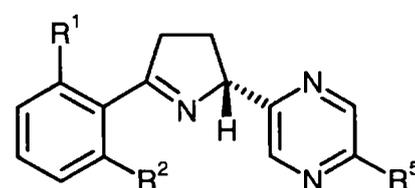
40

45



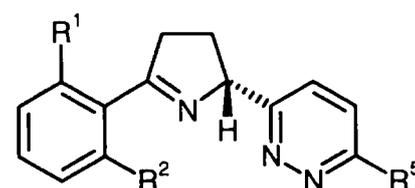
50

55



60

65



en las que, respectivamente,

R¹ significa flúor o cloro,

5 R² significa hidrógeno o flúor y

R⁵ tiene los significados anteriormente indicados.

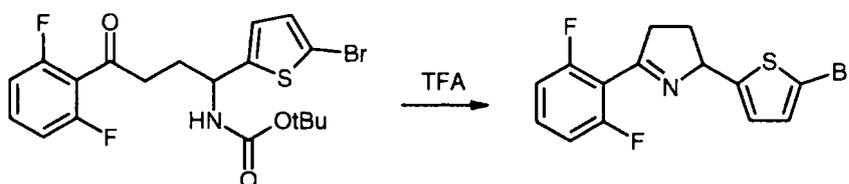
10 En los compuestos de las fórmulas (I-17) hasta (I-32), R¹, R² y R⁵ tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente y, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido indicados anteriormente para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc..

15 Se obtienen los compuestos de la fórmula (I-d) según procedimientos usuales para la disociación de los racematos, tal como por ejemplo mediante cromatografía de los racematos correspondientes sobre una fase estacionaria quiral. Es posible descomponer de este modo en los dos enantiómeros tanto los productos finales racémicos o los productos intermedios racémicos.

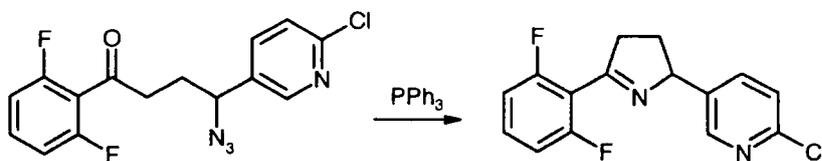
20 Los restos hidrocarbonados saturados tales como alquilo, incluso en combinación con heteroátomos, tal como por ejemplo en alcoxi, son respectivamente de cadena lineal o de cadena ramificada en tanto en cuanto sea posible.

25 Las definiciones de los restos o bien las explicaciones anteriores indicadas de manera general o señaladas en los intervalos preferentes pueden combinarse arbitrariamente entre sí, es decir entre los intervalos correspondientes y los intervalos preferentes. Éstas son válidas para los productos finales así como de manera correspondiente para los productos de partida y para los productos intermedios.

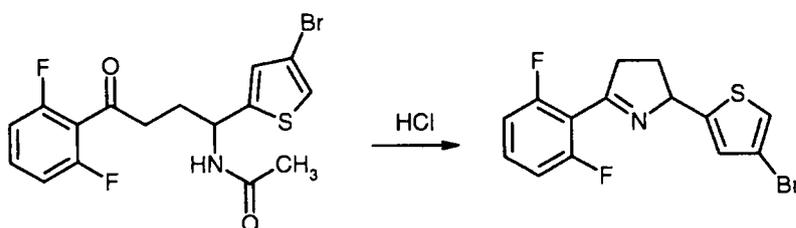
30 Si se emplea el carbamato de terc.-butil-1-(5-bromo-2-tienil)-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxobutilo como producto de partida y ácido trifluoroacético (TFA), podrá representarse el desarrollo del procedimiento, según la invención, (A) por medio del esquema de fórmulas siguiente.



45 Si se emplea el 4-azido-4-(6-cloro-3-piridinil)-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona como producto de partida y la trifenilfosfina (PPh₃), podrá representarse el desarrollo del procedimiento, según la invención, (B) por medio del esquema de fórmulas siguiente.

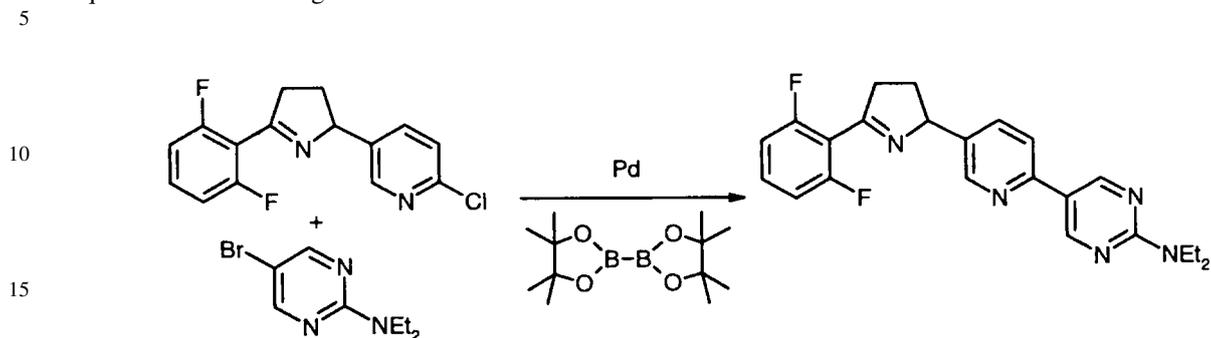


60 Si se emplea la N-[1-(4-bromo-2-tienilo)-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxobutil]acetamida como producto de partida y ácido clorhídrico (HCl), podrá representarse el desarrollo del procedimiento (C), según la invención, por medio del esquema de fórmulas siguiente.

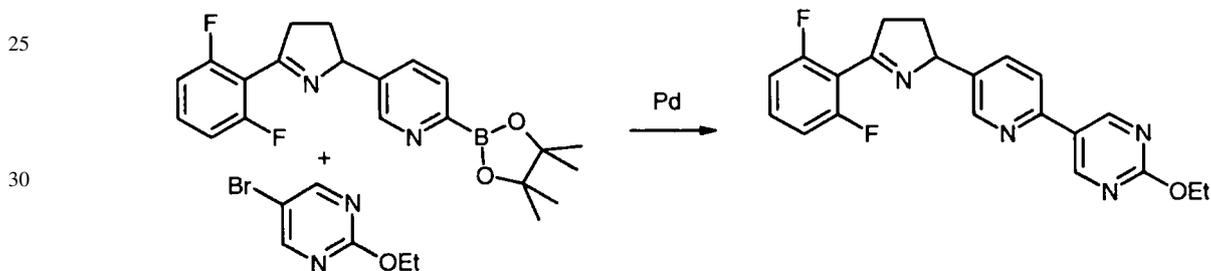


ES 2 287 245 T3

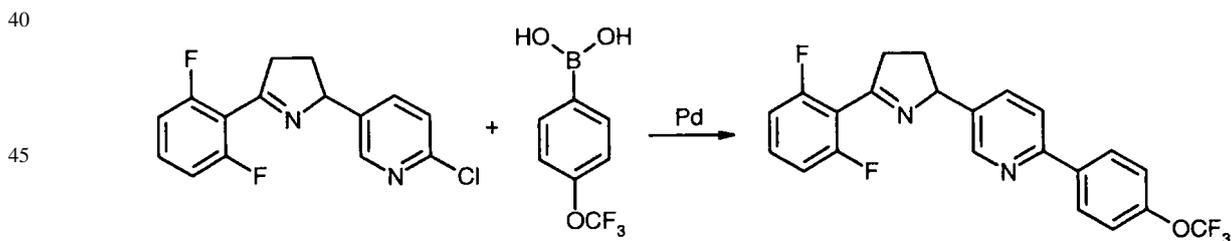
Si se emplea la 2-cloro-5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]piridina y la N-(5-bromo-2-pirimidinil)-N,N-dietilamina como productos de partida y el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano así como un catalizador de paladio, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (D), según la invención, por medio del esquema de fórmulas siguiente.



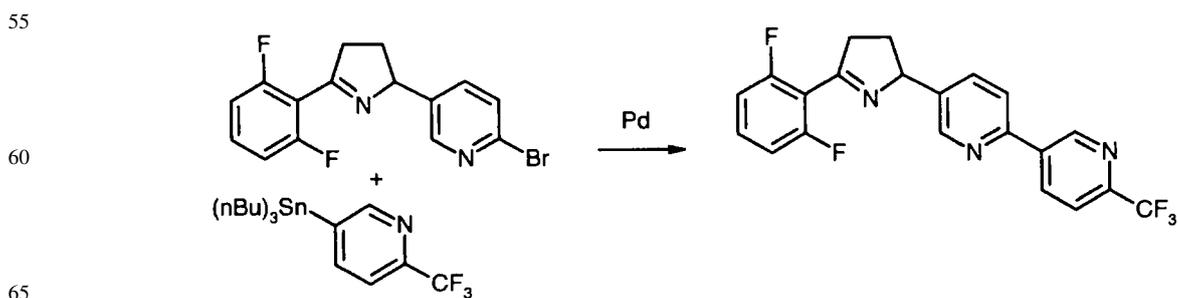
Si se emplean la 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]piridina y la 5-bromo-2-trifluórometoxipirimidina como productos de partida así como un catalizador de paladio, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (E), según la invención, por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean la 2-cloro-5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]piridina y el ácido 4-trifluórometoxifenilborónico como productos de partida, así como un catalizador de paladio, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (F), según la invención, por medio del esquema de fórmulas siguiente.



Si se emplean la 2-bromo-5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]piridina y la 2-trifluórometil-5-(tributil-estannil)piridina como productos de partida, así como un catalizador de paladio, podrá representarse el desarrollo del procedimiento (G), según la invención, por medio del esquema de fórmulas siguiente.



ES 2 287 245 T3

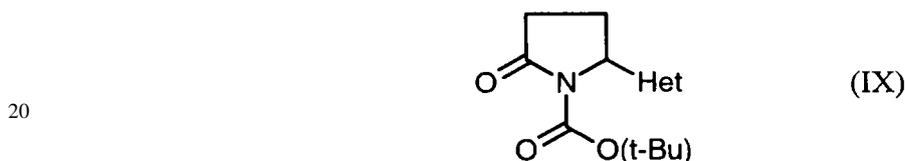
Explicaciones de los procedimientos y de los productos intermedios

Procedimiento (A)

5 Las aminocetonas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (A), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (II). En esta fórmula R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados anteriormente para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

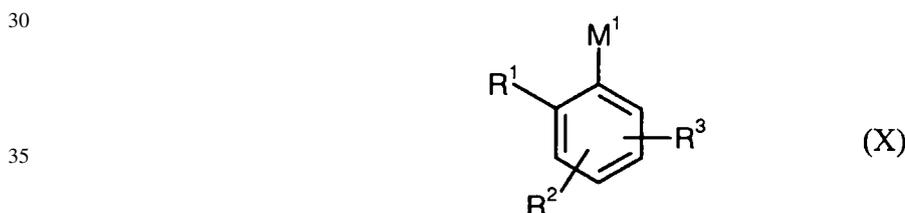
Las aminocetonas de la fórmula (II) son nuevas. Éstas pueden prepararse si

15 a) se hacen reaccionar lactamas de la fórmula (IX)



en la que

25 Het tiene los significados anteriormente indicados,
con aromatos metalizados de la fórmula (X)



en la que

40 R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente indicados y

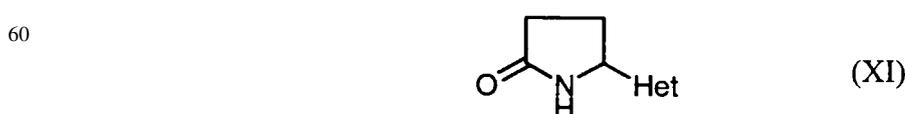
M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI o ZnCl,

45 a temperaturas comprendidas entre -70°C y $+70^\circ\text{C}$, en caso dado en presencia de un diluyente (por ejemplo tetrahidrofurano).

Las lactamas, necesarias como productos de partida en la realización del procedimiento (a), están definidas en general por medio de la fórmula (IX). En esta fórmula Het tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos de forma preferente, de forma especialmente preferente, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

55 Las lactamas de la fórmula (IX) son nuevas. Éstas pueden prepararse si

b) se hacen reaccionar lactamas de la fórmula (XI)



65 en la que

Het tiene los significados anteriormente indicados,

ES 2 287 245 T3

por ejemplo con dicarbonato de di-terc.-butilo en presencia de una base (por ejemplo dimetilaminopiridina) y, en caso dado, en presencia de un diluyente (por ejemplo diclorometano) (véase la publicación Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2705-2706).

5 Los aromatos metalizados, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (a), están definidos en general por medio de la fórmula (X). En esta fórmula R^1 , R^2 y R^3 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente
10 M^1 significa Li, MgCl, MgBr, MgI o ZnCl, de forma especialmente preferente Li, MgCl, MgBr o MgI, de forma muy especialmente preferente Li, MgCl o MgBr.

Los aromatos metalizados de la fórmula (X) son conocidos y/o pueden prepararse según métodos conocidos (por ejemplo litiado o reacción de Grignard) a partir de los aromatos o de los halógenoaromatos correspondientes.

15 Las lactamas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (b), están definidas en general por medio de la fórmula (XI). En esta fórmula, Het tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación
20 con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

Las lactamas de la fórmula (XI) son parcialmente conocidas. Éstas pueden prepararse por ejemplo si

25 c) se hacen reaccionar alcoxilactamas de la fórmula (XII)



en la que

35 R^{20} significa alquilo,

bien

40 α) con heteroaromatos de la fórmula (XIII)



45 en la que

Het^5 significa heteroarilo que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, sustituido en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R^5 , con uno o varios heteroátomos de la serie formada por oxígeno o azufre, teniendo R^5 los significados anteriormente indicados,

50 en presencia de un ácido protónico (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) o de un ácido de Lewis (por ejemplo cloruro de aluminio), en caso de presencia de un diluyente (por ejemplo diclorometano o acetonitrilo) (véase la publicación Tetrahedron 1976, 32, 1571),

55 o

β) con compuestos de Grignard de la fórmula (XIV)



en la que

65 Het tiene los significados anteriormente indicados y

Hal^1 significa halógeno,

ES 2 287 245 T3

en presencia de un diluyente (por ejemplo tetrahidrofurano) (véase la publicación Org. Prep. Proced. Int. 1993, 25, 255).

5 Las alcoxilactamas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (C), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (XII). En esta fórmula R^{20} significa, preferentemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, de forma especialmente preferente significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, de forma muy especialmente preferente significa metilo o etilo.

10 Las alcoxilactamas de la fórmula (XII) son conocidas y pueden prepararse por ejemplo a partir de las imidas insubstituidas correspondientes mediante reducción catódica o mediante reducción con boronato de sodio o a partir de las lactamas insubstituidas mediante oxidación anódica (véanse las publicaciones J. Org. Chem. 1991, 56, 1822; Synthesis 1980, 315).

15 Los heteroaromas, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (α), están definidos en general por medio de la fórmula (XIII). En esta fórmula, Het^5 significa preferentemente heteroarilo, que contiene 1 a 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, substituido en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R^5 , con 1 hasta 2 heteroátomos, que contiene desde 0 hasta 2 átomos de nitrógeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, tienotienilo, tienofurilo, tienobenzotienilo o tienobenzofurilo). De forma especialmente preferente Het^5 significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tienilo[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo o 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes por R^5 . De forma muy especialmente preferente Het^5 significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tienilo[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo o 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, substituidos respectivamente en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes por R^5 . En este caso R^5 tiene, preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

30 Los heteroaromas de la fórmula (XIII) son conocidos y/o pueden prepararse según métodos conocidos.

35 Los compuestos de Grignard, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (β), están definidos en general por medio de la fórmula (XIV). En esta fórmula Het tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente Hal^1 significa cloro, bromo o yodo.

40 Los compuestos de Grignard, de la fórmula (XIV), son conocidos y/o pueden prepararse según procedimientos conocidos.

45 Como diluyentes para la realización del procedimiento (A), según la invención, entran en consideración respectivamente todos los disolventes orgánicos inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse los hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados tales como el éter de petróleo, el hexano, el heptano, el ciclohexano, el metilciclohexano, el benceno, el tolueno, el xileno o la decalina; el clorobenceno, el diclorobenceno, el diclorometano, el cloroformo, el tetraclorometano, el dicloroetano o el tricloroetano; los éteres, tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el metil-t-butiléter, el metil-t-amiléter, el dioxano, el tetrahidrofurano, el 1,2-dimetoxietano, el 1,2-dietoxietano o el anisol; los nitrilos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo, el n- o i-butironitrilo o el benzonitrilo; las amidas, tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metilformanilida, la N-metilpirrolidona o la hexametilfósforotetramida; los ésteres tales como el acetato de metilo o el acetato de etilo, los sulfóxidos, tal como el dimetilsulfóxido o las sulfonas tal como el sulfolano. De forma especialmente preferente se emplearán el cloruro de metileno, el cloroformo, el tolueno, el metanol o el etanol.

55 En la realización del procedimiento (A), según la invención, entran en consideración respectivamente todos los ácidos de Lewis o bien los ácidos protónicos usuales. En general son conocidos los métodos para la disociación del Boc (véase por ejemplo la publicación T. W. Greene, P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed. 3, New York, Wiley & Sons, 1.999, páginas 520-525). Preferentemente se utiliza ácido trifluoracético, HCl o HBr para la disociación de los grupos protectores de Boc.

60 Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (A), según la invención, pueden variar, respectivamente, dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre -20°C y $+120^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -10°C y 60°C .

65 En la realización del procedimiento (A), según la invención, se emplean, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (II), en general 100 moles de un ácido protónico. No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que se concentra por evaporación la mezcla de la reacción, se recoge en un disolvente adecuado, se ajusta a pH

ES 2 287 245 T3

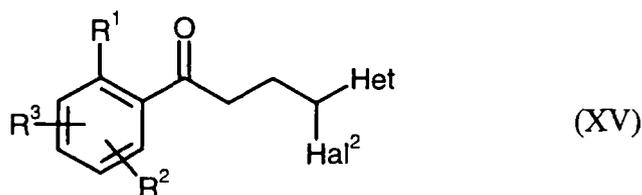
12 con hidróxido de sodio y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

5 Procedimiento (B)

Las azidas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (B), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (III). En esta fórmula R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

Las azidas de la fórmula (III) son nuevas. Éstas pueden prepararse si

15 d) se hacen reaccionar halogenuros de la fórmula (XV)



25 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados anteriormente indicados y

30 Hal^2 significa halógeno,

con azidas de la fórmula (XVI)



en la que

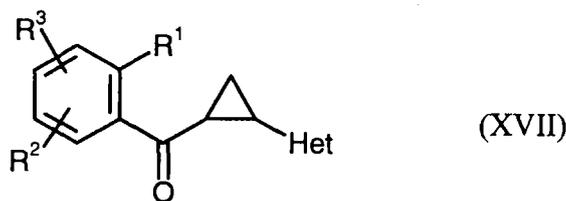
40 Q significa un catión,

en presencia de un diluyente (por ejemplo mezclas de agua-acetona o mezclas de agua-etanol) y, en caso dado, en presencia de un catalizador (por ejemplo cloruro de metiltrioctilamonio = Aliquat 336, véase la publicación M. Es-Sayed, Dissertation, Univesität Göttingen, 1992).

45 Los halogenuros, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (d) están definidos en general por medio de la fórmula (XV). En esta fórmula R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. Preferentemente Hal^2 significa cloro, bromo o yodo, de forma especialmente preferente significa cloro o bromo, de forma muy especialmente preferente significa cloro.

55 Los halogenuros de la fórmula (XV) son nuevos. Éstos pueden prepararse si

e) se hacen reaccionar ciclopropanos de la fórmula (XVII)



en la que

R¹, R², R³ y Het tienen los significados anteriormente indicados,

con un ácido protónico (por ejemplo HCl) en caso dado en presencia de un diluyente (por ejemplo agua).

5 Las azidas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (d), están definidas en general por medio de la fórmula (XVI). En esta fórmula Q significa preferentemente iones de metales alcalinos, trialquilsililo, tetraalquilamonio, tetraalquilguanidinio o trialquilamonio enlazado de manera polímera. De forma especialmente preferente Q significa sodio, litio, trimetilsililo, tetraetilamonio, tetra-n-butilamonio o tetrametilguanidinio, de forma muy especialmente preferente significa sodio o litio.

10 Las azidas de la fórmula (XVI) pueden obtenerse en el comercio o bien pueden prepararse según métodos conocidos (véase la publicación Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, cuarta edición, Compuestos organonitrogenados I, páginas 1243-1290; Editor: D. Klamann).

15 Los ciclopropanos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (e), están definidos en general por medio de la fórmula (XVII). En esta fórmula R¹, R², R³ y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

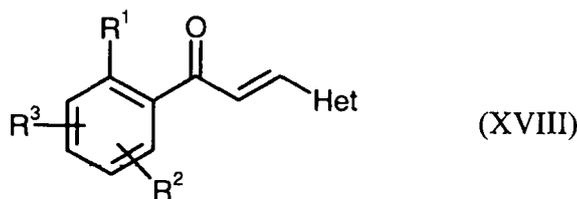
20

Los ciclopropanos de la fórmula (XVII) son parcialmente conocidos. Éstos pueden prepararse por ejemplo si

25

f) se hacen reaccionar cetonas α, β -insaturadas de la fórmula (XVIII)

30



35 en la que

R¹, R², R³ y Het tienen los significados anteriormente indicados,

40 con halogenuro de trialquilsulfoxonio (por ejemplo yoduro de trimetilsulfoxonio) en presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio) y, en caso dado, en presencia de un diluyente (por ejemplo dimetilsulfóxido) (véase la publicación Tetrahedron Asymmetry 1998, 9, 1035).

45 Las cetonas α, β -insaturadas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (f), están definidas en general por medio de la fórmula (XVIII). En esta fórmula R¹, R², R³ y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

50

Las cetonas α, β -insaturadas de la fórmula (XVIII) son conocidas. Éstas pueden prepararse por ejemplo si

g) se hacen reaccionar aldehídos de la fórmula (XIX)

55



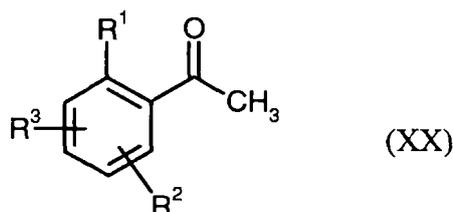
en la que

60

Het tiene los significados anteriormente indicados,

con acetofenonas de la fórmula (XX)

65



10 en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente indicados,

15 en presencia de una base (por ejemplo hidróxido de sodio) y en presencia de un diluyente (por ejemplo metanol).

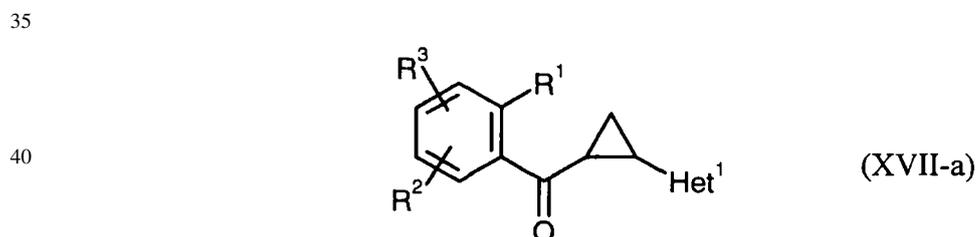
Los aldehídos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (g), están definidos en general por medio de la fórmula (XIX). En esta fórmula Het tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

Los aldehídos de la fórmula (XIX) son conocidos y/o pueden prepararse según métodos en sí conocidos.

25 Las acetofenonas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (g), están definidas en general por medio de la fórmula (XX). En esta fórmula R^1 , R^2 y R^3 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que han sido citados ya para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I).

30 Las acetofenonas de la fórmula (XX) son conocidas y/o pueden prepararse según métodos en sí conocidos.

Los ciclopropanos de la fórmula (XVII-a)



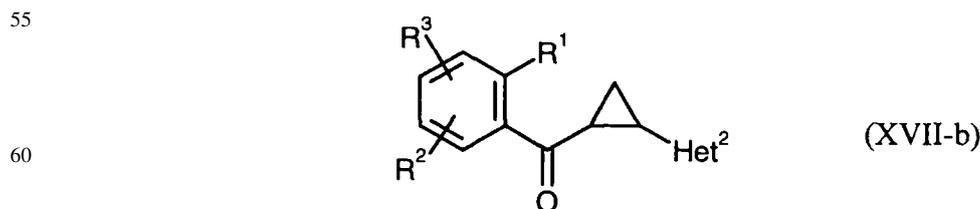
45 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het^1 tienen los significados anteriormente indicados,

pueden prepararse también, si

50

h) se hacen reaccionar ciclopropanos de la fórmula (XVII-b)



65 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het^2 tienen los significados anteriormente indicados,

ES 2 287 245 T3

con derivados del ácido borónico de la fórmula (VII)



5 en la que

Y¹, E y A² tienen los significados anteriormente indicados,

10 en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

15 Este procedimiento corresponde al procedimiento (F), según la invención, en el que se hacen reaccionar Δ^1 -pírrrolinas, de la fórmula (I-b). Las reacciones de copulación correspondientes a los procedimientos (D) y (E) pueden emplearse igualmente en los ciclopropanos de la fórmula (XVII-a).

20 Los ciclopropanos, empleados como productos de partida en el procedimiento (h), de la fórmula (XVII-b) constituyen una parte de los compuestos de la fórmula (XVII) y pueden prepararse de manera análoga a la del procedimiento (f).

Los derivados del ácido borónico de la fórmula (VII) se describen más adelante con ocasión de la descripción del procedimiento (F) según la invención.

25 Para el procedimiento (h) pueden emplearse aquellas condiciones de reacción, los diluyentes, los agentes auxiliares de la reacción, los catalizadores que han sido descritos más adelante para el procedimiento (F).

30 En la realización del procedimiento (B), según la invención, pueden emplearse todas las triarilfosfinas, triarilfosfinas y triarilfosfitos que se utilizan usualmente para esta finalidad (véanse las publicaciones Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4825; Tetrahedron 1997, 53, 3693; Tetrahedron 1997, 55, 8353; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, 1224; Synthesis 1996, 123). Preferentemente se emplean compuestos organofosforados tales como trifenilfosfina, trin-butilfosfina o trimetilfosfito, de forma especialmente preferente trifenilfosfina.

35 Además, pueden hacerse reaccionar las azidas de la fórmula (III) mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con PtO₂ a modo de catalizador, de acuerdo con el procedimiento, según la invención, para dar los compuestos de la fórmula (I) (véase la publicación J. Am. Chem. Soc. 1954 76, 1231).

40 Otras posibilidades para la reducción de los azido-compuestos están descritas en la literatura (véase la publicación Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, cuarta edición, Compuestos organo-nitrogenados II, páginas 956-975; editor: D. Klamann).

45 En la realización del procedimiento (B), según la invención, entran en consideración a modo de diluyentes los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, los hidrocarburos halogenados o los éteres. Preferentemente se emplearán pentano, hexano, heptano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o acetonitrilo, de forma especialmente preferente pentano, hexano o heptano.

Las temperaturas de la reacción para la realización del procedimiento (B), según la invención, pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre -10°C y +60°C, preferentemente entre 0°C y 40°C, de forma especialmente preferente a temperatura ambiente.

50 En la realización del procedimiento (B), según la invención, se emplea, en general, sobre un mol de la azida de la fórmula (III), un mol de triarilfosfina o triarilfosfina o de triarilfosfito o un diluyente adecuado. No obstante pueden elegirse también otras proporciones de los componentes de la reacción. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se concentra por evaporación en presencia de Florisil y, a continuación, se cromatografía con una mezcla de n-hexano y de acetato de etilo.

55 Procedimiento (C)

60 Las amidas necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (C), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (IV). En esta fórmula, R¹, R², R³ y Het tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente R¹⁹ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o arilalquilo, de forma especialmente preferente significa metilo, etilo, fenilo o bencilo, de forma muy especialmente preferente significa metilo, fenilo o bencilo.

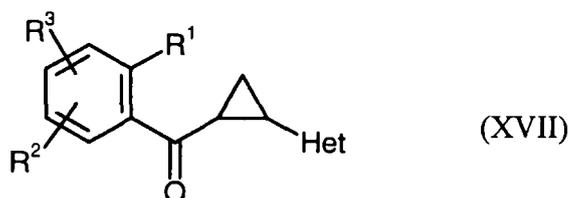
ES 2 287 245 T3

Las amidas de la fórmula (IV) son nuevas. Éstas pueden prepararse si

i) se hacen reaccionar ciclopropanos de la fórmula (XVII)

5

10



en la que

15

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados anteriormente indicados,

con un nitrilo de la fórmula (XXI)

20



en la que

25

R^{19} tiene los significados anteriormente indicados,

en presencia de un ácido protónico (por ejemplo ácido sulfúrico) en caso dado en presencia de un diluyente.

30

Los ciclopropanos de la fórmula (XVII), necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (i), han sido descritos ya en relación con las explicaciones del procedimiento (B), según la invención.

35

Los nitrilos, necesarios, como productos de partida para la realización del procedimiento (i), están definidos en general por medio de la fórmula (XXI). En esta fórmula R^{19} tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos de la fórmula (IV).

40

En la realización del procedimiento (C), según la invención, se utilizan para la N-desacilación de las amidas de la fórmula (IV) en la reacción con pirrolinas de la fórmula (I), ácidos protónicos (véase la publicación J. Org. Chem. 1978, 43, 4593), bases inorgánicas (véase la publicación J. Chem. Soc. 1964, 4142), hidrazinas (véase la publicación J. Org. Chem. 1978, 43, 3711) o biotransformaciones con enzimas (véase la publicación Appl. Microbiol. Biotechnol. 1997, 47, 650). Otros procedimientos usuales para la desacilación de amidas han sido descritos por T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Ed. 3, New York, Wiley 1999, páginas 553-555).

45

Como agentes de N-desacilación se emplearán preferentemente ácidos protónicos o ácidos orgánicos, de forma especialmente preferente el ácido clorhídrico acuoso, el ácido bromhídrico acuoso o el ácido trifluoracético, de forma muy especialmente preferente el ácido clorhídrico acuoso; preferentemente bases inorgánicas, de forma especialmente preferente hidróxido de bario $[Ba(OH)_2]$ e hidróxido de sodio (NaOH) y, preferentemente, biotransformaciones, de forma especialmente preferente con empleo de acilasas.

50

En el caso de la N-desacilación, mediante biotransformaciones, se obtienen los compuestos de la fórmula (I) con uno de los dos enantiómeros en exceso.

55

En la realización del procedimiento, según la invención, entran en consideración como diluyentes, el agua o los alcoholes y las mezclas de los mismos. Preferentemente se emplearán el agua, el metanol o el etanol o las mezclas constituidas por dos o tres de estos tres diluyentes.

60

Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento (C), según la invención, pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 20°C y 200°C, preferentemente entre 60°C y 140°C, de forma especialmente preferente entre 80°C y 120°C. Cuando se lleve a cabo la N-desacilación por vía enzimática con empleo de acilasas, se trabajará, en general, entre 20°C y 60°C, preferentemente entre 20°C y 40°C.

65

En la realización del procedimiento (C), según la invención, se emplean, en general, sobre 1 parte en volumen de una solución alcohólica al 10% (p/v) de amida de la fórmula (IV), 2 partes en volumen de un ácido protónico. No obstante pueden elegirse sin embargo otras proporciones de los componentes de la reacción. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que se neutraliza con lejía de hidróxido de sodio y, a continuación, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra por evaporación.

Procedimiento D

En una primera etapa de reacción se copula un compuesto de la fórmula (I-b) con un éster del ácido diborónico, en presencia de un catalizador de paladio, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un disolvente. Sin aislamiento del producto intermedio se copula, en el mismo recipiente de la reacción, en una segunda etapa de reacción, un compuesto de la fórmula (V) en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un disolvente (véase por ejemplo la publicación Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3841).

El procedimiento (D), según la invención, puede llevarse a cabo en dos variantes. Puede disponerse un compuesto de la fórmula (I-b) o un compuesto de la fórmula (V). El procedimiento (D) debe considerarse como reacción tándem de los procedimientos (E) y (F), descritos a continuación.

Las Δ^1 -pirrolinas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (D), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (I-b). En esta fórmula R^1 , R^2 y R^3 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes etc. en relación con la descripción de los productos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente Het^2 significa heteroarilo, que contiene desde 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, monosustituido por R^{5-2} , con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre. De forma especialmente preferente Het^2 significa heteroarilo, que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, monosustituido por R^{5-2} , con 1 hasta 4 heteroátomos, que contiene de 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, de 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o de 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, indolilo, tienotienilo, tienofurilo, tienobenzotienilo, tienobenzofurilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo). De una forma muy especialmente preferente Het^2 significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-indolilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo, monosustituidos por R^{5-2} . En particular, de forma muy especialmente preferente, Het^2 significa, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo o 2-pirazinilo monosustituidos por R^{5-2} . Preferentemente R^{5-2} significa bromo, yodo, $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, de forma especialmente preferente significa bromo $-OSO_2CF_3$ o $-OSO_2(CF_2)_3CF_3$, de forma muy especialmente preferente significa bromo o $-OSO_2CF_3$.

Las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-b) constituyen un objeto de esta invención y pueden prepararse según uno de los procedimientos (A), (B) o (C).

Los heterociclos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (D), según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (V). En esta fórmula E tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente aquellos significados que ya han sido citados por estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente Y^1 significa fenileno o heterociclileno saturado o insaturado, con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W^1 . De forma especialmente preferente, Y^1 significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 1,2-fenileno, 2,4-fenileno, 2,4-tienileno, 2,4-pirrolileno, 2,5-oxazolileno, 2,5-tiazolileno, 2,5-piridinileno, 2,6-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno sustituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por restos de la lista W^1 . En particular, de forma muy especialmente preferente Y^1 significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,4-fenileno, 2,4-tienileno, 2,5-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno sustituidos respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes, por restos de la lista W^1 . Preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o, en particular, de forma muy especialmente preferente W^1 tiene aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los compuestos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente A^1 significa bromo, cloro, yodo o $-SO_2CF_3$, de forma especialmente preferente significa bromo, cloro o yodo, de forma muy especialmente preferente significa bromo o cloro.

Los heterociclos de la fórmula (V) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos (véanse las publicaciones Aust. J. Chem. 1964, 17, 794; Chem. Ber. 1992, 125, 1169; Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 247; Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 249; J. Chem. Soc. C 1971, 1889; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 2497; J. Med. Chem. 1991, 34, 315; J. Org. Chem. 1984, 49, 2240; J. Org. Chem. 1990, 55, 69; Org. Prep. Proced. Int. 1998, 30,

433; Synthesis 1999, 1163; Tetrahedron 1999, 40, 7975; Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4447; Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4335).

Como ésteres del ácido diborónico entran en consideración, en la realización del procedimiento (D), según la invención, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o 2,2'-bi-1,3,2-benzodioxaborol. Preferentemente se utilizarán 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano o 4,4,4',4',6,6'-hexametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, de forma especialmente preferente 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano o 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, de forma muy especialmente preferente 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

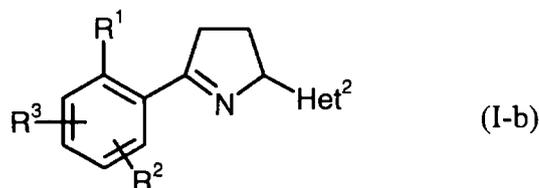
En la realización del procedimiento (D), según la invención, se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-b), en general, 1 mol o un ligero exceso de un éster del ácido diborónico y 1 mol o un ligero exceso de un compuesto de la fórmula (V), así como un 3% de un catalizador de paladio. Sin embargo es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. Puede disponerse en primer lugar, a elección, el compuesto de la fórmula (I-b) o el compuesto de la fórmula (V). La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava, se seca, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera de las impurezas eventualmente presentes todavía en caso dado según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

Procedimiento E

Las Δ^1 -pirrolinas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (E), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (VI). En esta fórmula, R^1 , R^2 y R^3 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente Het^3 significa heteroarilo, que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, monosustituido por A^2 , con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre. De forma especialmente preferente Het^3 significa heteroarilo, que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, monosustituido por A^2 , con 1 hasta 4 heteroátomos, que contiene de 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, indolilo, tienotienilo, tienofurilo, tienobenzotienilo, tienobenzofurilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo). De forma muy especialmente preferente Het^3 significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-indolilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo, monosustituidos por A^2 . En particular, de forma muy especialmente preferente, Het^3 significa, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo o 2-pirazinilo monosustituidos por A^2 . Preferentemente A^2 significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo o 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo, de forma especialmente preferente significa $-(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo o (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo, de forma muy especialmente preferente significa $-B(OH)_2$, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo.

Las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (VI) pueden prepararse, si

k) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I-b)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het^2 tienen los significados anteriormente indicados,

con un éster del ácido diborónico en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente (véanse las publicaciones J. Org. Chem. 1995, 60, 7508; Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447).

ES 2 287 245 T3

Los ésteres del ácido diborónico adecuados para la realización del procedimiento (k) ya han sido citados con ocasión de la descripción del procedimiento (D) según la invención.

5 Los heterociclos de la fórmula (V), necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (E), según la invención, han sido descritos ya anteriormente con ocasión de la descripción del procedimiento (D).

10 En la realización del procedimiento (E), según la invención, se emplea, sobre 1 mol de compuesto de la fórmula (VI), en general 1 mol o un ligero exceso de un compuesto de la fórmula (V). Sin embargo es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera en caso dado de las impurezas eventualmente presentes todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

Procedimiento (F)

15 Las Δ^1 -pirrolinas, necesarias como productos de partida en la realización del procedimiento (F), según la invención, de la fórmula (I-b) han sido descritas ya con ocasión de la descripción del procedimiento (D).

20 Los derivados del ácido borónico, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (F), según la invención, están definidas en general por medio de la fórmula (VII). En esta fórmula E tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos de la fórmula (I) según la invención. Preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente, o bien, en particular, 25 de forma muy especialmente preferente, Y^1 tiene aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos de la fórmula (V). De forma preferente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, A^2 tiene aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos de la fórmula (VI).

30 Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos (véanse las publicaciones J. Org. Chem. 1995, 60, 7508, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447).

35 En la realización del procedimiento (F), según la invención, se emplea, sobre 1 mol del compuesto de la fórmula (I-b), en general 1 mol o un ligero exceso de un compuesto de la fórmula (VII). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera en caso dado de las impurezas eventualmente presentes todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

40 Procedimiento G

Las Δ^1 -pirrolinas, necesarias como productos de partida para la realización del procedimiento (G), están definidas en general por medio de la fórmula (I-c). En esta fórmula R^1 , R^2 y R^3 tienen preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para estos restos como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos, según la invención, de la fórmula (I). Preferentemente Het^4 significa heteroarilo, que contiene desde 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, monosustituido por R^{5-3} , con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre. De forma especialmente preferente Het^4 significa heteroarilo, que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, que contiene desde 5 hasta 14 miembros, monosustituido por R^{5-3} , con 1 hasta 4 heteroátomos, que contiene de 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, de 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o de 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benztienilo, furilo, benzofurilo, indolilo, tienotienilo, tienofurilo, tienobenzotienilo, tienobenzofurilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo). De una forma muy especialmente preferente Het^4 significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benztienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo, monosustituidos por R^{5-3} . En particular, de forma muy especialmente preferente, Het^4 significa, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo o 2-pirazinilo monosustituidos por R^{5-3} . Preferentemente R^{5-3} significa bromo o yodo.

65 Las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-c) constituyen el objeto de esta invención y pueden prepararse según uno de los procedimientos (A), (B) o (C).

Los compuestos organometálicos, necesarios como productos de partida para la realización del procedimiento (G), según la invención, están definidos en general por medio de la fórmula (VIII). En esta fórmula E tiene preferentemen-

ES 2 287 245 T3

te, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos de la fórmula (I) según la invención. Esta fórmula Y¹ tiene preferentemente, de forma especialmente preferente, de forma muy especialmente preferente o bien, en particular, de forma muy especialmente preferente, aquellos significados que ya han sido citados para este resto como preferentes, como especialmente preferentes, etc. en relación con la descripción de los productos de la fórmula (V) según la invención. Preferentemente M significa ZnCl, Sn(Me)₃ o Sn(n-Bu)₃.

Los compuestos organometálicos de la fórmula (VIII) son parcialmente conocidos y/o pueden prepararse según métodos conocidos. Es posible, por ejemplo, preparar in situ compuestos de la fórmula (VIII) a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (V), en la que A¹ signifique -OSO₂CF₃ (véase la publicación Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9085).

En la realización del procedimiento (G), según la invención, se emplea, sobre 1 mol de compuesto de la fórmula (I-c), en general, 1 mol o un ligero exceso de un compuesto de la fórmula (VIII). No obstante es posible también emplear los componentes de la reacción en otras proporciones. La elaboración se lleva a cabo según métodos usuales. En general se procede de tal manera que la mezcla de la reacción se recoge con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se libera, en caso dado, de las impurezas eventualmente presentes todavía según métodos usuales, tales como cromatografía o recristalización.

En la realización de los procedimientos, según la invención, (D), (E), (F) y (G) se emplea un catalizador de paladio, que a su vez puede emplearse con o sin adición de otros ligandos. Preferentemente se utilizarán a modo de catalizadores PdCl₂(dppf) [dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno], Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd₂(dba)₃ [dba = dibencilidenacetona] o Pd(OAc)₂, de forma especialmente preferente PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, o Pd(OAc)₂, de forma muy especialmente preferente PdCl₂(dppf) o PdCl₂(PPh₃)₂.

Como ligandos entran en consideración triarilfosfinas, trialquilfosfinas o arsinas. Preferentemente se emplearán dppf, PPh₃, P(t-Bu)₃, Pcy₃ o AsPh₃, de forma especialmente preferente dppf.

Como diluyentes para la realización de los procedimientos (D), (E) y (F) entran en consideración respectivamente todos los disolventes orgánicos, inertes, usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-t-butiléter, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforotriamida; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido o sulfonas tal como sulfolano. De forma especialmente preferente se emplearán acetona, dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etanol, tolueno o mezclas, en caso dado, de los compuestos citados con agua.

Como diluyentes entran en consideración en la realización del procedimiento (G), según la invención, respectivamente, todos los disolventes orgánicos inertes usuales. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-t-butiléter, metil-t-amiléter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol. De forma especialmente preferente se emplearán dioxano, tetrahydrofurano o tolueno.

Como agentes aceptores de ácido en la realización de los procedimientos (D), (E), (F) y (G), según la invención, entran en consideración respectivamente todas las bases inorgánicas y orgánicas usuales para este tipo de reacciones. Preferentemente pueden emplearse hidróxidos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio o también hidróxido de amonio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, fluoruros de metales alcalinos, así como aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU). No obstante es posible también trabajar sin agente adicional aceptor de ácido, o utilizar un exceso del componente amino, de manera que actúe simultáneamente a modo de agente aceptor de ácido. De forma especialmente preferente se empleará hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato tripotásico, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, trietilamina, terc.-butanolato de potasio, fluoruro de cesio o fluoruro de potasio.

Las temperaturas de la reacción en realización de los procedimientos (D), (E) y (F), según la invención, pueden variar, respectivamente, dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 0°C y 140°C, preferentemente entre 20°C y 120°C, de forma especialmente preferente entre 60°C y 100°C.

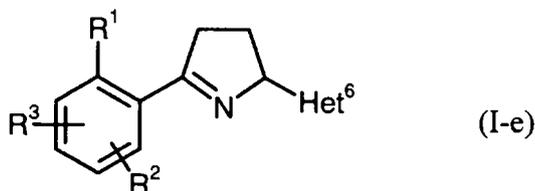
ES 2 287 245 T3

En la realización del procedimiento (G), según la invención, las temperaturas de la reacción pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 0°C y 140°C, preferentemente entre 20°C y 120°C.

5 Compuestos quirales de la fórmula (I-d)

Para la obtención de compuestos quirales de la fórmula (I-d) pueden someterse a una disociación racémica por ejemplo las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-e)

10



en la que

20

R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente indicados

Het⁶ significa heteroarilo monosustituido por R^{5-4} y

25

R^{5-4} significa cloro, bromo o yodo.

30

No obstante pueden emplearse también otros compuestos de la fórmula (I) según la invención. En este caso se trabaja, por ejemplo, según métodos de la cromatografía preparativa, preferentemente según el método de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En este caso se utilizará una fase estacionaria quiral de gel sílice. Para la separación de los compuestos de la fórmula (I-e) en los dos enantiómeros se ha revelado como especialmente adecuado un gel de sílice modificado con tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)-celulosa. Este material para la separación puede obtenerse en el comercio. No obstante es posible también utilizar otras fases estacionarias. Como eluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes usuales así como mezclas de los mismos. Preferentemente pueden emplearse hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, en caso dado halogenados, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano; diclorometano, cloroformo; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo. De forma especialmente preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos tales como hexano o heptano y alcoholes tales como metanol o propanol, de una forma muy especialmente preferente n-heptano e isopropanol o bien mezclas de los mismos. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 10°C y 60°C, preferentemente entre 10°C y 40°C, de forma especialmente preferente a temperatura ambiente.

40

Las Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-e) constituyen el objeto de esta invención y pueden prepararse según uno de los procedimientos (A), (B) o (C). Los enantiómeros con la configuración (R), obtenidos por esta vía, se emplean, a continuación, como materiales de partida para los procedimientos (D), (F) o (G).

45

En la realización de todos los procedimientos, según la invención, se trabaja, en general, bajo presión atmosférica. No obstante es posible también trabajar respectivamente bajo presión más elevada o a presión más reducida.

50

Los productos activos, según la invención, son adecuados, con una buena compatibilidad para con las plantas y una toxicidad favorable para los animales de sangre caliente, para la lucha contra las plagas animales, especialmente contra insectos, arácnidos y nematodos, que se presentan en agricultura, en selvicultura, para la protección de productos almacenados y de materiales así como en el sector de la higiene. Preferentemente pueden emplearse como agentes fitosanitarios. Son activos frente a especies normalmente sensibles y resistentes así como contra todos o algunos de los estadios individuales del desarrollo. A las plagas anteriormente citadas pertenecen:

55

Del orden de los Isopoda por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare*, *Porcellio scaber*.

Del orden de los Diplopoda, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

60

Del orden de los Chilopoda, por ejemplo, *Geophilus carpophagus*, *Scutigera spp.*.

Del orden de los Symphyla, por ejemplo, *Scutigereilla immaculata*.

Del orden de los Thysanura, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.

65

Del orden de los Collembola, por ejemplo, *Onychiurus armatus*.

ES 2 287 245 T3

Del orden de los Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Gryllotalpa* spp., *Locusta migratoria migratorioides*, *Melanoplus* spp., *Schistocerca gregaria*.

5 Del orden de los Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae*, *Blatella germanica*,

Del orden de los Dermaptera, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

10 Del orden de los Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp..

Del orden de los Phthiraptera, por ejemplo *Pediculus humanus corporis*, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Trichodectes* spp., *Damalinia* spp..

15 Del orden de los Thysanoptera, por ejemplo, *Hercinothrips femoralis*, *Thrips tabaci*, *Thrips palmi*, *Fankliniella accidentalis*..

Del orden de los Heteroptera, por ejemplo, *Eurygaster* spp., *Dysdercus intermedius*, *Piesma quadrata*, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma* spp..

20 Del orden de los Homoptera, por ejemplo, *Aleurodes brassicae*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aphis gossypii*, *Brevicoryne brassicae*, *Cryptomyzus ribis*, *Aphis fabae*, *Aphis pomi*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus arundinis*, *Phylloxera vastatrix*, *Pemphigus* spp., *Macrosiphum avenae*, *Myzus* spp., *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum padi*, *Empoasca* spp., *Euscelis bilobatus*, *Nephotettix cincticeps*, *Lecanium corni*, *Saissetia oleae*, *Laodephax striatellus*, *Nilaparvata lugens*, *Aonidiella aurantii*, *Aspidiotus hederae*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp..

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

30 Del orden de los Coleoptera, por ejemplo, *Anobium punctatum*, *Rhizopertha dominica*, *Bruchidius obtectus*, *Acanthoscelides obtectus*, *Hylotrupes bajulus*, *Agelastica alni*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Phaedon cochleariae*, *Diabrotica* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Epilachna varivestis*, *Atomaria* spp., *Oryzaephilus surina-mensis*, *Anthonomus* spp., *Sitophilus* spp., *Otiorrhynchus sulcatus*, *Cosmopolites sordidus*, *Ceuthorrhynchus assimilis*, *Hypera postica*, *Dermestes* spp., *Trogoderma* spp., *Anthrenus* spp., *Attagenus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Ptinus* spp., *Niptus hololeucus*, *Gibbium psyllodes*, *Tribolium* spp., *Tenebrio molitor*, *Agriotes* spp., *Conoderus* spp., *Melolontha melolontha*, *Amphimallon solstitialis*, *Costelytra zealandica*, *Lissorhoptus oryzophilus*.

35 Del orden de los Hymenoptera, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp..

40 Del orden de los Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*, *Musca* spp., *Fannia* spp., *Calliphora erythrocephala*, *Lucilia* spp., *Chrysomya* spp., *Cuterebra* spp., *Gastrophilus* spp., *Hypobosca* spp., *Stomoxys* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Bibio hortulanus*, *Oscinella frit*, *Phorbia* spp., *Pegomyia hyoscyami*, *Ceratitis capitata*, *Dacus oleae*, *Tipula paludosa*, *Hylemyia* spp., *Liriomyza* spp..

50 Del orden de los Siphonaptera, por ejemplo, *Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus* spp..

55 De la clase de los Arachnida, por ejemplo, *Scorpio maurus*, *Latrodectus mactans*, *Acarus siro*, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eriophys ribis*, *Phyllocoptera oleivora*, *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Hylomma* spp., *Ixodes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Sarcoptes* spp., *Tarsonemus* spp., *Br-yobia praetiosa*, *Panonychus* spp., *Tetranychus* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Brevipalpus* spp..

60 A los nematodos parasitantes de las plantas pertenecen, por ejemplo, *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Ditylenchus dipsaci*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Heterodera* spp., *Globodera* spp., *Meloidogyne* spp., *Aphelenchoides* spp., *Longidorus* spp., *Xiphinema* spp., *Trichodorus* spp., *Bursaphelenchus* spp..

Los compuestos, según la invención, de la fórmula (I) se caracterizan especialmente por un excelente efecto contra orugas, larvas de escarabajos, ácaros, piojos de las hojas y moscas minadoras.

65 Los compuestos, según la invención, pueden emplearse, en caso dado, en determinadas concentraciones o bien cantidades de aplicación también como herbicidas y microbicidas, de manera ejemplificativa a modo de fungicidas, antimicóticos y bactericidas. Pueden emplearse en caso dado también como productos intermedios o como productos de partida para la síntesis de otros productos activos.

ES 2 287 245 T3

Según la invención, pueden tratarse todas las plantas y las partes de las plantas. Por plantas se entenderán en este caso todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas (con inclusión de las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante los métodos convencionales de cultivo y de optimación o por medio de métodos biotecnológicos y de ingeniería genética, con inclusión de las plantas transgénicas y con inclusión de las variedades de plantas que pueden ser protegidas o no por medio del derecho de protección de variedades vegetales. Por partes de las plantas deben entenderse todas las partes y órganos aéreos y subterráneos de las plantas, tales como brotes, hojas, flores y raíces, pudiéndose indicar de manera ejemplificativa hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos de frutos, frutos y semillas así como raíces, tubérculos y rizomas. A las partes de las plantas pertenecen también las cosechas así como material de reproducción vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

El tratamiento, según la invención, de plantas y partes de las plantas con los productos activos se lleva a cabo de forma directa o por acción sobre el medio ambiente, el biotopo o el recinto de almacenamiento según los métodos de tratamiento usuales, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, esparcimiento, aplicación a brocha y, en el caso del material de reproducción, especialmente en el caso de las semillas, además, por recubrimiento con una o varias capas.

Los productos activos pueden transformarse en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos inyectables, suspensiones, polvos, agentes de espolvoreo, pastas, polvos solubles, granulados, concentrados en suspensión-emulsión, materiales naturales y sintéticos impregnados con el producto activo, así como microencapsulados en materiales polímeros.

Estas formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo mediante mezcla de los productos activos, según la invención, con extendedores, es decir, con disolventes líquidos y/o excipientes sólidos, en caso dado con empleo de agentes tensioactivos, es decir, emulsionantes y/o dispersantes y/o medios generadores de espuma.

Cuando se emplea agua como extendedor, se pueden utilizar disolventes orgánicos, por ejemplo, como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos entran en consideración preferentemente: los hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalinas, los hidrocarburos aromáticos clorados y los hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, los hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o las parafinas, por ejemplo las fracciones de petróleo, los aceites minerales y vegetales, los alcoholes tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, las cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, o los disolventes fuertemente polares, tales como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido así como el agua.

Como excipientes sólidos entran en consideración:

por ejemplo sales de amonio y harinas minerales naturales, tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y los minerales sintéticos molturados, tal como ácido silícico altamente dispersado, el óxido de aluminio y silicatos; como excipientes sólidos para granulados entran en consideración: por ejemplo los minerales naturales quebrados y fraccionados, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, así como los granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas así como granulados de material orgánico, tales como serrines, cáscaras de nuez de coco, panochas de maíz y tallos de tabaco;

como emulsionantes y/o espumantes entran en consideración: por ejemplo, emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como los ésteres polioxietilenados de los ácidos grasos, los éteres polioxietilenados de los alcoholes grasos, por ejemplo, el alquilarilpoliglicoléter, los alquilsulfonatos, los alquilsulfatos, los arilsulfonatos, así como los hidrolizados de albúmina;

como dispersantes entran en consideración: por ejemplo, las lejías sulfúricas de lignina y la metilcelulosa.

En las formulaciones pueden emplearse adhesivos tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos pulverulentos, granulados o en forma de látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, así como fosfolípidos naturales tales como cefalina y lecitina, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

Pueden emplearse colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul Prusia y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálicos así como nutrientes en trazas, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Las formulaciones contienen, en general, entre 0,1 y 95% en peso, preferentemente entre 0,5 y 90% de producto activo.

Los productos activos, según la invención, pueden presentarse en sus formulaciones usuales en el mercado así como en las formas de aplicación, preparadas a partir de estas formulaciones, en mezcla con otros productos activos tales como insecticidas, cebos, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, productos reguladores del crecimiento o herbicidas. A los insecticidas pertenecen, por ejemplo, ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, ésteres de ácidos carboxílicos, hidrocarburos clorados, fenilureas, productos preparados por medio de microorganismos, etc.

ES 2 287 245 T3

Los componentes de mezclas especialmente favorables son, por ejemplo, los siguientes:

Fungicidas

- 5 Aldimorph, Ampropylfos, Ampropylfos-potasio, Andoprim, Anilazin, Azaconazol, Azoxystrobin,
- Benalaxyl, Bonodanil, Benomyl, Benzamacril, Benzamacryl-isobutilo, Bialaphos, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blastidicid-S, Bromuconazol, Bupirimat, Buthiobat, polisulfuro de calcio, Capsimycin, Captafol, Captan, Carben-dazin, Carboxin, Carvon, Chinomethionat (Quinomethionat), Chlobenthiazon, Chlorfenazol, Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Clozycalon, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazol, Cyprodinil, Cyprofuram,
- 10 Debacarb, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinocap, difenilamina, Dipyrithione, Ditalimfos, Dithia-non, Dodemorph, Dodine, Drazoxolon,
- 15 Ediphenfos, Epoxiconazol, Etaconazol, Ethirimol, Etriadiazol,
- Famoxadon, Fenapanil, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropi-morph, Fentinacetat, Fentihydroxyd, Ferbam, Ferimzon, Fluazinam, Flumetover, Fluoromid, Fluquinconazol, Flur-primidol, Flusilazol, Flusalfamid, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-aluminio, Fosetyl-sodio, Fthalid, Fuberidazol, Furalaxyl, Fumametypr, Furcarbonil, Furconazol, Furconazol-cis, Fumericyclox, Guazatin, hexaclorobenceno, Hexa-conazol, Hymexazol,
- 20 Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iminoctadinealesilat, Iminoctadinetriacetat, Iodocarb, Ipconazol, Iproben-fos (IBP), Iprodione, Irumamycin, Isoprothiolan, Isovaledione,
- Kasugamycin, Kresoxim-trietilo, preparaciones de cobre, tales como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxi-cloruro de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, Oxina de cobre y mezcla de Bordeaux,
- 30 Mancopper, Mancozeb, Maneb, Meferimzone, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metomeclam, Metsulfovax, Mildiomycin, Myclobutanil, Myclozolin,
- dimetilditiocarbamato de níquel, Nitrothal-isopropilo, Nuarimol,
- 35 Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxolilnicacid, Oxycarboxim, Oxyfenthiin,
- Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Polyoxorim, Pro-benazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propanosine-sodio, Propiconazol, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Pyroxyfur,
- 40 Quinconazol, Quintozcen (PCNB),
- azufre y preparaciones de azufre,
- 45 Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetcyclacis, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thifluzamide, Tthiop-hanate-metilo, Thiram, Tioxymid, Tolclofos-metilo, Tolyfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazbutil, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Triflumizol, Triforin, Triticonazol,
- Uniconazol,
- 50 Validamycin A, Vinclozolin, Viniconazol,
- Zarilamid, Zineb, Ziram así como
- 55 Dagger G, OK-8705, OK-8801,
- α -(1,1-dimetiletil)- β -(2-fenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- α -(2,4-diclorofenil)- β -flúor- β -propil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- 60 α -(2,4-diclorofenil)- β -metoxi- α -metil-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- α -(5-metil-1,3-dioxan-5-il)- β -[[4-(trifluórmetil)-fenil]-metilen]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- 65 (5RS,6RS)-6-hidroxi-2,2,7,7-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-octanona,
- (E)- α -(metoxiimino)-N-metil-2-fenoxi-fenilacetamida,

ES 2 287 245 T3

carbaminato de {2-metil-1-[[[1-(4-metilfenil)-etil]-amino]-carbonil]-propil}-1-isopropilo,
 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanon-O-(fenilmetil)-oxima,
 5 1-(2-metil-1-naftalenil)-1H-pirrol-2,5-diona,
 1-(3,5-diclorofenil)-3-(2-propenil)-2,5-pirrolidindiona,
 1-[(diyodometil)-sulfonil]-4-metil-benceno,
 10 1-[[2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-metil]-1H-imidazol,
 1-[[2-(4-clorofenil)-3-feniloxiranil]-metil]-1H-1,2,4-triazol,
 15 1-[1-[2-[(2,4-diclorofenil)-metoxi]-fenil]-etenil]-1H-imidazol,
 1-metil-5-nonil-2-(fenilmetil)-3-pirrolidinol,
 2',6'-dibromo-2-metil-4'-trifluórometoxi-4'-trifluór-metil-1,3-tiazol-5-carboxanilida,
 20 2,2-dicloro-N-[1-(4-clorofenil)-etil]-1-etil-3-metil-ciclopropanocarboxamida,
 2,6-dicloro-5-(metiltio)-4-pirimidinil-tiocianato,
 25 2,6-dicloro-N-(4-trifluórmetilbencil)-benzamida,
 2,6-dicloro-N-[[4-(trifluórmetil)-fenil]-metil]-benzamida,
 2-(2,3,3-triyodo-2-propenil)-2H-tetrazol,
 30 2-[(1-metiletil)-sulfonil]-5-(triclorometil)-1,3,4-tiadiazol,
 2-[[6-deoxi-4-O-(4-O-metil- β -D-glicopiranosil)- α -D-glucopiranosil]-amino]-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-
 5-carbonitrilo,
 35 2-aminobutano,
 2-bromo-2-(bromometil)-pentanodinitrilo,
 40 2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida,
 2-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(isotiocianatometil)-acetamida,
 2-fenilfenol(OPP),
 45 3,4-dicloro-1-[4-(difluórometoxi)-fenil]-1H-pirrol-2,5-diona,
 3,5-dicloro-N-[cian[(1-metil-2-propinil)-oxi]-metil]-benzamida,
 50 3-(1,1-dimetilpropil)-1-oxo-1H-inden-2-carbonitrilo,
 3-[2-(4-clorofenil)-5-etoxi-3-isoxazolidinil]-piridina,
 4-cloro-2-cian-N,N-dimetil-5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-1-sulfonamida,
 55 4-metil-tetrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-ona,
 8-(1,1-dimetiletil)-N-etil-N-propil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-metanamina,
 60 8-hidroxiquinolinsulfato,
 2-[(fenilamino)-carbonil]-hidrazida del ácido 9H-xanten-9-carboxílico,
 bis-(1-metiletil)-3-metil-4-[(3-metilbenzoil)-oxi]-2,5-tiofendicarboxilato,
 65 cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol,
 hidrocioruro de cis-4-[3-[4-(1,1-dimetilpropil)-fenil-2-metilpropil]-2,6-dimetil-morfolina,

ES 2 287 245 T3

[(4-clorofenil)-azo]-cianoacetato de etilo,
bicarbonato de potasio,
5 metanotetratiol-sal sódica,
1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo,
N-(2,6-dimetilfenil)-N-(5-isoxazolilcarbonil)-DL-alaninato de metilo,
10 N-(cloroacetil)-N-(2,6-dimetilfenil)-DL-alaninato de metilo,
N-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-metil-ciclohexancarboxamida,
15 N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-acetamida,
N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidro-2-oxo-3-tienil)-acetamida,
N-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida,
20 N-(4-ciclohexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,
N-(4-hexilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinamina,
25 N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-metoxi-N-(2-oxo-3-oxazolidinil)-acetamida,
N-(6-metoxi)-3-piridinil)-ciclopropanocarboxamida,
N-[2,2,2-tricloro-1-[(cloroacetil)-amino]-etil]-benzamida,
30 N-[3-cloro-4,5-bis-(2-propiniloxi)-fenil]-N'-metoxi-metanoimidamida,
N-formil-N-hidroxi-DL-alanina, sal sódica
35 O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfósforoamidotioato,
O-metil-S-fenil-fenilpropilfósforoamidotioato,
S-metil-1,2,3-benzotiadiazol-7-carbotioato,
40 spiro[2H]-1-benzopiran-2,1'(3'H)-isobenzofuran]-3'-ona.

Bactericidas

45 Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, dimetilditiocarbamato de níquel, Kasugamycin, Othilionon, ácido furanocarboxílico, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Insecticidas/acaricidas/nematicidas

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

55 *Bacillus popilliae*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Baculovirus*, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Benzoximate, Betacyluthrin, Bifenazate, Bifenthrin, Bioethanometrin, Biopermethrin, BPMC, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butathiofos, Butocarboxim, Butylpyridaben,

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

65 Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-metilo, Diafenthion, Diazinon, Dichlorvos, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Diofenolan, Disulfoton, Docusat-sodio, Dofenapyn,

Eflusilanate, Emamectin, Empenthrin, Endosulfan, Entomopftora spp., Epinomectin, Esfenvalerate, Ethiofencarb, Ethion, Ethoprophos, Ethofenprox, Etoxazole, Etrimphos,

ES 2 287 245 T3

Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatin óxido, Fenitrothion, Fenothiocarb, Fenoxacrim, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrithrin, Fenpyroximate, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flubrocycytrinate, Flucyclohexuron, Flucytrinate, Flufenoxuron, Flutenzine, Fluvalinate, Fonophos, Fosmethilan, Fosthiazate, Fubfenprox, Furathiocarb,

- 5 Granulovirus,
Halofenozide, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Hydroprene,
Imidacloprid, Isazofos, Isofenphos, Isoxathion, Ivermectin,
10 Poliedrovirus nucleares,
Lambda-cyhalothrin, Lufenuron,
15 Malathion, Mecarbam, Metaldehyd, Methamidophos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Methoxyfenozide, Metolcarb, Metoxadiazone, Mevinphos, Milbemectin, Monocrotophos,
Naled, Nitenpyram, Nithiazine, Novaluron,
20 Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M,
Paecilomyces fumosoroseus, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalone, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos A, Pirimiphos M, Profenofos, Promecarb, Propoxur, Prothiofos, Prothoat, Pymetrozine, Pyraclofos, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyridathion, Pyrimidifen, Pyriproxyfen,
25 Quinalphos,
Ribavirin,
30 Salithion, Sebufos, Selamectin, Silafluofen, Spinosad, Sulfotep, Sulprofos,
Tau-fluvalinate, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Temivinhos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Thetacypermetrin, Thiamethoxam, Thiapronil, Thiatriphos, Thiocyclam hidrógeno oxalato, Thiodicarb, Thiofanox, Thuringiensin, Tralocycytrin, Tralomethrin, Triarathene, Triazamate, Triazophos, Triazuron, Trichlophenidine, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,
35 Vamidothion, Vaniliprole, Verticillium lecanii,
40 YI 5302,
Zeta-cypermethrin, Zolaprofos,
(1R-cis)-[5-(fenilmetil)-3-furanil]-metil-3-[(dihidro-2-oxo-3(2H)-furaniliden)-metil]-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato,
45 (3-fenoxifenil)-metil-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxilato,
1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]tetrahidro-3,5-dimetil-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imina,
50 2-(2-cloro-6-flúorfenil)-4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4,5-dihidro-oxazol,
2-(acetiloxi)-3-dodecil-1,4-naftalindiona,
55 2-cloro-N-[[[4-(1-feniletoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida,
2-cloro-N-[[[4-(2,2-dicloro-1,1-difluóretoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida,
3-metilfenil-propilcarbamato,
60 4-[4-(4-etoxifenil)-4-metilpentil]-1-flúor-2-fenoxi-benceno,
4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5-[[2-(2,6-dimetil-4-fenoxifenoxi)etil]tio]-3(2H)-piridazinona,
65 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridinil)metoxi]-3(2H)-piridazinona
4-cloro-5-[(6-cloro-3-piridinil)metoxi]-2-(3,4-diclorofenil)-3(2H)-piridazinona,

ES 2 287 245 T3

Bacillus thuringiensis cepa EG-2348

[2-benzoil-1-(1,1-dimetil)-hidrazida del ácido benzoico,

5 butanoato de 2,2-dimetil-3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-4-ilo,

[3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]-cianoamida,

10 dihidro-2-(nitrometilen)-2H-1,3-tiazina-3(4H)-carboxaldehído,

etil-[2-[[1,6-dihidro-6-oxo-1-(fenilmetil)-4-pirindazinil]oxi]etil]-carbamato,

N-(3,4,4-trifluor-1-oxo-3-butenil)-glicina,

15 N-(4-clorofenil)-3-[4-(difluormetoxi)fenil]-4,5-dihidro-4-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida,

N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-N'-metil-N''-nitro-guanidina,

20 N-metil-N'-(1-metil-2-propenil)-1,2-hidrazinadicarbotioamida,

N-metil-N'-2-propenil-1,2-hidrazinadicarbotioamida,

O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilfósforoamidotioato.

25 También es posible una mezcla con otros productos activos conocidos, tales como herbicidas o con abonos y reguladores del crecimiento.

Los productos activos, según la invención, pueden presentarse, además, cuando se utilizan como insecticidas, en sus formulaciones usuales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con sinérgicos. Los sinérgicos son los compuestos mediante los cuales se aumenta el efecto de los productos activos, según la invención, sin que el sinérgico agregado tenga que ser activo en sí mismo.

35 El contenido en producto activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones usuales en el comercio puede variar dentro de amplios límites. La concentración de producto activo de las formas de aplicación puede encontrarse entre 0,0000001 hasta 95% en peso de producto activo preferentemente entre 0,0001 y 1% en peso.

La aplicación se lleva a cabo de una manera adaptada a las formas de aplicación.

40 En el empleo contra las plagas de la higiene y de los productos almacenados se caracterizan los productos activos por un efecto residual excelente sobre madera y arcilla así como por la buena estabilidad a los álcalis sobre soportes enclavados.

Tal como ya se ha indicado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferente se tratan plantas y variedades de plantas así como sus partes de origen silvestre o que se obtienen por métodos de cultivo biológico convencionales, tales como cruzamiento o fusión de protoplastos. En otra forma preferente de realización se tratan plantas y variedades de plantas transgénicas, que hayan sido obtenidas según métodos de ingeniería genética en caso dado en combinación con métodos convencionales (organismos genéticamente modificados) y sus partes. La expresión "partes" o bien "partes de plantas" o "componentes de plantas" ha sido anteriormente explicada.

50 De forma especialmente preferente se tratan plantas, según la invención, de las variedades de plantas usuales en el mercado o que se encuentran en utilización. Por variedades de plantas se entienden plantas con nuevas propiedades ("características"), que se han cultivado tanto por medio de cultivo convencional, como por mutagénesis o por técnicas recombinantes de DNA. Éstas pueden ser variedades, biotipos o genotipos.

55 Según los tipos de plantas o bien las variedades de las plantas, de su localización y de las condiciones de crecimiento (terreno, clima, período de vegetación, alimentación) pueden presentarse también por medio del tratamiento, según la invención, efectos sobreaditivos ("sinérgicos"). De este modo son posibles, por ejemplo, menores cantidades de aplicación y/o ampliaciones del espectro de actividad y/o un reforzado del efecto de los productos empleables según la invención, mejor crecimiento de las plantas, mayor tolerancia frente a temperaturas elevadas o bajas, mayor tolerancia contra la sequía o contra el contenido en sal del agua o bien del terreno, mayor rendimiento floral, recolección más fácil, aceleración de la maduración, mayores rendimientos de las cosechas, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mayor capacidad de almacenamiento y/o de transformación de los productos recolectados, que van más allá del efecto esperable propiamente dicho. A las plantas o bien variedades de plantas transgénicas (obtenidas mediante ingeniería genética) a ser tratadas preferentemente según la invención, pertenecen todas las plantas, que han adquirido material genético mediante modificación por ingeniería genética, que proporcionan a estas plantas propiedades valiosas especialmente ventajosas ("características"). Ejemplos de tales propiedades son, un mejor crecimiento de las plantas, mayor tolerancia frente a temperaturas altas o bajas, mayor tolerancia frente

a la sequía o contra el contenido en sal del agua o bien del terreno, mayor rendimiento floral, recolección más fácil, aceleración de la maduración, mayores rendimientos de las cosechas, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mayor capacidad de almacenamiento y/o de transformación de los productos recolectados. Otros ejemplos, especialmente señalables para tales propiedades son la mayor resistencia de las plantas frente a las plagas animales y microbianas, tal como frente a insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus así como una mayor tolerancia de las plantas frente a determinados productos activos herbicidas. Como ejemplos de plantas transgénicas se citarán las plantas de cultivo importantes, tales como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, algodón, colza así como plantaciones de frutales (con los frutos manzana, pera, cítricos y uva), debiéndose señalar especialmente maíz, soja, patata, algodón y colza. Como propiedades (“características”) se señalará especialmente la mayor resistencia de las plantas frente a los insectos por medio de las toxinas generadas en las plantas, especialmente aquellas que se generan en las plantas por el material genético procedente de *Bacillus Thuringiensis* (por ejemplo por medio de los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF así como por sus combinaciones), (denominadas, a continuación, “plantas Bt”). Como propiedades (“características”) deben señalarse, además, especialmente, la mayor resistencia de las plantas frente a los hongos, las bacterias y los virus mediante resistencia adquirida sistémica (SAR), sistemina, fitoalexina, elicitores así como genes de resistencia y proteínas y toxinas expresadas correspondientes. Como propiedades (“características”) deben señalarse, además, especialmente, la mayor tolerancia de las plantas frente a determinados productos activos herbicidas, por ejemplo imidazolinonas, sulfonilureas, Glyphosate o Phosphinotricin (por ejemplo gen “PAT”). Los genes que proporcionan las respectivas propiedades (“características”) deseadas pueden estar presentes también en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de “plantas Bt” pueden citarse variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se comercializan bajo las marcas registradas YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotr® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos de plantas tolerantes de los herbicidas pueden citarse variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja, que se comercializan bajo las marcas registradas Roundup Ready® (tolerancia contra Glyphosate, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia contra Phosphinotricin, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia contra imidazolinonas) y STS® (tolerancia contra sulfonilureas por ejemplo maíz). Como plantas resistentes a los herbicidas (cultivadas convencionalmente con relación a la tolerancia a los herbicidas) pueden citarse también las variedades comercializadas para la denominación Clearfield® (por ejemplo maíz). Evidentemente estas manifestaciones son válidas también para las variedades de plantas desarrolladas en el futuro o bien que se comercialicen o se desarrollen en el futuro con estas propiedades genéticas (“características”).

Las plantas indicadas pueden tratarse de forma especialmente ventajosa, según la invención, con los compuestos de la fórmula general I o bien de las mezclas de los productos activos según la invención. Los sectores preferentes, anteriormente citados, en el caso de los productos activos o bien de las mezclas, son válidos también para el tratamiento de estas plantas. Debe señalarse de manera especial el tratamiento de las plantas con los compuestos o bien con las mezclas indicadas especialmente en el presente texto.

Los productos activos, según la invención, no solamente son activos contra las plagas de las plantas, de la higiene y de los productos almacenados, sino también en el sector de la medicina veterinaria contra parásitos de los animales (ectoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros migratorios, moscas (chupadoras y picadoras), larvas parasitantes de moscas, piojos, liendres del cabello, liendres de las plumas y pulgas. A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los Anoplurida, por ejemplo *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*.

Del orden de los Mallophagida y de los subórdenes *Amblycerina* así como *Ischnocera*, por ejemplo *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*.

Del orden de los Diptera y de los subórdenes Nematocera así como Brachycera, por ejemplo *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*, *Simulium spp.*, *Eusimulium spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Lutzomyia spp.*, *Culicoides spp.*, *Chrysops spp.*, *Hybomitra spp.*, *Atylotus spp.*, *Tabanus spp.*, *Haematopota spp.*, *Philipomyia spp.*, *Braula spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Stomoxys spp.*, *Haematobia spp.*, *Morellia spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Calliphora spp.*, *Lucilia spp.*, *Chrysomya spp.*, *Wohlfahrtia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Oestrus spp.*, *Hypodema spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Hippobosca spp.*, *Lipoptena spp.*, *Melophagus spp.*.

Del orden de los Siphonaptera, por ejemplo *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*.

Del orden de los Heteroptera, por ejemplo *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*.

Del orden de los Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.*.

De las subclase de los Acaria (Acarida) y del orden de los Meta- así como Mesostigmata, por ejemplo *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Boophilus spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemaphysalis*

ES 2 287 245 T3

spp., *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Dermanyssus spp.*, *Raillietia spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Sternostoma spp.*, *Varroa spp.*.

5 Del orden de los Actiniedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletia spp.*, *Myobia spp.*, *Psoresgates spp.*, *Demodex spp.*, *Trombicula spp.*, *Listrophorus spp.*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *Caloglyphus spp.*, *Hypodectes spp.*, *Pterolichus spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*.

10 De manera ejemplificativa muestran una excelente actividad contra los estadios de desarrollo de garrapatas tal como, por ejemplo, *Amblyomma hebraeum*, contra moscas parasitantes tal como, por ejemplo, contra *Lucilia cuprina*, contra piojos, por ejemplo, *Ctenocephalides felis*.

15 Los productos activos según la invención, de la fórmula (I), son adecuados también para la lucha contra los artrópodos, que atacan a los animales útiles en agricultura tales como, por ejemplo, vacas, corderos, cabras, caballos, chanchos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, demás animales domésticos tales como, por ejemplo, perros, gatos, pájaros de salón, peces de acuario así como a los denominados animales de ensayo, tales como, por ejemplo, hámster, conejillos de Indias, ratas y ratones. Mediante la lucha contra estos artrópodos se evitarán casos de fallecimiento y reducciones de la productividad (en leche, carne, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de manera que, mediante el empleo de los productos activos según la invención, es posible un mantenimiento de los
20 animales más económico y más sencillo.

25 La aplicación de los productos activos, según la invención, se lleva a cabo en el sector de la veterinaria de forma conocida mediante administración enteral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, grageas, granulados, pastas, bolis, por medio del procedimiento a través de la comida "feed-through", de supositorios, mediante administración parenteral, tal como, por ejemplo, mediante inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal y similares), implantados, mediante aplicación nasal, mediante aplicación dermal en forma, por ejemplo de inmersión o de baño (Dippen), pulverizado (Spray), regado superficial (Pour-on y Spot-on), de lavado, de empolvado así como con ayuda de cuerpos moldeados que contengan el producto activo tales como collarines, marcas para las orejas, marcas para el rabo, bandas para las extremidades, cabestros, dispositivos de marcado, etc.
30

35 Cuando se emplean para ganado doméstico, aves de corral, animales domésticos etc. pueden emplearse los productos activos de la fórmula (I), según la invención, como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, agentes capaces de extenderse), que contengan los productos activos en cantidades de 1 a 80% en peso, directamente o tras dilución de 100 hasta 10.000 veces o pueden emplearse a modo de baño químico.

Además, se ha encontrado que las mezclas, según la invención, muestran un elevado efecto insecticida contra insectos, que destruyen los materiales industriales.

40 De manera ejemplificativa y preferente - sin embargo sin carácter limitativo - pueden citarse los insectos siguientes:

Escarabajos, tales como

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

Himenópteros, tales como

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

Termitas, tales como

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

60 Tisanuros, tal como *Lepisma saccharina*.

65 Por materiales industriales se entenderán en el contexto presente materiales no-vivos, tales como, preferentemente, materiales sintéticos, pegamentos, colas, papel y cartón, cuero, madera, productos de elaboración de la madera y pinturas.

De una manera muy especialmente preferente, los materiales a ser protegidos contra el ataque de los insectos están constituidos por madera y productos de elaboración de la madera.

ES 2 287 245 T3

Por madera y productos de elaboración de la madera, que pueden ser protegidos por medio de los agentes, según la invención, o de las mezclas que los contengan, deberá entenderse, por ejemplo:

5 madera para la construcción, vigas de madera, traviesas para ferrocarril, piezas para puentes, costillas para barcas, vehículos de madera, cajas, paletas, contenedores, postes telefónicos, revestimientos de madera, ventanas y puertas de madera, contrachapado de madera, placas de contrachapado, trabajos de carpintería o productos de madera, que encuentran aplicación, de una manera muy general, en el hogar o en la industria de la construcción.

10 Los productos activos, según la invención, pueden emplearse como tales, en forma de concentrados o de formulaciones usuales en general tales como polvos, granulados, soluciones, suspensiones, emulsiones o pastas.

15 Las citadas formulaciones puede prepararse en forma en sí conocida, por ejemplo por mezcla de los productos activos, según la invención, con al menos un disolvente o bien diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o agente de fijación, repelente del agua, en caso dado secantes y estabilizantes contra los UV y, en caso dado, colorantes y pigmentos así como otros agentes auxiliares de elaboración.

20 Los agentes o concentrados insecticidas a ser empleados para la protección de la madera y de los materiales de madera, contienen el producto activo, según la invención, en una concentración de 0,0001 hasta 95% en peso, especialmente de 0,001 hasta 60% en peso.

25 Las cantidades de los agentes o bien de los concentrados empleados dependen del tipo y del origen de los insectos y del medio. Las cantidades de aplicación óptimas pueden determinarse respectivamente por medio de series de ensayos previamente a la aplicación. En general, sin embargo, es suficiente con emplear desde 0,0001 hasta 20% en peso, preferentemente de 0,001 hasta 10% en peso del producto activo, referido al material a ser protegido.

30 Como disolvente y/o diluyente sirve un disolvente o una mezcla de disolventes órgano-químicos y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos, oleaginosos o tipo oleaginoso, difícilmente volátiles y/o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos polares y/o agua y, en caso dado un emulsionante y/o humectante.

35 Como disolventes órgano-químicos se emplearán, preferentemente, disolventes oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente situado por encima de 45°C. A modo de tales disolventes difícilmente volátiles, insolubles en agua, oleaginosos o de tipo oleaginoso, se emplearán aceites minerales correspondientes o sus fracciones aromáticas o mezclas de disolventes que contengan aceites minerales, preferentemente bencina para ensayos, petróleo y/o alquilbenceno.

40 Ventajosamente se emplearán aceites minerales con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, bencina para ensayos con un intervalo de ebullición de 170 hasta 220°C, aceite para husillos con un intervalo de ebullición de 250 hasta 350°C, petróleo o bien hidrocarburos aromáticos con un intervalo de ebullición de 160 hasta 280°C, aceite de terpentina y similares.

45 En una forma de realización preferente se emplearán hidrocarburos alifáticos líquidos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 210°C o mezcla de elevado punto de ebullición de hidrocarburos aromáticos y alifáticos con un intervalo de ebullición de 180 hasta 220°C y/o aceite para husillos y/o monocloronaftalina, preferentemente α -monocloronaftalina.

50 Los disolventes orgánicos, difícilmente volátiles, oleaginosos o de tipo oleaginoso, con un índice de evaporación situado por encima de 35 y con un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, pueden substituirse parcialmente por disolventes órgano-químicos ligeros o de volatilidad media, con la condición de que la mezcla de disolventes presente un índice de evaporación situado por encima de 35 y un punto de llama situado por encima de 30°C, preferentemente por encima de 45°C, y que la mezcla insecticida-fungicida sea soluble o emulsionable en esta mezcla de disolventes.

55 Según una forma de realización preferente se substituirá una parte del disolvente o de la mezcla de disolventes órgano-químicos o un disolvente o mezcla de disolventes órgano-químicos alifáticos, polares. Preferentemente se emplearán disolventes órgano-químicos alifáticos que contengan grupos hidroxilo y/o éster y/o éter, tales como, por ejemplo, glicoléter, ésteres o similares.

60 Como aglutinantes órgano-químicos se emplearán en el ámbito de la presente invención las resinas sintéticas y/o los aceites secantes de fraguado, en sí conocidos, diluibles con agua y/o solubles o dispersables o bien emulsionables en los disolventes órgano-químicos empleados, especialmente aglutinantes constituidos por o que contengan resina acrílica, una resina vinílica, por ejemplo acetato de polivinilo, resina de poliéster, resina de policondensación o de poliadición, resina de poliuretano, resina alquídica o bien resina alquídica modificada, resina fenólica, resina hidrocarbonada tal como resina de indeno-cumarona, resina de silicona, aceites secantes vegetales y/o secantes y/o aglutinantes secantes físicos a base de una resina natural y/o sintética.

65 La resina sintética, empleada como aglutinante, puede emplearse en forma de una emulsión, dispersión o solución. Como aglutinantes pueden emplearse también betún o sustancias bituminosas hasta un 10% en peso. De manera com-

ES 2 287 245 T3

plementaria pueden emplearse colorantes, pigmentos, agentes repelentes del agua, correctores del olor e inhibidores o agentes protectores contra la corrosión en sí conocidos, y similares.

5 Es preferente emplear en el medio o en el concentrado, según la invención, como aglutinante órgano-químico al menos una resina alquídica o bien una resina alquídica modificada y/o un aceite vegetal secante. Preferentemente se emplearán, según la invención, resinas alquídicas con un contenido en aceite mayor que el 45% en peso, preferentemente del 50 hasta el 68% en peso.

10 El aglutinante citado puede substituirse parcial o totalmente por un agente (mezcla) de fijación o por un plastificante (mezcla). Estos aditivos deben evitar una volatilización de los productos activos así como una cristalización o bien una precipitación. Preferentemente substituyen a un 0,01 hasta un 30% del aglutinante (referido al 100% del aglutinante empleado).

15 Los plastificantes son de la clase química de los ésteres del ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo, de dioctilo o de bencilbutilo, ésteres del ácido fosfórico, tal como el fosfato de tributilo, ésteres del ácido adípico, tal como el adipato de di-(2-etilhexilo), estearatos tales como estearato de butilo o estearato de amilo, oleatos tal como oleato de butilo, éteres de glicerina o glicoléteres de elevado peso molecular, ésteres de glicerina así como ésteres del ácido p-toluenosulfónico.

20 Los agentes de fijación están basados químicamente en polivinilalquiléteres tal como el polivinilmetiléter o en cetonas tales como benzofenona, etilenbenzofenona.

Como disolvente o bien diluyente entra en consideración especialmente el agua, en caso dado en mezcla con uno o varios de los disolventes o bien diluyentes, emulsionantes y dispersantes órgano-químicos, anteriormente citados.

25 Se consigue una protección especialmente efectiva de la madera mediante los procedimientos de impregnación a escala industrial, por ejemplo procedimientos al vacío, al vacío doble o a presión.

30 Los agentes listos para su aplicación pueden contener en caso dado otros insecticidas y, en caso dado uno o varios fungicidas.

Como componentes adicionales de la mezcla entran en consideración preferentemente los insecticidas y fungicidas citados en la WO 94/29 268. Los compuestos citados en este documento constituyen, expresamente, parte integrante de la presente solicitud.

35 Como componentes de mezcla muy especialmente preferentes entran en consideración insecticidas, tales como Chlorpyrifos, Phoxim, Silafluofin, Alphamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin, Imidacloprid, NI-25, Flufenoxuron, Hexaflumuron, Transfluthrin, Thiacloprid, Methoxyphenoxid y Triflumuron, así como fungicidas tales como Epoxiconazole, Hexaconazole, Azaconazole, Propiconazole, Tebuconazole, Cyproconazole, Metconazole, Imazalil, Dichlorfluanid, Tolyfluanid, 3-yodo-2-propinil-butilcarbamato, N-octil-isotiazolin-3-ona y 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona.

45 Al mismo tiempo pueden emplearse los productos activos, según la invención, para la protección contra la proliferación de organismos sobre objetos, especialmente sobre los cuerpos de buques, tamices, redes, construcciones, instalaciones portuarias e instalaciones de señalización, que entran en contacto con agua de mar o con agua salobre.

50 La proliferación de organismos debida a *Oligochaeten sesiles*, tales como tubicideos calcáreos así como debido a los bivalvos y especies del grupo de los lepadomorfos (bellotas de mar), tal como diversos tipos de Lepas y Scalpellum o debido a tipos del grupo de los balanomorfos (percebes), tales como especies de Balanus, o Pollicipes, aumentan la resistencia al rozamiento de los barcos y conduce, como consecuencia de un mayor consumo de energía y, además, debido a las frecuentes estancias en dique seco, a un claro aumento de los costes de explotación.

55 Además de la proliferación de organismos debida a las algas, por ejemplo Ectocarpus sp. y Ceramium sp., tiene un significado especial en particular la proliferación de organismos debida a grupos sesiles de entomostráceos, que se agrupan bajo el nombre de Cirripedia (crustáceos cirrípedos).

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que los productos activos, según la invención, presentan un efecto antiincrustante (antiproliferación de organismos) excelente.

60 Mediante el empleo de los productos activos, según la invención, puede desistirse al empleo de metales pesados tales como por ejemplo en los sulfuros de bis(trialquilestaño), laurato de tri-n-butilestaño, cloruro de tri-n-butilestaño, óxido cuproso (I), cloruro de trietilestaño, tri-n-butil-(2-fenil-4-clorofenoxi)-estaño, óxido de tributilestaño, disulfuro de molibdeno, óxido de antimonio, butiltitanato polímero, cloruro de fenil-(bispiridin)-bismuto, fluoruro de tri-n-butilestaño, etilenbistiocarbamato de manganeso, dimetilditiocarbamato de cinc, etilenbistiocarbamato de cinc, sales de cinc y de cobre del 2-piridintiol-1-óxido, etilenbistiocarbamato de bisdimetilditiocarbamoilcinc, etilen-bisditiocarbamato cuproso (I), tiocianato de cobre, naftenato de cobre y halogenuros de tributilestaño o puede reducirse decisivamente la concentración de estos compuestos.

ES 2 287 245 T3

Las pinturas antiincrustantes listas para su aplicación contienen, en caso dado, además, otros productos activos, preferentemente alguicidas, fungicidas, herbicidas, molusquicidas o bien con otros productos activos antiincrustantes.

5 Como componentes de la combinación para los agentes antiincrustantes, según la invención, son adecuados, preferentemente:

Alguicidas tales como

10 2-terc.-butilamino-4-ciclopropilamino-6-metiltio-1,3,5-triazina, Dichlorophen, Diuron, Endothal, Fentinacetat, Isoproturon, Methabenzthiazuron, Oxyfluorfen, Quinoclamine y Terbutryn;

Fungicidas tales como

15 S,S-dióxido de la ciclohexilamida del ácido benzo[b]-tiofencarboxílico, Dichlofluanid, Fluorfolpet, 3-yodo-2-propinil-butilcarbamat, Tolyfluanid y azoles tales como Azaconazole, Cyproconazole, Epoxyconazole, Hexaconazole, Metconazole, Propiconazole y Tebuconazole;

20 Molusquicidas tales como

Fentinacetat, Metaldehyd, Methiocarb, Niclosamid, Thiodicarb y Trimethacarb; o agentes antiincrustantes tradicionales tales como 4,5-dicloro-2-octil-4-isotiazolin-3-ona, diyodometilparatrisulfona, 2-(N,N-dimetiltiocarbamoilitio)-5-nitrotiazilo, sales de potasio, de cobre, de sodio y de cinc del 2-piridintiol-1-óxido, piridin-trifenilborano, tetrabutildiestannoxano, 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina, 2,4,5,6-tetraclorisoftalonitrilo, disulfuro de tetrametiltiouram y 2,4,6-triclorofenilmaleinimida.

Los agentes antiincrustantes empleados contienen los productos activos, según la invención, en una concentración de 0,001 hasta 50% en peso, especialmente de 0,01 hasta 20% en peso.

30 Los agentes antiincrustantes, según la invención, contienen, además, usualmente los componentes frecuentes, pero sin limitarse a los mismos, tales como por ejemplo los que se han descrito en Ungerer, Chem. Ind. 1985, 37, 730-732 y Williams, Antifouling Marine Coatings, Noyes, Park Ridge, 1973.

35 Las pinturas antiincrustantes contienen, además de los productos activos alguicidas, fungicidas, molusquicidas e insecticidas según la invención, especialmente aglutinantes.

Ejemplos de aglutinantes reconocidos son cloruro de polivinilo en un sistema disolvente, caucho clorado en un sistema disolvente, resinas acrílicas en un sistema disolvente especialmente en un sistema acuoso, sistemas de copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo en forma de dispersiones acuosas o en forma de sistemas en disolventes orgánicos, cauchos de butadieno/estireno/acrilonitrilo, aceites desecantes tales como aceite de linaza, ésteres resínicos o ésteres resínicos modificados en combinación con alquitranes o betunes, asfalto así como epoxi-compuestos, pequeñas cantidades de clorocaucho, polipropileno clorado y resinas vinílicas.

45 En caso dado las pinturas contienen también pigmentos inorgánicos, pigmentos orgánicos o colorantes, que preferentemente sean insolubles en el agua marina. Además, las pinturas pueden contener materiales tales como colofonio para posibilitar una liberación controlada de los productos activos. Las pinturas pueden contener, además, plastificantes, agentes modificantes que influyan sobre las propiedades reológicas así como otros componentes tradicionales. También en sistemas antiincrustantes de auto-pulido puede incorporarse los compuestos, según la invención, o las mezclas anteriormente citadas.

Los productos activos son adecuados para combatir las plagas animales, especialmente los insectos, arácnidos y ácaros, que se presentan en los recintos cerrados, tales como, por ejemplo, viviendas, instalaciones fabriles, oficinas, cabinas de vehículos automóviles y similares. Éstas pueden emplearse para combatir estas plagas en productos insecticidas para el hogar. Éstas son activas contra tipos sensibles y resistentes así como contra todos los estadios de desarrollo. A estas plagas pertenecen:

Del orden de los Scorpionidea, por ejemplo, *Buthus occitanus*.

60 Del orden de los Acarina, por ejemplo, *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Bryobia ssp.*, *Dermanysus gallinae*, *Glyciphagus domesticus*, *Ornithodoros moubat*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Trombicula alfreddugesi*, *Neutrombicula autumnalis*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides forinae*.

Del orden de los Araneae, por ejemplo *Aviculariidae*, *Araneidae*.

65 Del orden de los Opiliones, por ejemplo *Pseudoscorpiones chelifer*, *Pseudoscorpiones cheiridium*, *Opiliones phalangium*.

ES 2 287 245 T3

Del orden de los Isopoda, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

Del orden de los Diplopoda, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*, *Polydesmus spp.*.

5 Del orden de los Chilopoda, por ejemplo, *Geophilus spp.*.

Del orden de los Zygentoma, por ejemplo, *Ctenolepisma spp.*, *Lepisma sacharina*, *Lepismodes inquilinus*.

10 Del orden de los Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Blatella germanica*, *Blatella asahinai*, *Leucophaea maderae*, *Panchlora spp.*, *Parcoblatta spp.*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Supella longipalpa*.

Del orden de los Saltatoria, por ejemplo, *Acheta domesticus*.

15 Del orden de los Dermaptera, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

Del orden de los Isoptera, por ejemplo, *Kaloterms spp.*, *Reticuliterms spp.*

20 Del orden de los Psocoptera, por ejemplo, *Lepinatus spp.*, *Liposcelis spp.*

Del orden de los Coleptera, por ejemplo, *Anthrenus spp.*, *Attagenus spp.*, *Dermestes spp.*, *Latheticus oryzae*, *Necrobium spp.*, *Ptinus spp.*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*.

25 Del orden de los Diptera, por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles spp.*, *Calliphora erythrocephala*, *Chysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Drosophila spp.*, *Fannia canicularis*, *Musca domestica*, *Phlebotomus spp.*, *Sarcophaga carnaria*, *Simulium spp.*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*.

30 Del orden de los Lepidoptera, por ejemplo, *Achoria grisella*, *Galleria mellonella*, *Plodia interpunctella*, *Tinea cloacella*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*.

Del orden de los Siphonaptera, por ejemplo, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

35 Del orden de los Hymenoptera, por ejemplo, *Camponotus herculeanus*, *Lasius fuliginosus*, *Lasius niger*, *Lasius umbratus*, *Monomorium pharaonis*, *Paravespula spp.*, *Tetramorium caespitum*.

40 Del orden de los Anoplura, por ejemplo *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*.

Del orden de los Heteroptera, por ejemplo, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Rhodinus prolixus*, *Triatoma infestans*.

45 La aplicación en el sector de los insecticidas domésticos se lleva a cabo individualmente o en combinación con otros productos activos adecuados tales como ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, reguladores del crecimiento o productos activos de otras clases de insecticidas conocidos.

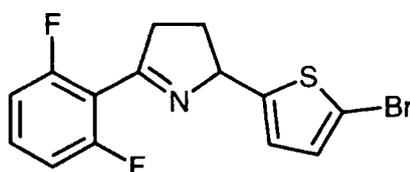
50 La aplicación se lleva a cabo en aerosoles, agentes para pulverización sin presión, por ejemplo esprays por bombeo y por pulverizado, dispositivos automáticos de nebulizado, nebulizadores, generadores de espuma, geles, productos para evaporadores con plaquetas para los evaporadores de celulosa o de material sintético, evaporadores de líquidos, evaporadores de gel y de membrana, evaporadores accionados mediante ventilador, sistemas evaporadores sin consumo de energía o bien pasivos, papeles contra las polillas, bolsitas contra las polillas y geles contra las polillas, en forma de granulados o de polvo, en cebos esparcibles o en estaciones para cebos.

55 La obtención y el empleo de los productos, según la invención, se desprenden de los ejemplos siguientes.

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

60



65

ES 2 287 245 T3

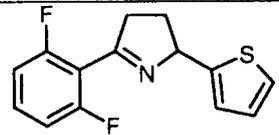
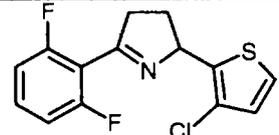
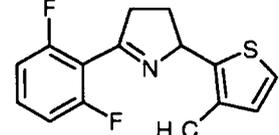
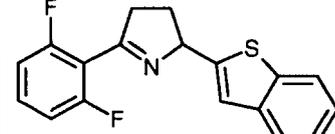
Se dispone ácido trifluoroacético (5 ml) a 5°C. Se añade, gota a gota, una solución constituida por terc.-butil-1-(5-bromo-2-tienil)-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxobutilcarbamato (II-1) (1,50 g, 3,1 mmoles) en diclorometano (10 ml). La carga se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se agita durante otras 3 horas a esta temperatura. La fase líquida se concentra por evaporación bajo presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lava con lejía de hidróxido de sodio 1N (50 ml) se filtra y se concentra por evaporación.

Se obtienen 0,85 g (75% de la teoría) de 2-(5-bromo-2-tienil)-5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol.

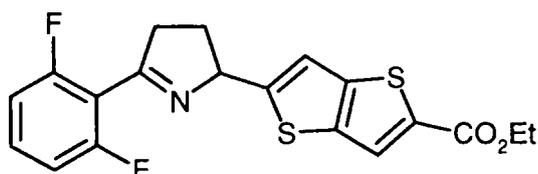
HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,45 (al 93%).

NMR (CDCl₃): δ = 2,05 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,08 (2H, m), 5,50 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,97 (2H, m), 7,35 (1H, m) ppm.

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes:

Nr.	Compuesto	Log P (pH 2,3)	¹ H-NMR (δ en ppm)
2		1,95	(CDCl ₃) 1,90 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,01 (2H, m), 5,51 (1H, m), 7,02 (2H, d), 7,22 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (1H, m)
3		3,34	(CD ₃ CN) 1,87 (1H, m), 2,69 (1H, m), 3,08 (2H, m), 5,57 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,08 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,48 (1H, m)
4		2,34	
5		3,11	(CDCl ₃) 2,00 (1H, m), 2,63 (1H, m), 3,07 (2H, m), 5,70 (1H, m), 6,94 (2H, m), 7,19-7,37 (4H, m), 7,76 (1H, d), 7,83 (1H, d)

Ejemplo 6



Se disuelven 1,1 g (2,16 mmoles) de etil-5-[1-[(terc.-butoxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxobutyl]tieno [3,2-b]tiofeno-2-carboxilato (II-6) en 5 ml de diclorometano y se añaden, gota a gota, a 0°C, en 15 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante otros 30 minutos a 0°C y, a continuación, se vierte sobre 100 ml de agua. Se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan 2 veces con agua, 1 vez con solución concentrada

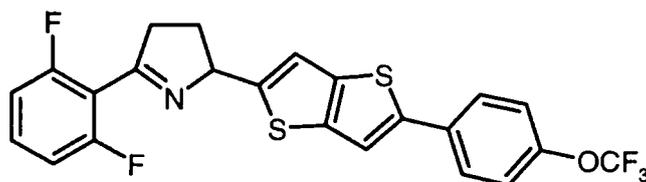
ES 2 287 245 T3

de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. A continuación se filtra a través de 3 g de cartucho de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (2:1) y el disolvente se elimina bajo presión reducida. La fase coloreada de anaranjado se recrystaliza aproximadamente en 20 ml de metil-terc.-butilcetona.

5 Se obtienen 0,26 g (38% de la teoría) de etil-5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxilato en forma de cristales ligeramente amarillos.

Punto de fusión: 107°C.

10 Ejemplo 7



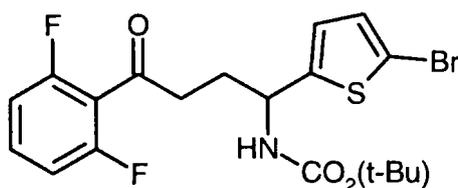
15 Se disuelven 350 ml (0,58 mmoles) de terc.-butil-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxo-1-[5-[4-(trifluórmetoxy)-fenil]tieno[3,2-b]tien-2-il]butilcarbamato (II-7) en 5 ml de diclorometano y se añade, gota a gota, a 0°C en una solución constituida por 15 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de la reacción se continúa agitando durante 5 minutos y, a continuación, se introduce bajo agitación en 100 ml de agua helada. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano y se reúne las fases orgánicas. La fase orgánica se lava de nuevo una vez con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica, a continuación, dos veces mediante cromatografía con cartuchos (1. gradientes de ciclohexano/acetato de etilo - 2. gradientes de dicloro-metano/ciclohexano).

25 Se obtienen 0,077 g (28% de la teoría) de 5-(2,6-difluórfenil)-2-[5-[4-trifluórmetoxy]fenil]tieno[3,2-b]tien-2-il]-3,4-dihidro-2H-pirrol en forma de un producto sólido amarillo.

35 Punto de fusión: 135°C.

Productos de partida de la fórmula (II)

40 Ejemplo (II-1)



45 Se dispone, bajo atmósfera de argón, 1,3-difluórbenceno (18,20 g, 0,16 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) a -65°C. Se añade, gota a gota, n-butil-litio (100 ml, 1,6 M en hexano, 0,16 moles) y se agita la mezcla de la reacción a -65°C durante otros 30 minutos. Se añade, gota a gota, una solución constituida por terc.-butil-2-(5-bromo-2-tienil)-5-oxo-1-pirrolidinacarboxilato (IX-1) (41,50 g, 0,12 moles) en tetrahidrofurano (250 ml), después de lo cual se deja que la mezcla de la reacción retorne hasta la temperatura ambiente en el transcurso de 16 horas. La mezcla de la reacción se introduce bajo agitación en agua (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación.

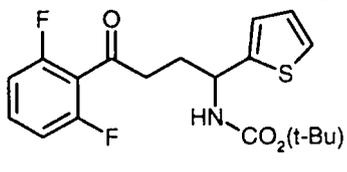
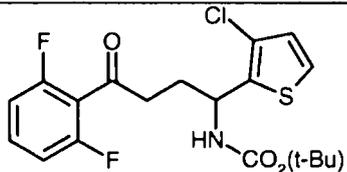
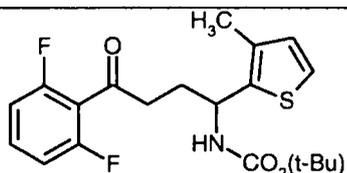
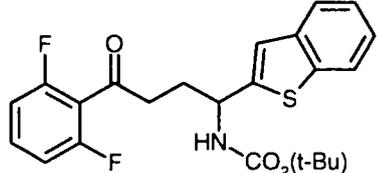
60 Se obtienen 45,80 g (76% de la teoría) de terc.-butil-1-(5-bromo-2-tienil)-4-(2,6-difluórfenil)-4-oxobutilcarbamato.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,29 (al 95%)

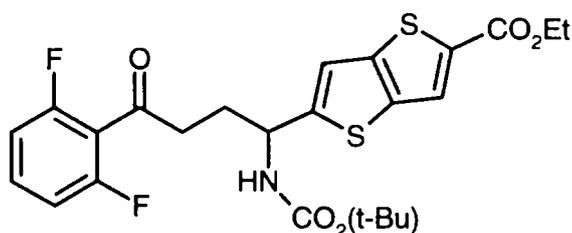
65 NMR (CDCl₃): δ = 1,42 (9H, s), 2,26 (2H, m), 2,99 (2H, m), 4,84 (2H, br), 6,72 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,96 (2H, m), 7,39 (1H, m) ppm.

ES 2 287 245 T3

De manera análoga a la del ejemplo (II-1) se obtienen los compuestos siguientes:

Nr.	Compuesto	Log P (pH 2,3)	¹ H-NMR (δ en ppm)
II-2		4,48	(CDCl ₃) 1,42 (9H, s), 2,31 (2H, m), 2,99 (2H, m), 4,86 (1H, br), 4,98 (1H, br), 6,80-6,95 (3H, m), 7,15-7,25 (3H, m)
II-3		4,28	(CD ₃ CN) 1,36 (9H, s), 2,15 (2H, m), 2,96 (2H, m), 4,95 (1H, m), 5,85 (1H, br), 6,90 (1H, d), 7,08 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,51 (1H, m)
II-4		4,27	
II-5		4,20	(CDCl ₃) 1,41 (9H, s), 2,42 (2H, m), 3,07 (2H, m), 4,80 (1H, br), 5,15 (1H, br), 6,94 (2H, m), 7,39 (4H, m), 7,89 (2H, m)

Ejemplo (II-6)



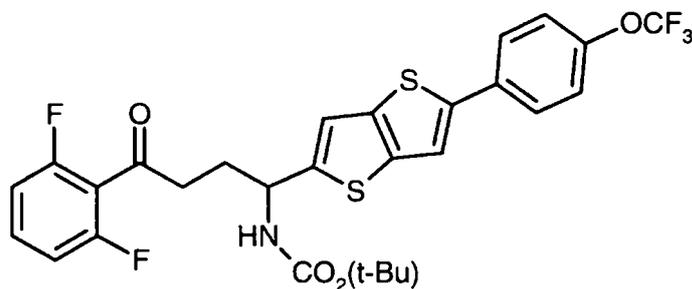
Se disuelven 0,35 g (3,06 mmoles/1,1 equivalentes) de 1,3-difluorobenceno bajo argón en 20 ml de tetrahydrofurano. Se añaden a -65°C, gota a gota 1,2 ml de solución de butil-litio (al 23% en hexano). La mezcla de la reacción se agita durante 10 minutos a -30°C. A continuación se añade, gota a gota, una solución constituida por 1,10 g (2,78 mmoles) de terc.-butil-2[5-(etoxicarbonil)-tieno[3,2-b]tien-2-il]-5-oxo-1-pirrolidinacarboxilato (IX-6) en 20 ml de tetrahydrofurano y se agita durante otros 30 minutos a -20°C. La carga se calienta hasta la temperatura ambiente, al cabo de 30 minutos se introduce bajo agitación en 120 ml de agua fría y se extrae con metil-terc.-butilcetona. La fase orgánica se lava una vez con agua y con solución concentrada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El producto en bruto se filtra a través de un cartucho de gel de sílice de 3 g (eluyente diclorometano).

Se obtienen 1,15 g (81% de la teoría) de 5-[1-[(terc.-butoxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluorfenil)-4-oxobutil]tieno [3,2-b]tieno-2-carboxilato de etilo en forma de gel pardo.

Punto de fusión: 104°C.

ES 2 287 245 T3

Ejemplo (II-7)



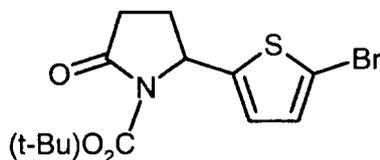
Se disuelven 184 mg (1,62 mmoles/1,1 equivalentes) de 1,3-difluorobenceno, bajo argón, en 20 ml de tetrahidrofurano y se añaden a -65°C , gota a gota, 0,7 ml de solución de butil-litio (al 23% en hexano). La carga se agita durante 10 minutos a -30°C . A continuación se añade, gota a gota, una solución constituida por 710 mg (1,47 mmoles) de terc.-butil-2-oxo-5-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-tieno[3,2-b]tien-2-il]-1-pirrolidinacarboxilato (IX-7) en 5 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 30 minutos a -20°C . La carga se calienta hasta la temperatura ambiente y al cabo de 30 minutos bajo argón se diluye con 60 ml de agua y se extrae con metil-terc.-butilcetona. La fase orgánica se lava respectivamente una vez con agua y con solución concentrada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El producto en bruto se filtra a través de un cartucho de gel de sílice de 3 g con diclorometano a modo de eluyente.

Se obtienen 0,24 g (28% de la teoría) de terc.-butil-4-(2,6-difluorfenil)-4-oxo-1-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-b]tien-2-il]butilcarbamato en forma de producto sólido amarillo.

Punto de fusión: $128-130^{\circ}\text{C}$.

Productos de partida de la fórmula (IX)

Ejemplo (IX-1)



Se dispone 5-(5-bromo-2-tienil)-2-pirrolidinona (XI-1) (3,26 g, al 94% aproximadamente igual 0,012 moles) en diclorometano (65 ml) a 0°C . Sucesivamente se añaden dicarbonato de di-terc.-butilo (3,00 g, 0,014 moles) y 4-dimetilaminopiridina (92 mg, 0,75 mmoles). La carga se continúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se añade de nuevo dicarbonato de di-terc.-butilo (0,65 g, 3,0 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmoles). La carga se continúa agitando durante 4 horas. La solución orgánica se lava, sucesivamente, con ácido clorhídrico 1N, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con solución de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación.

Se obtienen 4,10 g (95% de la teoría) de terc.-butil-2-(5-bromo-2-tienil)-5-oxo-1-pirrolidinacarboxilato.

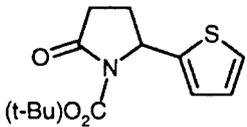
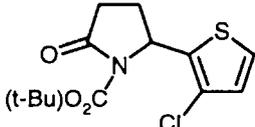
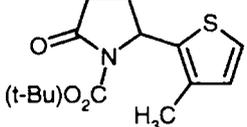
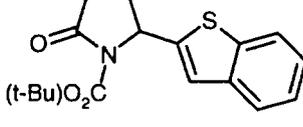
HPLC: $\text{Log P (pH 2,3)} = 3,03$ (al 96%)

Punto de fusión: 93°C

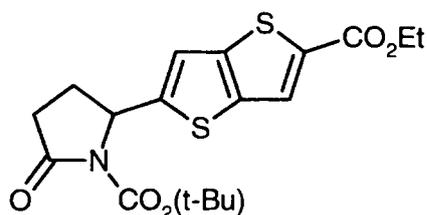
NMR (CDCl_3): $\delta = 1,43$ (9H, s), 2,03-2,09 (1H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 2,75 (1H, m), 5,37 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,92 (1H, d) ppm.

ES 2 287 245 T3

De manera análoga a la del ejemplo (IX-1) se obtienen los compuestos siguientes:

Nr.	Compuesto	Pf. (°C)	Log P (pH 2,3)	¹ H-NMR (δ en ppm)
IX-2			2,39 (pH 2,3)	(CDCl ₃) 1,39 (9H, s), 2,05-2,12 (1H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,77 (1H, m) 5,47 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,23 (1H, m)
IX-3			2,77 (pH 7,5)	(CDCl ₃) 1,36 (9H, s), 2,00 (1H, m), 2,47-2,60 (2H, m), 2,70-2,80 (1H, m) 5,55 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,21 (1H, d)
IX-4			2,65 (pH 2,3)	(CDCl ₃) 1,36 (9H, s), 1,98 (1H, m), 2,48-2,59 (2H, m), 2,77 (1H, m) 5,55 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,21 (1H, d)
IX-5		171°C	3,03 (pH 2,3)	(CD ₃ CN) 1,20 (9H, s), 1,93 (1H, m), 2,45-2,63 (3H, m), 5,60 (1H, m), 7,30 (1H, s) 7,42 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,95 (1H, d)

Ejemplo (IX-6)



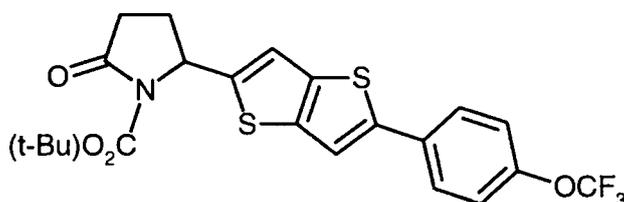
Se disuelven 2,00 g (6,77 mmoles) de 5-(5-oxo-2-pirrolidinil)tieno[3,2-b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (XI-6) bajo argón en 40 ml de diclorometano y se añaden, a 0°C, sucesivamente 3,00 g (13,7 mmoles/2 equivalentes) de dicarbonato de di-terc.-butilo, 0,84 g (6,9 mmoles/1,02 equivalentes) de 4-dimetilaminopiridina y 9,0 ml de trietilamina. Se continúa agitando durante 60 minutos a 0°C. La carga se diluye con 60 ml de diclorometano, se lava una vez con, respectivamente, 100 ml de ácido clorhídrico acuoso (0,25 N), una vez con agua, una vez con solución concentrada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. A continuación se agita el producto en bruto en 10 ml de metil-terc.-butilcetona aproximadamente a 40°C, se separa mediante filtración por succión y se seca.

Se obtienen 2,3 g (86% de la teoría) de terc.-butil-2-[5-(etoxicarbonil)tieno[3,2-b]tien-2-il]-5-oxo-1-pirrolidin-carboxilato en forma de producto sólido pardo claro.

Punto de fusión: 178°C.

ES 2 287 245 T3

Ejemplo (IX-7)



15 Se disuelven 6,6 g (8,94 mmoles, al 52%) de 5-{{5-[4-(trifluorometoxi) fenil]tieno[3,2-b]tien-2-il}-2-pirrolidinona (XI-7) bajo argón, en 120 ml de diclorometano y se añaden, a 0°C, sucesivamente 7,5 g (34,2 mmoles/2 equivalentes) de dicarbonato de di-terc.-butilo, 2,2 g (17,5 mmoles/1,02 equivalentes) de 4-dimetilaminopiridina y 23 ml de trietilamina. Se continuó agitando durante 2 horas a 0°C. La carga se diluye con 60 ml de diclorometano, se lava dos veces con, respectivamente 50 ml de ácido clorhídrico acuoso (0,25 N), una vez con agua, una vez con solución concentrada de cloruro de sodio y, a continuación, se seca sobre sulfato de sodio. La solución, obtenida de este modo, se filtra a

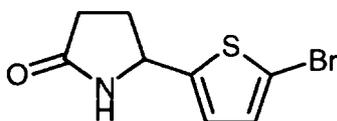
20

Se obtiene 4,1 g (95% de la teoría) de terc.-butil-2-oxo-5-{{5-[4-trifluorometoxi]fenil}-tieno[3,2-b]tien-2-il}-1-pirrolidinacarboxilato en forma de un producto sólido gris.

25 Punto de fusión: 164°C.

Productos de partida de la fórmula (XI)

30 Ejemplo (XI-1)



40 Se dispone una mezcla constituida por ácido acético glacial (15 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y se refrigera a 0°C. Sucesivamente se añaden 5-etoxi-pirrolidin-2-ona (3,04 g, al 85% aproximadamente igual a 0,02 moles) y 2-bromotiofeno (13,12 g, 0,08 moles). Se deja que la mezcla de la reacción se caliente lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita, a continuación, durante otras 60 horas a esta temperatura. La carga se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución de sal común. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación.

45

Se obtienen 3,94 g (75% de la teoría) de 5-(5-bromo-2-tienil)-2-pirrolidinona.

50 HPLC: Log P (pH 2,3) = 1,62 (al 94%)

Punto de fusión: 104°C

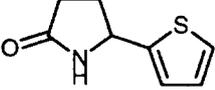
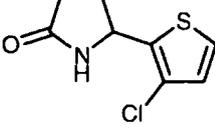
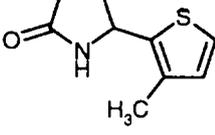
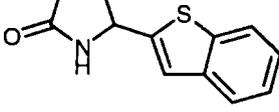
55 NMR (CDCl₃): δ = 2,10 (1H, m), 2,34-2,66 (3H, m), 4,94 (1H, m), 6,01 (1H, br), 6,75 (1H, d), 6,91 (1H, d) ppm.

60

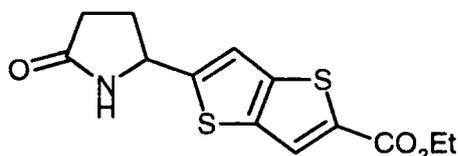
65

ES 2 287 245 T3

De manera análoga a la del ejemplo (IX-1) se obtienen los compuestos siguientes:

Nr.	Compuesto	Pf. (°C)	Log P (pH 2,3)	¹ H-NMR (δ en ppm)
XI-2		111	1,03	(CDCl ₃) 2,14 (1H, m), 2,36-2,63 (3H, m), 5,04 (1H, m), 6,15 (1H, br), 6,98 (2H, m), 7,26 (1H, m)
XI-3		122	1,41	(CDCl ₃) 2,14 (1H, m), 2,38-2,73 (3H, m), 5,16 (1H, m), 6,00 (1H, br), 6,91 (1H, d), 7,25 (1H, d)
XI-4		104	1,33	(CDCl ₃) 2,12 (1H, m), 2,44-2,60 (3H, m), 5,10 (1H, m), 6,15 (1H, br), 6,81 (1H, d), 7,25 (1H, d)
XI-5		115	1,73	(CD ₃ CN) 2,03 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,66 (1H, m), 5,14 (1H, m), 6,45 (1H, br), 7,42 (3H, m), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d)

Ejemplo (XI-6)



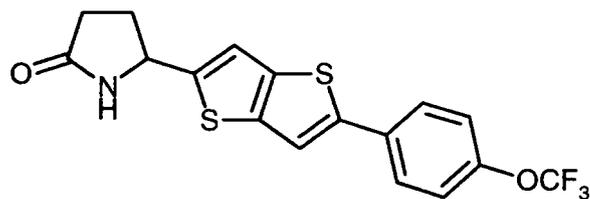
Se disponen 1,2 g (9,42 mmoles) de 5-etoxi-2-pirrolidinona en 15 ml de ácido acético glacial y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añade, a una temperatura menor que 10°C, 1,0 g (4,71 mmoles) de etil-tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilato y se agita durante otras 40 horas a temperatura ambiente. La carga se introduce bajo agitación en 150 ml de agua fría y se extrae tres veces con 25 ml cada vez, de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas, se lavan dos veces con agua y una vez con solución concentrada de cloruro de sodio, se secan y se concentran por evaporación. El producto en bruto amarillo se agita en 20 ml aproximadamente de metil-terc.-butilcetona. El residuo se separa mediante filtración por succión y se seca.

Se obtiene 1,0 g (72% de la teoría) de 5-(5-oxo-2-pirrolidinil)tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de cristales de color crema.

Punto de fusión: 140°C.

Ejemplo (XI-7)

5



10

15 Se disponen 5,3 g (40,6 mmoles) de 5-etoxi-2-pirrolidinona en 80 ml de ácido acético glacial y 27 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden, a una temperatura menor que 10°C, 6,1 g (20,3 mmoles) de 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-b]tiofeno (XIII-1) y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La carga se introduce bajo agitación en 300 ml de agua fría y se extrae tres veces con 60 ml, cada vez, de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan dos veces con agua y una vez con solución concentrada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. A continuación se agita el producto en bruto en 60 ml de metil-terc.-butilcetona aproximadamente a 40°C, se refrigera, se separa mediante filtración por succión y se seca.

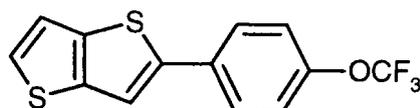
20 Se obtienen 6,8 g (87% de la teoría) de 5-{5-[4-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-b]tien-2-il}-2-pirrolidinona de forma de producto sólido gris claro.

Punto de fusión: 220°C (descomposición).

25 *Productos de partida de la fórmula (XIII)*

Ejemplo (XIII-1)

30



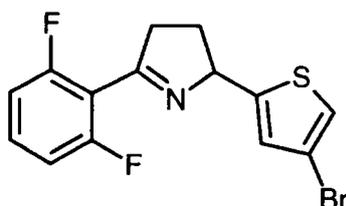
35 Se disuelven 29,0 g (25,5 mmoles) de 2-bromotieno[3,2-b]tiofeno bajo argón en 150 ml de tetrahidrofurano, a temperatura ambiente se añaden 10,0 g (48,5 mmoles) de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico y 0,8 g (0,7 mmoles) de tetraquis-(trifenilfosfan)-paladio(0) y se calienta a reflujo durante 1 hora. A continuación se dosifican, adicionalmente, otros 2,0 g del ácido 4-trifluorometoxifenilborónico y 0,2 g de tetraquis-(trifenilfosfan)-paladio(0) y se agita durante otras 16 horas a reflujo. A continuación se añaden, gota a gota, a esta temperatura, en total 100 ml de una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluye con 400 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml, cada vez, de metil-terc.-butilcetona. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan respectivamente una vez con agua y con solución concentrada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El producto en bruto se dispone sobre aproximadamente 25 g de gel de sílice y se purifica mediante cromatografía flash con n-hexano a modo de eluyente.

45 Se obtienen 6,2 g (81% de la teoría) de 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]tieno[3,2-b]tiofeno en forma de un producto sólido blanco.

Punto de fusión: 162°C.

50 Ejemplo 8

55



60

65 Se dispone 4-azido-4-(4-bromo-2-tienil)-1-(2,6-difluorfenil)-1-butanona (III) (1,63 g, al 42%, aproximadamente igual a 1,79 mmoles) en n-pentano (100 ml). Se añade, en porciones, a temperatura ambiente, trifenilfosfina (0,65 g, 2,50 mmoles). La carga se continúa agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras adición de Florisil (5 g) se concentra la carga por evaporación a sequedad. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 7:3).

Se obtienen 0,15 g (37% de la teoría) de 2-(4-bromo-2-tienil)-5-(2,6-difluorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol.

ES 2 287 245 T3

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,41 (al 100%)

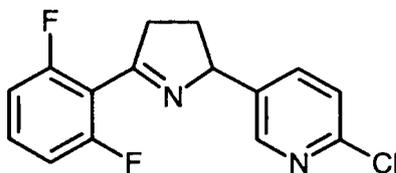
NMR (CD₃CN): δ = 1,95 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 5,47 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,07 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,44-7,47 (1H, m) ppm.

5

Del mismo modo se aisló otra carga (0,15 g al 78%).

Ejemplo 9

10



15

Se dispone 4-azido-4-(6-cloro-3-piridinil)-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona (III-2) (1,20 g, al 54,4%, 1,94 mmoles) en n-hexano (100 ml). A temperatura ambiente se añade, en porciones, trifenilfosfina (0,94 g, 3,56 mmoles). La carga se continúa agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras adición de Florisil (7 g) se concentra por evaporación la mezcla de reacción a sequedad. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 \rightarrow 7:3).

20

Se obtienen 0,47 g (83% de la teoría) de 2-(6-cloro-3-piridinil)-5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol.

25

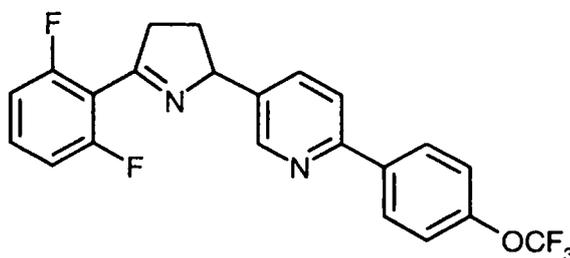
HPLC: Log P (pH 2,3) = 1,93 (al 100%)

NMR (CD₃CN): δ = 1,77-1,84 (1H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 5,32 (1H, m), 7,07 (2H, m), 7,38 (1H, d), 7,47 (1H, m), 7,69 (1H, dd), 8,37 (1H, d) ppm.

30

Ejemplo 10

35



40

Se dispone 4-azido-1-(2,6-difluórfenil)-4-{6-[4-(trifluórmetoxi)fenil]-3-piridinil}-1-butanona (III-3) (0,80 g, 1,73 mmoles) en n-hexano (100 ml). Se añade trifenilfosfina (0,45 g, 1,73 mmoles). La carga se continúa agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de Florisil (5 g) se concentra la mezcla de la reacción por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 9:1 \rightarrow 4:1).

45

Se obtienen 0,42 g (50% de la teoría) de 5-[5-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-[4-(trifluórmetoxi)fenil]piridina.

50

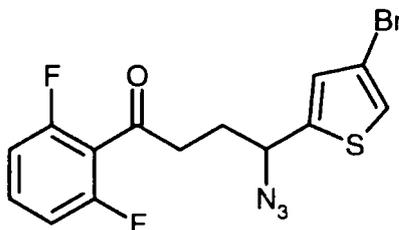
HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,50 (al 86%).

55

Productos de partida de la fórmula (III)

Ejemplo (III-1)

60



65

ES 2 287 245 T3

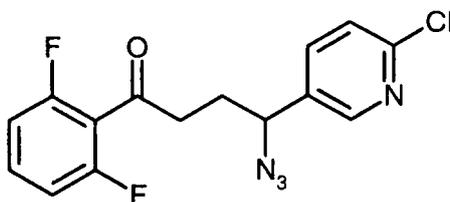
Se dispone 4-(4-bromo-2-tienil)-4-cloro-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona (XV-1) (0,95 g, al 84,65%, aproximadamente igual a 2,1 mmoles) en acetona (4 ml). Sucesivamente se añade una solución de azida de sodio (0,25 g, 3,75 mmoles) en agua (10 ml) y cloruro de metil-tri-n-octilamonio (0,30 g, 0,74 mmoles). La carga se continúa agitando durante 16 horas a 50°C. La mezcla de la reacción se combina con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar, a continuación, sin purificación.

Se obtienen 1,63 g (85% de la teoría) de 4-azido-4-(4-bromo-2-tienil)-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,00 (al 42%)

$\tilde{\nu}$ Azida: 2090 cm^{-1} .

Ejemplo (III-21)



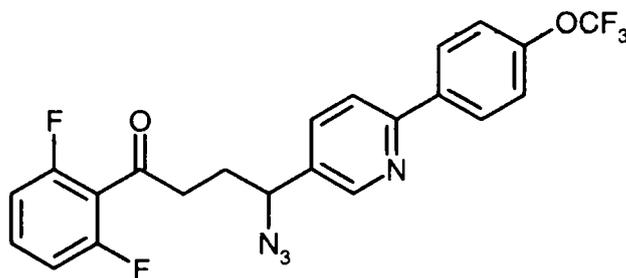
Se dispone 4-(6-cloro-3-piridinil)-4-cloro-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona (XV-2) (1,30 g, al 57,6%, 2,27 mmoles) en acetona (7,5 ml). Sucesivamente se añade una solución de azida de sodio (0,38 g, 5,90 mmoles) en agua (15 ml) y cloruro de metil-tri-n-octilamonio (0,30 g, 0,74 mmoles). La carga se continúa agitando durante otras 16 horas a 50°C. La mezcla de la reacción se combina con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar, a continuación, sin purificación.

Se obtienen 1,20 g (85% de la teoría) de 4-azido-4-(6-cloro-3-piridinil)-1-(2,6-difluórfenil)-1-butanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,33 (al 54%)

$\tilde{\nu}$ Azida: 2080 cm^{-1} .

Ejemplo (III-3)



Se dispone 4-cloro-1-(2,6-difluórfenil)-4-{6-[4-(trifluórmoxi)-fenil]-3-piridinil}-1-butanona (XV-3) (0,81 g, 1,78 mmoles) en acetona (5 ml). Sucesivamente se añade una solución de azida de sodio (0,17 g, 2,67 mmoles) en agua (10 ml) y cloruro de metil-tri-n-octilamonio. La carga se continúa agitando durante 16 horas a 50°C. La mezcla de la reacción se combina con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación.

Se obtienen 0,80 g (61% de la teoría) de 4-azido-1-(2,6-difluórfenil)-4-{6-[4-(trifluórmoxi)fenil]-3-piridinil}-1-butanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,78 (al 63%).

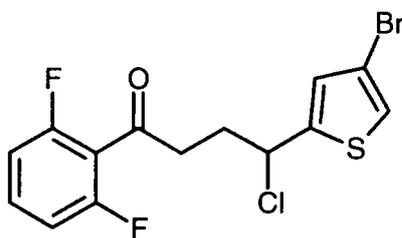
ES 2 287 245 T3

Productos de partida de la fórmula (XV)

Ejemplo (XV-1)

5

10



15

Se agita durante 72 horas, a temperatura ambiente, [2-(4-bromo-2-tienil)ciclopropil](2,6-difluorfenil)metanona (XVII-1) (1,40 g, al 82%, aproximadamente igual a 3,4 mmoles) con ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Se añade diclorometano y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar, a continuación, sin purificación.

20

Se obtienen 1,27 g (83% de la teoría) de 4-(4-bromo-2-tienil)-4-cloro-1-(2,6-difluorfenil)-1-butanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,00 (al 85%)

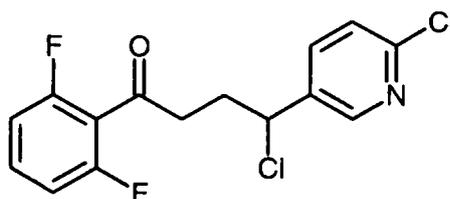
25

NMR (CD₃CN): δ = 2,48 (2H, m), 3,08 (2H, m), 5,36 (1H, m), 7,00-7,12 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,47-7,57 (1H, m) ppm.

Ejemplo (XV-2)

30

35



40

Se agita durante 60 horas, a temperatura ambiente, [2-(6-cloro-3-piridinil)-ciclopropil](2,6-difluorfenil)metanona (XVII-2) (2,20 g, 7,50 mmoles) con ácido clorhídrico concentrado (22 ml). La mezcla de la reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida. El producto en bruto se hace reacción, a continuación, sin purificación.

Se obtienen 2,10 g (49% de la teoría) de 4-(6-cloro-3-piridinil)-4-cloro-1-(2,6-difluorfenil)-1-butanona.

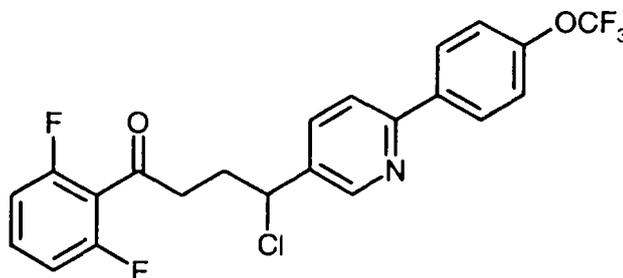
45

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,37 (al 58%).

Ejemplo (XV-3)

50

55



60

Se agita durante 60 horas, a temperatura ambiente, (2,6-difluorfenil)(2-{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}ciclopropil)metanona (XVII-3) (0,75 g, 1,79 mmoles) con ácido clorhídrico concentrado (8,00 ml). La mezcla de la reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida.

65

Se obtienen 0,81 g (85% de la teoría) de 4-cloro-1-(2,6-difluorfenil)-4-{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}-1-butanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,88 (al 86%).

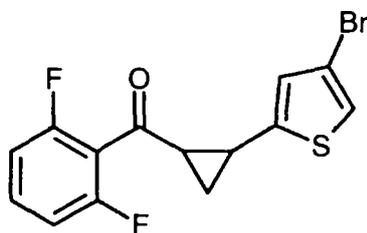
ES 2 287 245 T3

Productos de partida de la fórmula (XVII)

Ejemplo (XVII-1)

5

10



15

20 Se suspende hidruro de sodio (0,40 g, 0,01 mol, suspensión al 60% en aceite de parafina) en DMSO (15 ml). Se añade, en porciones yoduro de trimetilsulfoxonio (2,20 g, 0,01 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se continúa agitando, a continuación, durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añade lentamente, gota a gota, a temperatura ambiente una solución constituida por 3-(4-bromo-2-tienil)-1-(2,6-difluorfenil)-2-propen-1-ona (XVIII-1) (2,30 g, 7,0 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml), después de lo cual se continúa agitando durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La carga se vierte sobre agua helada y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentra por evaporación. El producto en bruto se hace reaccionar, a continuación, sin purificación.

25

Se obtienen 1,86 g (63% de la teoría) de [2-(4-bromo-2-tienil)ciclopropil](2,6-difluorfenil)metanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,14 (al 82,0%)

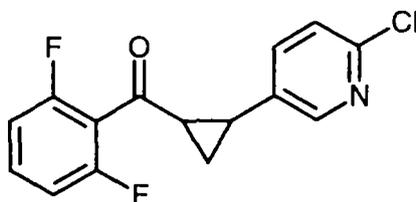
30

NMR (CD₃CN): δ = 1,59 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,84 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,54 (1H, m) ppm.

Ejemplo (XVII-2)

35

40



45

50 Se suspende hidruro de sodio (3,19 g, 79,84 mmoles, suspensión al 60% en aceite de parafina) en dimetilsulfóxido (100 ml). Se añade en porciones, a una temperatura menor o igual que 32°C, yoduro de trimetilsulfoxonio (17,57 g, 79,84 mmoles). La mezcla de la reacción se continúa agitando durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añade lentamente, gota a gota, a una temperatura menor o igual que 36°C, una solución constituida por 3-(6-cloro-3-piridinil)-1-(2,6-difluorfenil)-2-propen-1-ona (XVIII-2) (20,30 g, 72,59 mmoles) en DMSO (120 ml). La carga se continúa agitando, a continuación, durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de la reacción en agua helada y el precipitado se separa mediante filtración por succión.

55

Se obtienen 22,70 g (97% de la teoría) de [2-(6-cloro-3-piridinil) ciclopropil](2,6-difluorfenil)metanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,92 (al 91%)

60

NMR (CD₃CN): δ = 1,63 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,73 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,50-7,55 (3H, m), 8,28 (1H, d) ppm.

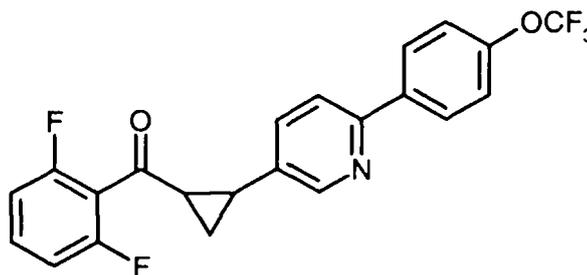
65

ES 2 287 245 T3

Ejemplo (XVII-3)

5

10



15

20

Se añaden, sucesivamente, a una solución de [2-(6-cloro-3-piridinil) ciclopropil](2,6-difluorfenil)-metanona (XVII-2) (1,47 g, 5,00 mmoles) en 20 ml de dimetoxietano, 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (1,73 g, 6,00 mmoles), cloruro de bis(difenilmetilfosfina)paladio (II) (0,011 g, 0,15 mmoles) y solución de carbonato de sodio (7,50 ml, 2 M) y se deja que la mezcla de la reacción reaccione, a continuación, durante 16 horas a 80°C. Para la elaboración se combina con agua la mezcla de la reacción y el precipitado formado se separa mediante filtración por succión. El precipitado se recoge en diclorometano, se añaden 10 g de Florisil y, a continuación, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 9:1, v/v).

25

Se obtienen 1,09 g (51% de la teoría) de (2,6-difluorfenil)(2-{6-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-3-piridinil}ciclopropil) metanona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,40 (al 98%).

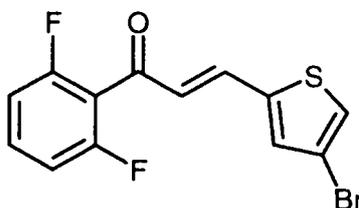
Productos de partida de la fórmula (XVIII)

30

Ejemplo (XVIII-1)

35

40



45

Se disponen 2,6-difluoracetofenona (1,56 g, 0,01 mol) y 4-bromotiofen-2-carboxaldehído (1,91 g, 0,01 moles) en metanol (70 ml) en agua (16 ml). Se añade lentamente, gota a gota, a temperatura ambiente, lejía de hidróxido de sodio (3 ml, 10% p/v), después de lo cual se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras refrigeración a 0°C se separa el precipitado mediante filtración por succión y se lava finalmente con mezcla helada de metanol-agua (3:1).

Se obtienen 2,49 g (76% de la teoría) de 3-(4-bromo-2-tienil)-1-(2,6-difluorfenil)-2-propen-1-ona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 3,78 (al 100%)

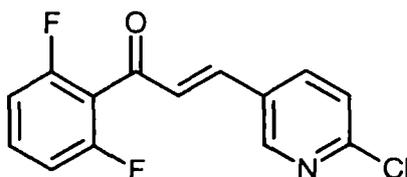
50

NMR (CD₃CN): δ = 6,89 (1H, d), 7,11 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,54-7,59 (3H, m) ppm.

Ejemplo (XVIII-2)

55

60



65

Se dispone 2,6-difluoracetofenona (15,60 g, 0,10 moles) y 2-cloropiridin-5-carboxaldehído (14,20 g, 0,10 moles) en metanol (300 ml) y agua (100 ml).

Se añade lentamente, gota a gota, a 5-8°C, lejía de hidróxido de sodio (30 ml, 10% p/v). La mezcla de la reacción se continúa agitando, a continuación, durante una hora a 8°C. El precipitado se separa mediante filtración por succión.

ES 2 287 245 T3

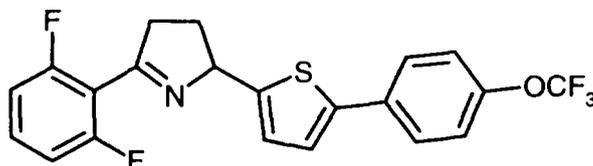
Se obtienen 20,30 g (73% de la teoría) de 3-(6-cloro-3-piridinil)-1-(2,6-difluórfenil)-2-propen-1-ona.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 2,87 (al 98,54%)

5 NMR (CD₃CN): δ = 7,09-7,20 (3H, m), 7,45-7,61 (3H, m), 8,04 (1H, dd), 8,58 (1H, d) ppm.

Ejemplo 11

10



15

20 Se disponen, bajo atmósfera de argón, 2-(5-bromo-2-tienil)-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (ejemplo 1) (0,65 g 1,90 mmoles) y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (0,50 g, 2,4 mmoles) en acetona (10 ml). Se añaden, sucesivamente, una solución de carbonato de potasio (0,70 g, 5,07 mmoles) en agua (10 ml) y una solución de acetato de paladio (13 mg, 0,058 mmoles) en acetona (2 ml). Al cabo de 4 horas de agitación a 60°C se añade de nuevo ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (0,25 g, 1,2 mmoles), una solución de carbonato de potasio (0,35 g, 2,37 mmoles) en agua (5 ml) y una solución de acetato de paladio (6 mg, 0,027 mmoles) en acetona (1 ml) y se agita durante otras 25 6 horas a 60°C. Tras refrigeración hasta la temperatura ambiente se filtra la carga y se concentra por evaporación. El filtrado se diluye con acetato de etilo y con agua, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1).

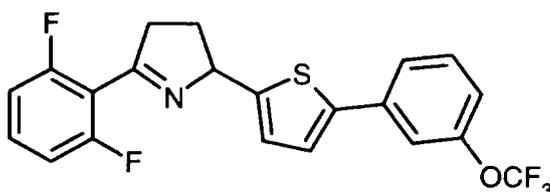
30 Se obtienen 0,40 g (47% de la teoría) de 5-(2,6-difluórfenil)-2-{5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-2-tienil}-3,4-dihidro-2H-pirrol.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 5,16 (al 95%)

35 NMR (CD₃CN): δ = 2,12 (1H, m), 2,62 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,14 (1H, m), 5,58 (1H, m), 6,97 (3H, m), 7,15 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,34 (1H, m), 7,58 (2H, d) ppm.

Ejemplo 12

40



45

50 Se disponen, bajo atmósfera de argón, 2-(5-bromo-2-tienil)-(2,6-difluórfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (ejemplo 1) (0,65 g, 1,90 mmoles) y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (0,50 g, 2,4 mmoles) en acetona (10 ml). Se añaden, sucesivamente, una solución de carbonato de potasio (0,70 g, 5,07 mmoles) en agua (10 ml) y una solución de acetato de paladio (26 mg, 0,12 mmoles) en acetona (3 ml). La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a 60°C. Tras refrigeración a temperatura ambiente se diluye la carga con acetato de etilo y con agua, y se separan las fases. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía por gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

55

Se obtienen 0,45 g (53% de la teoría) de 5-(2,6-difluórfenil)-2-{5-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-2-tienil}-3,4-dihidro-2H-pirrol.

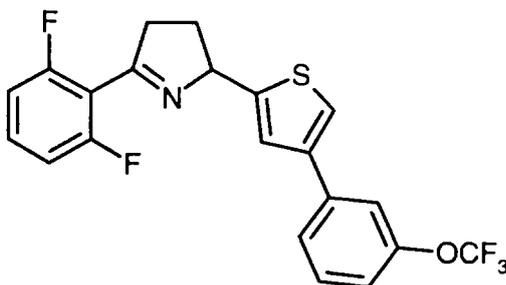
60 HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,84 (al 94%)

NMR (CD₃CN): δ = 2,15 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,13 (2H, m), 5,61 (1H, m), 6,99 (3H, m), 7,11 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,33-7,49 (3H, m), 7,51 (1H, m) ppm.

65

ES 2 287 245 T3

Ejemplo 13



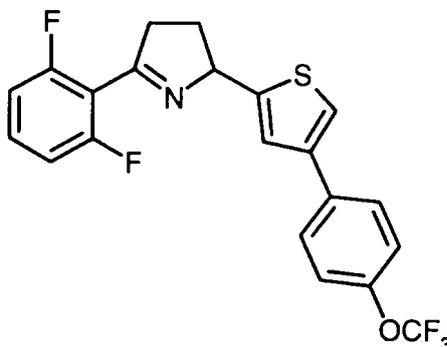
Se disponen, bajo atmósfera de argón 2-(4-bromo-2-tienil)-5-(2,6-difluorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (ejemplo 8) (0,56 g, 1,70 mmoles) y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (0,50 g, 2,4 mmoles) en acetona (10 ml). Se añaden, sucesivamente, una solución de carbonato de potasio (0,70 g, 5,07 mmoles) en agua (10 ml) y una solución de acetato de paladio (24 mg, 0,11 mmoles) en acetona (3 ml). La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a 60°C. Tras refrigeración a temperatura ambiente se diluye la carga con acetato de etilo y con agua, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo 1:0 → 9:1).

Se obtienen 0,41 g (53% de la teoría) de 5-(2,6-difluorfenil)-2-{4-[3-(trifluorometoxi)-fenil]-2-tienil}-3,4-dihidro-2H-pirrol.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,08 (al 93,6%)

NMR (CD₃CN): δ = 2,05 (1H, m), 2,64 (1H, m), 3,07 (2H, m), 5,54 (1H, m), 7,07 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,51 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,67 (1H, d) ppm.

Ejemplo 14



Se disponen bajo atmósfera de argón 2-(4-bromo-2-tienil)-5-(2,6-difluorfenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (ejemplo 8) (0,75 g, 2,30 mmoles) y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (0,71 g, 3,45 mmoles) en acetona (10 ml). Se añaden, sucesivamente, una solución de carbonato de potasio (0,75 g, 5,43 mmoles) en agua (10 ml) y una solución de acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmoles) en acetona (3 ml). La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a 60°C. Tras refrigeración a temperatura ambiente se diluye la carga con acetato de etilo y con agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 9:1).

Se obtienen 0,15 g (15% de la teoría) de 5-(2,6-difluorfenil)-2-{4-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-2-tienil}-3,4-dihidro-2H-pirrol.

HPLC: Log P (pH 2,3) = 4,66 (al 96,3%)

NMR (CD₃CN): δ = 2,05 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,07 (2H, m), 5,54 (1H, m), 7,08 (2H, m), 7,33 (2H, d), 7,37 (1H, s), 7,47 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,73 (2H, d) ppm.

La determinación de los valores logP se llevó a cabo según la Directiva EEC 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna con inversión de fases (C 18). Temperatura: 43°C.

La determinación se llevó a cabo en el intervalo ácido a pH 2,3 con ácido fosfórico acuoso al 0,1% y acetonitrilo a modo de eluyentes; gradiente lineal desde 10% de acetonitrilo hasta 90% de acetonitrilo.

ES 2 287 245 T3

La determinación se llevó a cabo en el intervalo neutro a pH 7,5 con solución acuosa, 0,01 molar, de tampón de fosfato y acetonitrilo a modo de eluyentes; gradiente lineal desde 10% de acetonitrilo hasta 90% de acetonitrilo.

El calibrado se llevó a cabo con alcanos-2-onas no ramificadas (con 3 hasta 16 átomos de carbono), cuyos valores de logP son conocidos (determinación de los valores logP por medio de los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

Los valores lambda-máximos se determinaron por medio de los espectros de UV con 200 nm hasta 400 nm en los máximos de las señales de cromatografía.

Ejemplos de aplicación

Ejemplo A

Ensayo con *Meloidogyne*

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con la cantidad indicada de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se rellenan recipientes con arena, solución del producto activo, suspensión de huevos-larvas de *Meloidogyne incognita* y semillas de lechuga. Las semillas de lechuga germinan y las plantucas se desarrollan. Se desarrollan vesículas sobre las raíces.

Al cabo del tiempo deseado se determina en % el efecto nematocida por medio de la formación de vesículas. En este caso 100% significa que no se formaron vesículas; 0% significa que el número de vesículas en las plantas tratadas corresponde al de los controles no tratados.

Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

TABLA A

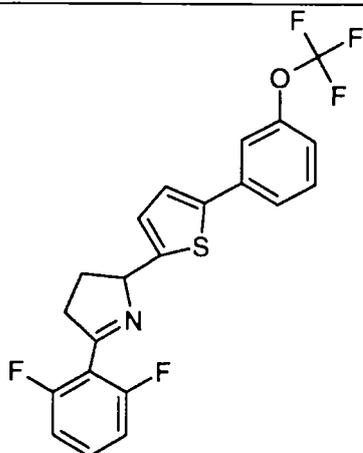
Nematodos dañinos para las plantas

Ensayo con *Meloidogyne*

Productos activos	Concentración producto activo en ppm	del Grado de destrucción en % al cabo de 14 d
-------------------	---	--

20

98



Ejemplo B

Ensayo con Myzus

- 5 Disolvente: 7 Partes en peso de dimetilformamida
- Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

10 Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

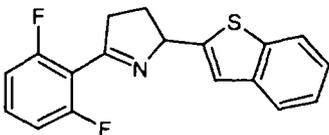
15 Se tratan hojas de col (*Brassica oleracea*), que están fuertemente atacadas por el piojo de la hoja del duraznero (*Myzus persicae*), mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada.

 Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción en porcentaje. En este caso 100% significa que se destruyeron todos los piojos de la hoja; 0% significa que no se destruyó ningún piojo de la hoja.

20 Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

TABLA B

*Insectos dañinos para las plantas***Ensayo con Myzus**

Productos activos	Concentración producto activo en ppm	del Grado de destrucción en en % al cabo de 6 ^d
	1000	95

Ejemplo C

45 *Ensayo con larvas de Phaeton*

- Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida
- 50 Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

 Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

55 Se tratan por inmersión hojas de col (*Brassica oleracea*) en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con larvas del escarabajo de la hoja del rábano rusticano picante (*Phaedon cochleariae*), mientras las hojas estén aún húmedas.

60 Al cabo del tiempo deseado se determina en % el grado de muertes. En este caso 100% significa que todas las larvas del escarabajo fueron destruidas, 0% significa que no fue destruida ninguna larva del escarabajo.

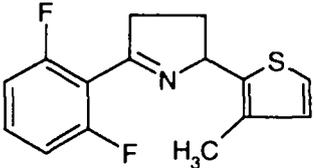
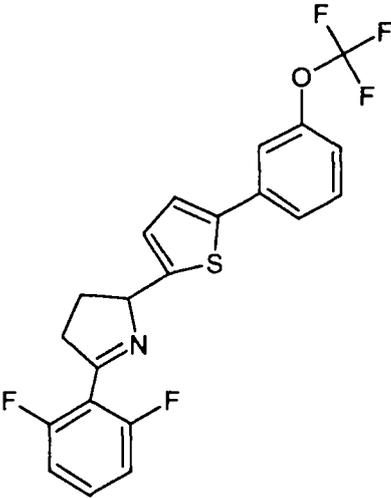
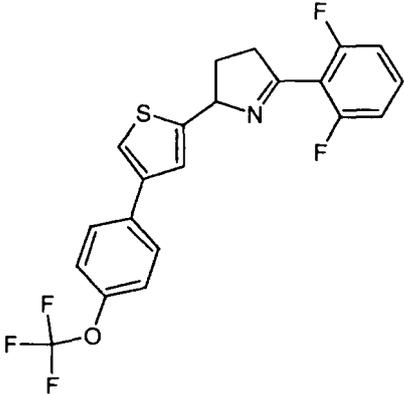
 Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

65

TABLA C

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con larvas de Phaedon

Productos activos	Concentración del producto activo en ppm	del Grado de destrucción en % al cabo de 7d
	1000	100
	1000	100
	1000	100

Ejemplo D

Ensayo con Plutella

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de diluyente y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsio- nante, hasta la concentración deseada.

ES 2 287 245 T3

Se tratan por inmersión hojas de col (*Brassica oleracea*) en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas normalmente sensible de la polilla de la col (*Plutella xylostella*), mientras las hojas estén aún húmedas.

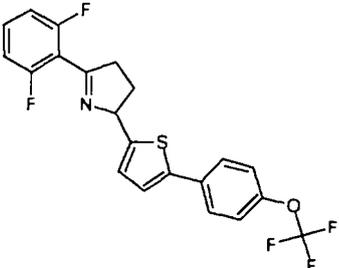
Al cabo del tiempo deseado se determina en % el grado de muertes. En este caso 100% significa que todas las orugas, 0% significa que no fue destruida ninguna oruga.

Los productos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

TABLA D

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con *Plutella*

Productos activos	Concentración del producto activo en ppm	del Grado de destrucción en % al cabo de 6 ^d
	8	90

Ejemplo E

Ensayo con Spodoptera frugiperda

Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 1 Partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de col (*Brassica oleracea*) mediante inmersión en la preparación del producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*), mientras que las hojas estén aún húmedas.

Al cabo del tiempo deseado se determina el grado de destrucción en %. En este caso 100% significa que se destruyeron todas las orugas; 0% significa que no se destruyó ninguna oruga.

Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

ES 2 287 245 T3

TABLA E

Insectos dañinos para las plantas

Ensayo con *Spodoptera frugiperda*

Productos activos	Concentración del producto activo en ppm	Grado de destrucción en % al cabo de 7 ^d
	500	100
	1000	100
	1000	100
	1000	100
	1000	100
	500	100

ES 2 287 245 T3

Ejemplo F

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente/tratamiento por inmersión)

- 5 Disolvente: 30 Partes en peso de dimetilformamida
- Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

10 Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso del producto activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua, que contiene emulsionante, hasta la concentración deseada.

15 Se tratan por inmersión plantas de judías (*Phaseolus vulgaris*), que están fuertemente atacadas por todos los estados del desarrollo del ácaro de la araña roja común (*Tetranychus urticae*), en una preparación del producto activo de la concentración deseada.

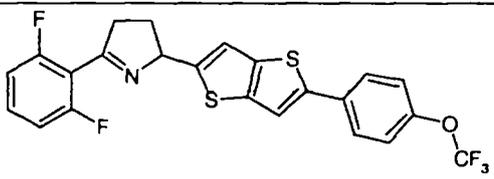
 Al cabo del tiempo deseado se determina el efecto en %. En este caso significan 100% que se mataron todos los ácaros de araña roja; 0% significa que no se mató ningún ácaro de la araña roja.

20 Los productos activos y los resultados de los ensayos pueden verse en la tabla siguiente.

TABLA F

Ácaros dañinos para las plantas

Ensayo con Tetranychus (OP-resistente / tratamiento por inmersión)

Productos activos	Concentración del Grado	de
	producto activo en	destrucción en %
	ppm	al cabo de 7d
	500	80

45 Ejemplo G

Ensayo con Diabrotica balteat (larvas en el terreno)

50 *Ensayo de concentración límite/insectos del terreno - Tratamiento de plantas transgénicas*

- Disolvente: 7 Partes en peso de dimetilformamida
- Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

55 Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con la cantidad indicada de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

60 Se riega sobre el terreno la preparación del producto activo. En este caso prácticamente no juega ningún papel la concentración del producto activo en la preparación, siendo únicamente decisiva la cantidad de producto activo por unidad de volumen de terreno, que se indica en ppm (mg/l). Se rellenan con el terreno tiestos de 0,25 litros y se dejan reposar a 20°C.

65 Inmediatamente después de la carga se disponen, en cada tiesto, 5 granos de maíz pregerminados de la variedad YIELD GUARD (marca registrada de la firma Monsanto Comp., USA). Al cabo de 2 días se disponen los insectos de ensayo correspondientes en los terrenos tratados. Al cabo de otros 7 días se determina el grado de actividad del producto activo por conteo de las plantas de maíz desarrolladas (1 planta = 20% de actividad).

ES 2 287 245 T3

Ejemplo H

Ensayo con Heliothis virescens (tratamiento de plantas transgénicas)

5 Disolvente: 7 Partes en peso de dimetilformamida

 Emulsionante: 1 Parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

10 Para la obtención de una preparación conveniente de producto activo se mezcla 1 parte en peso de producto activo con la cantidad indicada de disolvente y con la cantidad indicada de emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

15 Se tratan brotes de soja (*Glycine max*) de la variedad Roundup Ready (marca registrada de la firma Monsanto Comp. USA), mediante inmersión, en la preparación de producto activo de la concentración deseada y se cubren con orugas del capullo del tabaco *Heliothis virescens*, mientras que las hojas estén aún húmedas.

 Al cabo del tiempo deseado se determina la destrucción de los insectos. En este caso 100% significa que se destruyeron todas las orugas; 0% significa que no se destruyó ninguna oruga.

20

25

30

35

40

45

50

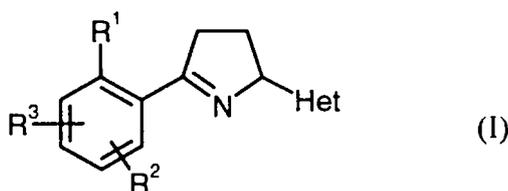
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Δ^1 -Pirrolinas de la fórmula (I)



en la que

R¹ significa halógeno, alquilo, alcoxi o -S(O)_wR⁴, substituidos respectivamente en caso dado,

R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno o significan alquilo, alcoxi o alcoxilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R⁴ significa alquilo substituido en caso dado,

Het significa heteroarilo substituido por R⁵ una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes,

R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E, con la condición de que Y no signifique un enlace directo cuando X no signifique un enlace directo,

X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquilenilo, halógenoalquilenilo, alquilenilo, halógenoalquilenilo, alquinileno, alquilenoxi, oxialquilenilo, oxialquilenoxi, -S(O)_w-alquilenilo, ciclopropileno u oxiranileno,

Y significa un enlace directo o significa fenileno, naftileno, tetrahidronaftileno o heterociclileno substituidos respectivamente en caso dado,

Z significa un enlace directo o significa -(CH₂)_n-,

E significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trialquilsililo, pentafluoruro, -S(O)_wR⁷, -OSO₂-R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, alquilenoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

R⁶ significa alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R⁷ significa alquilo, cicloalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂-R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquilenilo o alquilenilo substituidos respectivamente en caso dado, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-,

R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, significan alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,

R¹⁰ y R¹¹ significan, además, conjuntamente alquilenilo substituido en caso dado, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-,

R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente en caso dado,

R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alquilenilo o alquilenilo substituidos respectivamente en caso dado,

R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo o alquilenilo substituidos respectivamente en caso dado,

ES 2 287 245 T3

- R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo o cicloalquilo substituidos en caso dado,
- R¹⁶ y R¹⁷ significan, además, conjuntamente alquileno, alcoxialquileno o alquiltioalquileno substituidos en caso dado,
- 5 R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷; significa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterociclilalquilo, saturados o insaturados, substituidos respectivamente en caso dado,
- 10 w significa 0, 1 ó 2,
n significa 1, 2, 3, ó 4.
- 15 2. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que
- R¹ significa halógeno, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi o -S(O)_wR⁴,
- R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi o alcoxialquilo,
- 20 R⁴ significa alquilo o halógenoalquilo,
- Het significa heteroarilo que contiene de 1 hasta 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, substituido en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 25 R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo,
- 30 X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, -NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquileno, halógenoalquileno, alquenileno, halógenoalquenileno, alquinileno, alquilenoxi, oxialquileno, oxialquilenoxi, -S(O)_w-alquileno, ciclopropileno u oxiranileno,
- 35 Y significa un enlace directo o significa fenileno, naftileno, tetrahidronaftileno o heterociclos saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre, substituidos respectivamente en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹,
- 40 Z significa un enlace directo o significa -(CH₂)_n-,
- E significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trialkilsililo, pentafluórtio, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, substituidos respectivamente en caso dado una o varias veces, de forma o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi y/o por -NR⁸R⁹; o significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno o azufre, substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por nitro, por alquilo, por halógenoalquilo, por alquenilo, por halógenoalquenilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,
- 45 50 W¹ significa halógeno, ciano, formilo, nitro, trialkilsililo, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi, alquenilo, halógenoalquenilo, alqueniloxi, halógenoalqueniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, -S(O)_wR⁷, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)COR¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)SO₂R¹⁷, -OSO₂NR¹⁶R¹⁷,
- 55 R⁶ significa alquilo, halógenoalquilo o significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,
- 60 R⁷ significa alquilo substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno y/o por -NR⁸R⁹, significa cicloalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio, por halógenoalquiltio,
- 65 R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo o alquenilo substituidos respectivamente en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por

ES 2 287 245 T3

5 halógeno, por alquilcarbonilo, por alquilcarboniloxi, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio; significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclilo o heterocicilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre, substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,

10 R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquenileno substituido en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio o significan alquileneno substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio pudiendo estar interrumpida la cadena alquileneno respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-,

15 R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, significan alquilo o alquenileno substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi y/o por alquiltio; significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo o heterocicilalquilo saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno o azufre, substituidos, respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,

20 R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, alquileneno substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio, pudiendo estar interrumpida la cadena alquileneno respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-,

30 R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi y/o por alquiltio, significan cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,

35 R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alquileneno o alquenileno substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,

R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significa nalquilo, halógenoalquilo, alquenileno o halógenoalquenileno,

40 R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo o significan cicloalquilo substituido en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno o por alquilo,

45 R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, alquileneno, alcoxialquileneno o alquiltioalquileneno substituido, respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno o por alquilo,

50 R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo o alquenileno substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilamino, por dialquilamino, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio; significa cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, saturados o insaturados con 5 hasta 10 miembros, con uno o varios heteroátomos de la serie formada por nitrógeno, oxígeno y azufre substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo, por halógenoalquilo, por alcoxi, por halógenoalcoxi, por alquiltio y/o por halógenoalquiltio,

w significa 0, 1 ó 2,

55 n significa 1, 2, 3 ó 4,

p significa 0, 1 ó 2.

60 3. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R¹ significa halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o -S(O)_wR⁴,

65 R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

ES 2 287 245 T3

- R⁴ significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono,
- Het significa heteroarilo, que contiene de 1 o 3 anillos aromáticos, con 5 hasta 14 miembros, substituidos en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵, con 1 hasta 4 heteroátomos que contiene desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, indolilo, tienotienilo, tienofurilo, tienobenzotienilo, tienobenzofurilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo),
- R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo,
- X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, -NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquilenilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilenilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilenilo con 2 a 6 átomos de carbono, halógenoalquenilenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquilenoxi con 1 a 6 átomos de carbono, oxialquilenilo con 1 a 6 átomos de carbono, oxi-alquilenoxi con 1 a 6 átomos de carbono, -S(O)_w-alquilenilo con 1 a 6 átomos de carbono, ciclopropileno u oxiranileno,
- Y significa un enlace directo o significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 1,4-naftileno, 2,6-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 2,7-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno, 1,4-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 5,8-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno substituidos respectivamente, en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹; o significa heterociclileno saturado o insaturado, con 5 ó 6 miembros, con 1 a 3 heteroátomos, que contiene desde 0 hasta 3 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente furileno, tienileno, pirrolileno, oxazolileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, piridazinileno o pirazinileno) substituidos respectivamente en caso dado de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por restos de la lista W¹,
- Z significa un enlace directo o -(CH₂)_n-,
- E significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, tri-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)sililo, pentafluorilo, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo con 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 20 átomos de carbono, alquinoxileno con 2 a 20 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono y/o por -NR⁸R⁹; o significa cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ariloxi, ariloxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo o heterociclil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con 1 hasta 4 heteroátomos, que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tienilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, morfolino, tiomorfolino, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por nitro, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,
- W¹ significa flúor, cloro bromo, ciano, formilo, nitro, tri-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)sililo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinoxileno con 2 a 6 átomos de carbono, halógenoalquinoxileno con 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, -S(O)_wR⁷, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁵, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)COR¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)SO₂R¹⁷, -OSO₂R¹⁶, -OSO₂NR¹⁶R¹⁷,
- R⁶ significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significa cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente en caso dado de una a cuatro veces por halógeno, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,

ES 2 287 245 T3

- R⁷ significa alquilo con 1 a 20 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno y/o por -NR⁸R⁹, significa cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,
- R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 20 átomos de carbono o alqueno con 2 a 20 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilcarbonilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alquilcarboniloxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o heterociclilo o heterociclil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con 1 hasta 4 heteroátomos, que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,
- R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alqueno con 2 a 12 átomos de carbono substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono o significan alqueno con 3 a 12 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alqueno una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alqueno respectivamente por -O-, -S- o -NR¹⁸-,
- R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alqueno con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta trece veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o heterociclilo o heterociclil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros con 1 hasta 4 heteroátomos que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,
- R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, alqueno con 3 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N(R¹⁸)-(CH₂)₂-, substituidos respectivamente, en caso dado, en la parte alqueno de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,
- R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado de una hasta trece veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo o aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por

ES 2 287 245 T3

halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,

5 R¹² y R¹³ significan además, conjuntamente, alquileo con 3 a 10 átomos de carbono o alquienilo con 3 a 10 átomos de carbono, substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por halógeno, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,

10 R¹⁴ y R¹⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquienilo con 2 a 6 átomos de carbono o halógenoalquienilo con 2 a 6 átomos de carbono,

15 R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o significan cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono substituidos en caso dado de una hasta ocho veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

20 R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, alquileo con 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono-alquileo con 1 a 3 átomos de carbono o alquiltio con 1 a 3 átomos de carbono-alquileo con 1 a 3 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,

25 R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo con 1 a 20 átomos de carbono o alquienilo con 2 a 20 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilamino con 1 a 6 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono;
30 significa cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, heterociclilo heterocicilil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, con 5 hasta 10 miembros, con 1 hasta 4 heteroátomos, que contienen desde 0 hasta 4 átomos de nitrógeno, desde 0 hasta 2 átomos de oxígeno no contiguos y/o desde 0 hasta 2 átomos de azufre no contiguos (especialmente tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo) substituidos respectivamente, en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por halógeno, por ciano, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 6 átomos de carbono,

w significa 0, 1 ó 2,

45 n significa 1, 2 ó 3,

p significa 0, 1 ó 2.

50 4. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R¹ significa flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo o -S(O)_wR⁴,

55 R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo,

60 R⁴ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o significa metilo o etilo substituidos, respectivamente, por flúor o por cloro,

65 Het significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 3-furilo 2-benzo[b]furilo, 2-indolilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]-benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, triazolilo o tetrazolilo substituidos respectivamente en caso dado de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵,

ES 2 287 245 T3

- R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo,
- X significa un enlace directo, oxígeno, -S(O)_w-, -NR⁶-, carbonilo, carboniloxi, oxicarbonilo, oxisulfonilo (OSO₂), alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 8 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono, halógenoalquenileno con 2 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 6 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, alquinileno con 2 a 4 átomos de carbono, alquilenoxi con 1 a 4 átomos de carbono, oxi-alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxi-alquilenoxi con 1 a 4 átomos de carbono o -S(O)_w-alquilenilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- Y significa un enlace directo o significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 1,4-naftileno, 2,6-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 2,7-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno, 1,4-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftileno, 5,8-(1,2,3,4-tetrahidro)naftileno, 2,4-furileno, 2,4-tienileno, 2,4-pirrolileno, 2,5-oxazolileno, 2,5-tiazolileno, 2,5-piridinileno, 2,6-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno substituidos respectivamente en caso dado de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹,
- Z significa un enlace directo o -(CH₂)_n-,
- E significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, formilo, nitro, trimetilsililo, dimetil-terc.-butilsililo, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 16 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 16 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y/o por -NR⁸R⁹; o significa cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenoxi, bencilo, feniletilo, benciloxi, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, morfolino, tiomorfolino, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por halógenoalquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,
- W¹ significa flúor, cloro, bromo, ciano, formilo, trimetilsililo, dimetil-terc.-butilsililo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono; significa halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo, halógenoalquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, halógenoalqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 8 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo; significa alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)_wR⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pNR¹⁶R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)COR¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁶)SO₂R¹⁷, -OSO₂R¹⁶, -OSO₂NR¹⁶R¹⁷,
- R⁶ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluórometilo, trifluóretilo, o significa ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo o feniletilo substituido respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo,
- R⁷ significa alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por -NR⁸R⁹, significa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo substituidos, respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y/o por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono con, respectivamente, 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo,
- R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 16 átomos de carbono o alquenilo con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilcarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por

ES 2 287 245 T3

halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,

R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquencileno con 2 a 10 átomos de carbono substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o significan alquencileno con 3 a 10 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alquencileno una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alquencileno respectivamente por-O-, -S- o -NR¹⁸-,

R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂RR⁷, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o alquencileno con 2 a 6 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro y/o por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,

R¹⁰ y R¹¹ significan, además, conjuntamente, alquencileno con 4 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-N(R¹⁸)-(CH₂)₂- substituidos respectivamente, en caso dado, en la parte alquencileno de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,

R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado, de una hasta nueve veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo o feniletilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,

R¹² y R¹³ significan, además, conjuntamente, alquencileno con 3 a 8 átomos de carbono o alquencileno con 3 a 8 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilo con 1 a 4 átomos de alquilo, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,

R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono con 1 hasta 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo o significan cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono substituido en caso dado de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo y/o por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-,

ES 2 287 245 T3

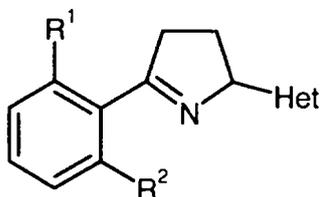
- R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, significa -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono o alqueno con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilamino, por etilamino, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significa cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,
- w significa 0, 1 ó 2,
- n significa 1 ó 2,
- p significa 0 ó 1.
5. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que
- R¹ significa flúor, cloro, bromo, metilo, trifluórometilo, metoxi, trifluórometoxi, metiltio o trifluórometiltio,
- R² y R³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluórometilo, metoxi o trifluórometoxi,
- Het significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-benzo[b]tienilo, 2-furilo, 2-furilo, 2-benzo[b]furilo, 2-tieno[3,2-b]tienilo, 2-tieno[3,2-b]furilo, 5-tieno[3,2-b]furilo, 2-tieno[2,3-f][1]-benzotienilo, 2-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 6-tieno[2,3-f][1]benzofurilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, substituidos respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes por R⁵,
- R⁵ significa el agrupamiento -X-Y-Z-E con la condición de que Y no signifique un enlace directo, cuando X no signifique un enlace directo,
- X significa un enlace directo, oxígeno, azufre, -SO₂-, -NR⁶-, -CO-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -C=C-(E o Z), -C≡C-, -CH₂O-, -(CH₂)₂O-, -OCH₂-, -O(CH₂)₂-, -O-CH₂-O-, -SCH₂-, -S(CH₂)₂-, -CH₂S- o -(CH₂)₂S-,
- Y significa un enlace directo o significa 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 2,4-furileno, 2,4-tienileno, 2,5-piridinileno, 2,5-pirimidinileno, 3,6-piridazinileno o 2,5-pirazinileno substituido, respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes por restos de la lista W¹,
- Z significa un enlace directo, metileno o etileno,
- E significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, formilo, -S(O)_wR⁷, -OSO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R⁷, -CONR¹⁰R¹¹, -N(R¹²)COR¹³, -SO₂NR¹⁶R¹⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 16 átomos de carbono, alquenoalcoxi con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente, en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono y por -NR⁸R⁹; significa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, fenoxi, bencilo, feniletilo, benciloxi, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, piperidino, morfolinilo, tiomorfolinilo, morfolino, tiomorfolino, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por -CF₃, por -CHF₂, por -CClF₂, por -CF₂CHFCl, por -CF₂CH₂F, por -CF₂CCl₃, por -CH₂CF₃, por -CF₂CHFCF₃, por -CH₂CF₂H, por -CH₂CF₂CF₃, por -CF₂CF₂H, por -CF₂CHFCF₃, por vinilo, por alquilo, por 1-propenilo, por butenilo, por -CF=CHF, por -CF=CH₂, por -CF=CCl₂, por -CH=CF₂, por -CF₂CF=CF₂, por -CH=CFH, por -CH₂CF=CF₂, por -CF=CF₂, por -CF₂CH=CF₂, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por trifluórometoxi, por difluórometoxi, por clorodifluórometoxi, por trifluóretoxi, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por trifluórometiltio, por difluórometiltio, por clorodifluórometiltio, por trifluóretiltio,

ES 2 287 245 T3

- W¹ significa flúor, cloro, bromo, ciano, formilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, vinilo, alilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, -OCF₂CF₂H, -CH=CF₂, -CH=CCl₂, -OCF=CF₂, -COMe, -COEt, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(t-Bu), -SMe, -SOMe, -SO₂Me, -SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCHF₂, -SOCHF₂, -SO₂CHF₂, -SO₂NMe₂, -NMe₂, -NEt₂, -N(n-Pr)₂, -N(Me)COMe, -N(Me)COEt, -N(Me)COPr, -N(Me)CO(t-Bu), 2-pirrolidono, 2-piperidono, -N(Me)SO₂Me, -N(Me)SO₂Et, -N(Me)SO₂CF₃, -N(Et)SO₂CF₃, -N(Me)SO₂(CF₂)₃CF₃ o -OSO₂NMe₂,
- R⁶ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo o feniletilo,
- R⁷ significa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CCl₂F, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, ciclopropilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo,
- R⁸ y R⁹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂R⁷, -COR⁷, -CO₂R⁷, significan alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono substituidos respectivamente en caso dado, una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, por di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significan cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclo-pentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tetra-zolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolano, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo substituidos respectivamente, en caso dado de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono,
- R⁸ y R⁹ significan además, conjuntamente, alquilenilo con 2 a 8 átomos de carbono, substituido en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o significan alquilenilo con 3 a 8 átomos de carbono substituido en caso dado en la parte alquilenilo una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por n-butilo, por i-butilo, por s-butilo, por t-butilo, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar interrumpida la cadena alquilenilo, respectivamente, por -O-, -S- o -NR¹⁸-,
- R¹⁰ y R¹¹ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, -SO₂CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, -CF₃, -CH₂CF₃, -(CF₂)₃CF₃, metoximetilo, metoxietilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o significan fenilo o bencilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una a tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por trifluórmethyl, por metoxi, por trifluórmethyl,
- R¹⁰ y R¹¹ significan además, conjuntamente, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N(R¹⁸)-(CH₂)₂-,
- R¹² y R¹³ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-hexilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o significan fenilo o bencilo substituidos respectivamente, en caso dado, de una hasta cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por trifluórmethyl, por metoxi, por trifluórmethyl,
- R¹² y R¹³ significan, además, conjuntamente -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆- substituidos respectivamente, en caso dado, de una a cuatro veces, de forma igual o de formas diferentes por flúor, por cloro, por bromo, por metilo, por etilo, por metoxi, por etoxi, por metiltio, por etiltio, por trifluórmethyl, por trifluórmethyl, por trifluórmethyl,
- R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-hexilo, trifluórmethyl, trifluóretilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- R¹⁶ y R¹⁷ significan además, conjuntamente -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-,

R¹⁸ significa hidrógeno, -SO₂R⁷, significa -COR⁷ o -CO₂R⁷; significa alquilo con 1 a 16 átomos de carbono, alqueno con 2 a 16 átomos de carbono sustituidos en caso dado una o varias veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilamino, por etilamino, por di-(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)amino, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono; significa cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tetrazolilo, furilo, furfurilo, benzofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, tenilo, benzotienilo, tiolanilo, pirrolilo, indolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo sustituidos respectivamente, en caso, dado de una hasta tres veces, de forma igual o de formas diferentes, por flúor, por cloro, por bromo, por ciano, por metilo, por etilo, por n-propilo, por i-propilo, por n-butilo, por i-butilo, por s-butilo, por t-butilo, por halógenoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por metoxi, por etoxi, por n-propoxi, por i-propoxi, por n-butoxi, por i-butoxi, por s-butoxi, por t-butoxi, por halógenoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por metiltio, por etiltio, por n-propiltio, por i-propiltio, por n-butiltio, por i-butiltio, por s-butiltio, por t-butiltio, por halógenoalquiltio con 1 a 4 átomos de carbono.

6. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula



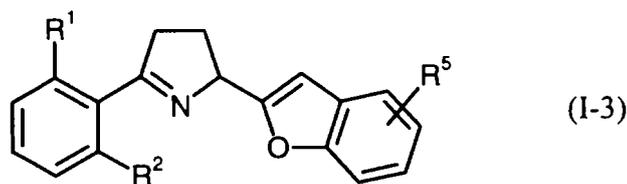
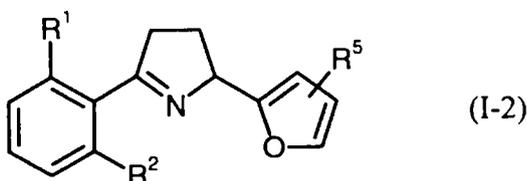
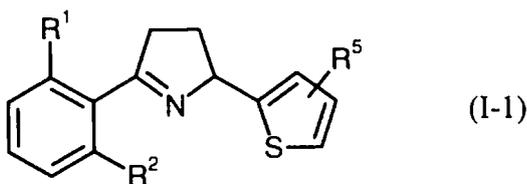
según la reivindicación 1, en la que

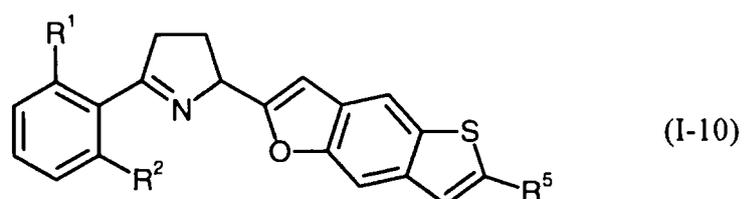
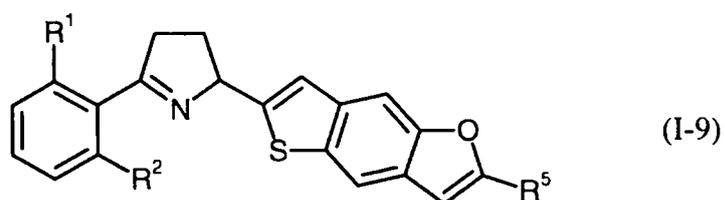
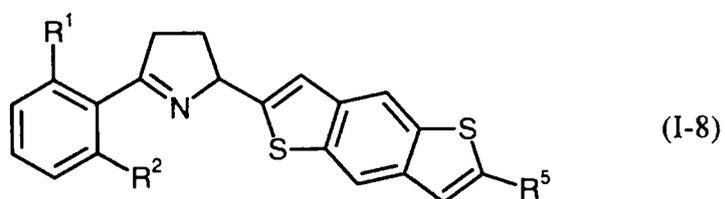
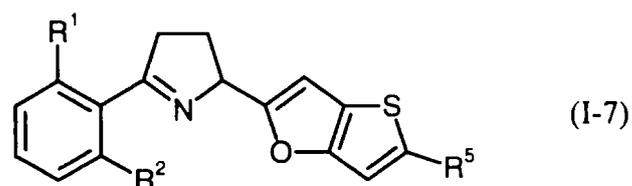
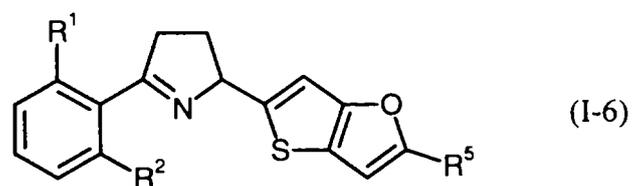
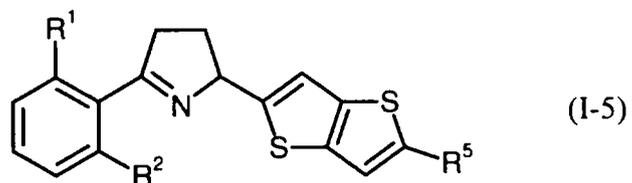
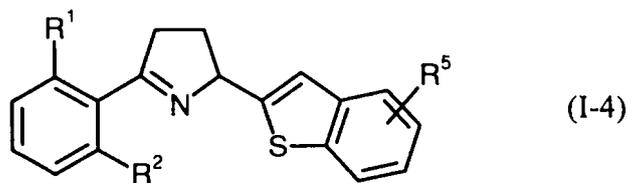
R¹ significa flúor o cloro,

R² significa hidrógeno o flúor y

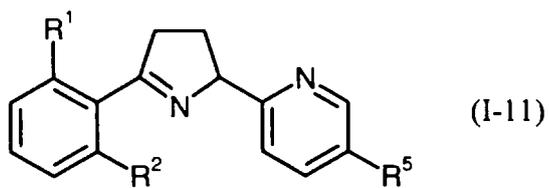
Het tiene los significados indicados en una o varias de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Compuestos de las fórmulas (I-1) hasta (I-16)

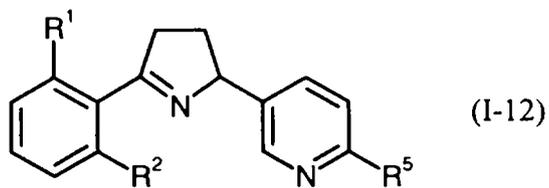




5

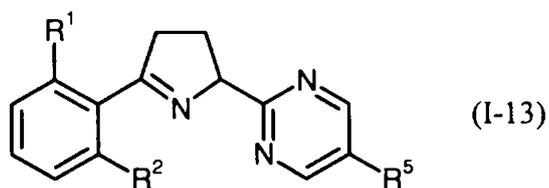


10



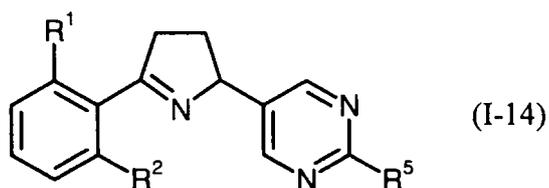
15

20



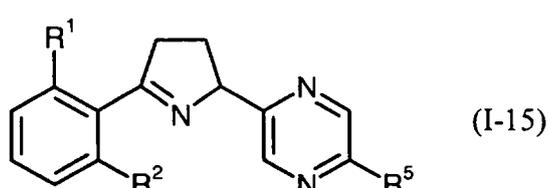
25

30



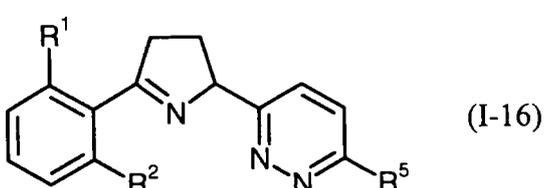
35

40



45

50



55

según la reivindicación 1, en las que, respectivamente

60

R¹ significa flúor o cloro,

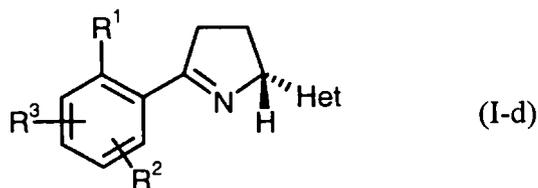
R² significa hidrógeno o flúor, y

65

R⁵ tiene los significados indicados en una o varias de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Compuestos de la fórmula (I-d)

5



10

con la configuración (R), según la reivindicación 1, en la que

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en una o varias de las reivindicaciones 1 a 5.

15

9. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que Het significa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-tieno[3,2-b]-tienilo, 2-piridinilo o 3-piridinilo sustituidos respectivamente, en caso dado, una o dos veces, de forma igual o de formas diferentes.

20

10. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R¹ significa flúor o cloro, R² significa hidrógeno o flúor y R³ significa hidrógeno.

25

11. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R² significa hidrógeno o flúor, tomando R² la posición 6 del anillo de fenilo, sobre el que está enlazado.

12. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que X significa un enlace directo e Y significa fenileno, preferentemente 1,4-fenileno.

30

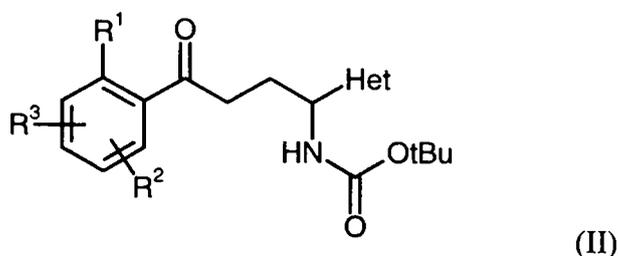
13. Δ¹-Pirrolinas de la fórmula (I) según la reivindicación 9, en la que X significa un enlace directo e Y significa fenileno, preferentemente 1,4-fenileno.

14. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

35

A) se tratan aminocetonas de la fórmula (II)

40



45

en la que

50

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

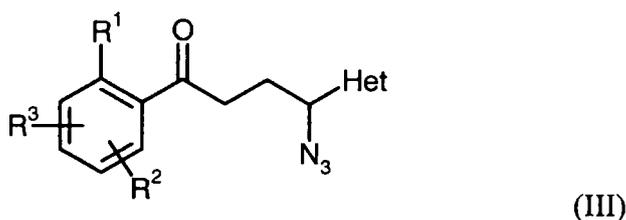
con un ácido de Lewis o con un ácido protónico, en caso dado en presencia de un diluyente,

o

55

B) porque se hacen reaccionar azidas de la fórmula (III)

60



65

en la que

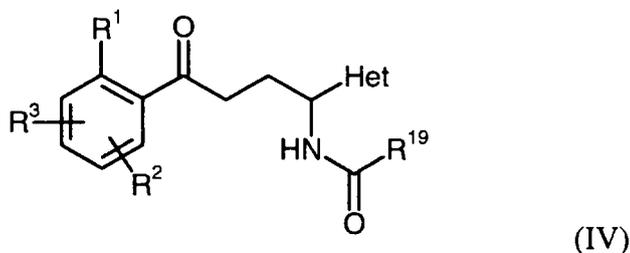
ES 2 287 245 T3

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con una trialquilfosfina o con una triarilfosfina o con un trialquilfosfito o con un agente de reducción, en presencia de un diluyente y, en caso dado, en presencia de un catalizador,

o

C) porque se hacen reaccionar amidas de la fórmula (IV)



en la que

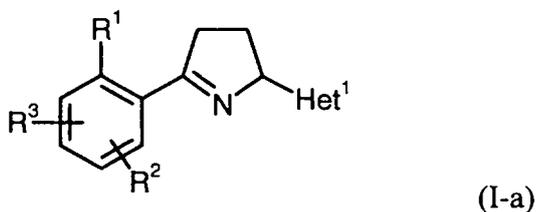
R¹⁹ significa alquilo, halógenoalquilo, arilo o aralquilo y

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un agente de N-desacilación, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o porque

se obtienen Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-a)



en la que

Het¹ significa heteroarilo monosustituido por R⁵⁻¹,

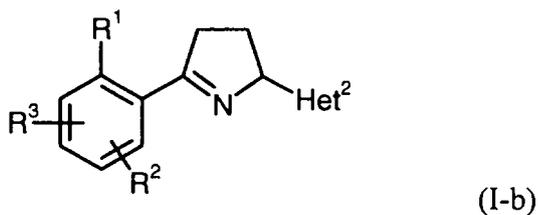
R⁵⁻¹ significa el agrupamiento -Y¹-E,

Y¹ significa fenileno o heterociclileno sustituidos respectivamente en caso dado, y

R¹, R², R³ y E tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

si

D) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-b)



en la que

ES 2 287 245 T3

Het² significa heteroarilo monosustituido por R⁵⁻²,

R⁵⁻² significa cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃ o -OSO₂(CF₂)₃CF₃, y

5 R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
con (hetero)ciclos de la fórmula (V)



15 en la que

E tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

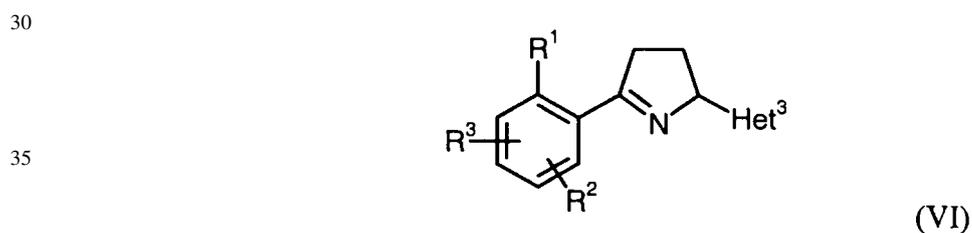
Y¹ tiene los significados anteriormente indicados,

20 A¹ significa cloro, bromo, yodo, -OSO₂CF₃ o -OSO₂(CF₂)₃CF₃,

en presencia de un catalizador, en presencia de un éster del ácido diborónico y, en caso dado, en presencia de un agente
aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente en una reacción tándem,

25 o

E) se hacen reaccionar Δ¹-pirrolinas de la fórmula (VI)



40 en la que

Het³ significa heteroarilo monosustituido por A²,

45 A² significa -B(OH)₂, (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-ilo, (5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo, (4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan)-2-ilo o 1,3,2-benzodioxaborol-2-ilo y

R¹, R² y R³ tienen los significados indicados, en la reivindicación 1,

50 con heterociclos de la fórmula (V)



en la que

E tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

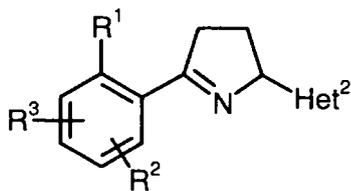
60 Y¹ y A¹ tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia
de un diluyente,

65 o

ES 2 287 245 T3

F) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-b)



(I-b)

en la que

R¹, R², R³ y Het² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

Het² tiene los significados anteriormente indicados,

con derivados del ácido borónico de la fórmula (VII)



en la que

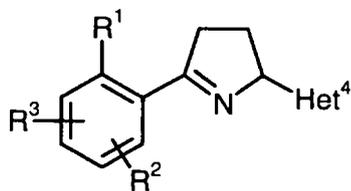
E tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

Y¹ y A² tienen los significados anteriormente indicados,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente,

o

G) se hacen reaccionar Δ^1 -pirrolinas de la fórmula (I-c)



(I-c)

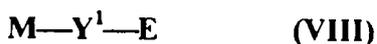
en la que

Het⁴ significa heteroarilo monosustituido por R⁵⁻³,

R⁵⁻³ significa bromo o yodo y

R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con compuestos organometálicos de la fórmula (VIII)



en la que

E tiene los significados indicados en la reivindicación 1

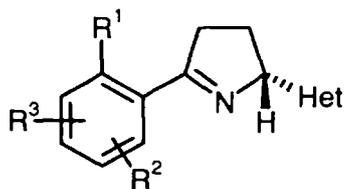
Y¹ tienen los significados anteriormente indicados,

M significa ZnCl, Sn(Me)₃ o Sn(n-Bu)₃,

en presencia de un catalizador, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

15. Δ^1 -Pirrolinas de la fórmula (I-d)

5



10

(I-d)

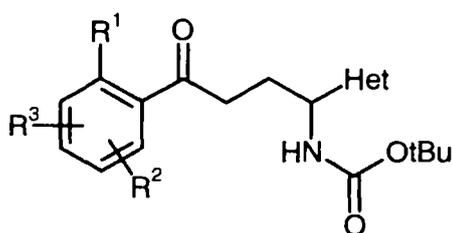
según la reivindicación 1, en la que

15

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

16. Aminocetonas de la fórmula (II)

20



25

(II)

30

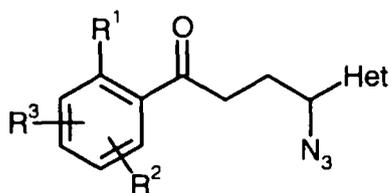
en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

35

17. Azidas de la fórmula (III)

40



45

(III)

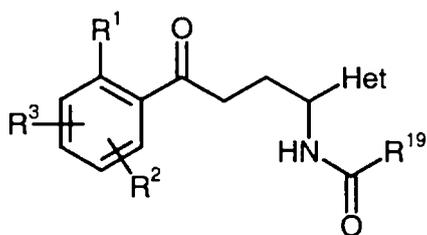
en la que

R^1 , R^2 , R^3 y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

50

18. Amidas de la fórmula (IV)

55



60

(IV)

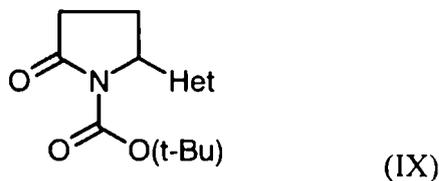
65

en la que

R^{19} significa alquilo, halógenoalquilo, arilo o arilalquilo y

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

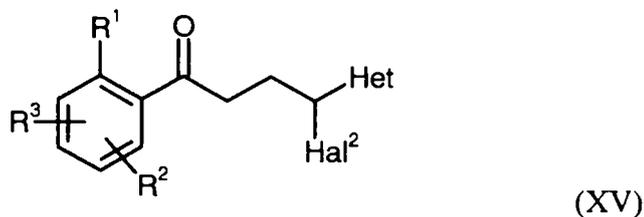
19. Lactamas de la fórmula (IX)



en la que

Het tiene los significados indicados en la reivindicación 1.

20. Halogenuros de la fórmula (XV)



en la que

R¹, R², R³ y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

Hal² significa halógeno.

21. Agentes pesticidas, **caracterizados** porque tienen un contenido en, al menos, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 junto a extendedores y/o productos tensioactivos.

22. Empleo de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 para la lucha contra las plagas, con excepción del tratamiento terapéutico del cuerpo de los seres humanos o de los animales.

23. Procedimiento para la lucha contra las plagas, **caracterizado** porque se dejan actuar compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, sobre las plagas y/o sobre su medio ambiente, con excepción del tratamiento terapéutico del cuerpo de los seres humanos o de los animales.

24. Empleo de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 para la obtención de un medicamento para animales contra parásitos animales, especialmente contra ectoparásitos.

25. Procedimiento para la obtención de agentes pesticidas, **caracterizado** porque se mezclan compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 con extendedores y/o con productos tensioactivos.