

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-117650

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS DE AMIDACETONITRILLO Y SU USO COMO PESTICIDAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07C 255/29; A01N37/34

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., NOVIEMBRE, 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04117630 00000000

Folios: 107

Fecha (MM): 2004-11-23 16:12:09

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 3020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4058

Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6162051/61 Fax: 6161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39 779 452 T.P 88228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/05828

Fecha **Junio 5, 2003**

Publicación Internacional No.

WO 03/104187 A1

Fecha **Diciembre 18, 2003**

6 **TÍTULO (54)**

COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO Y SU USO COMO
PESTICIDAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07C 255/29

A01N 37/34

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SUIZA

(32) Fecha

Junio 6, 2002

(31) Número de Solicitud

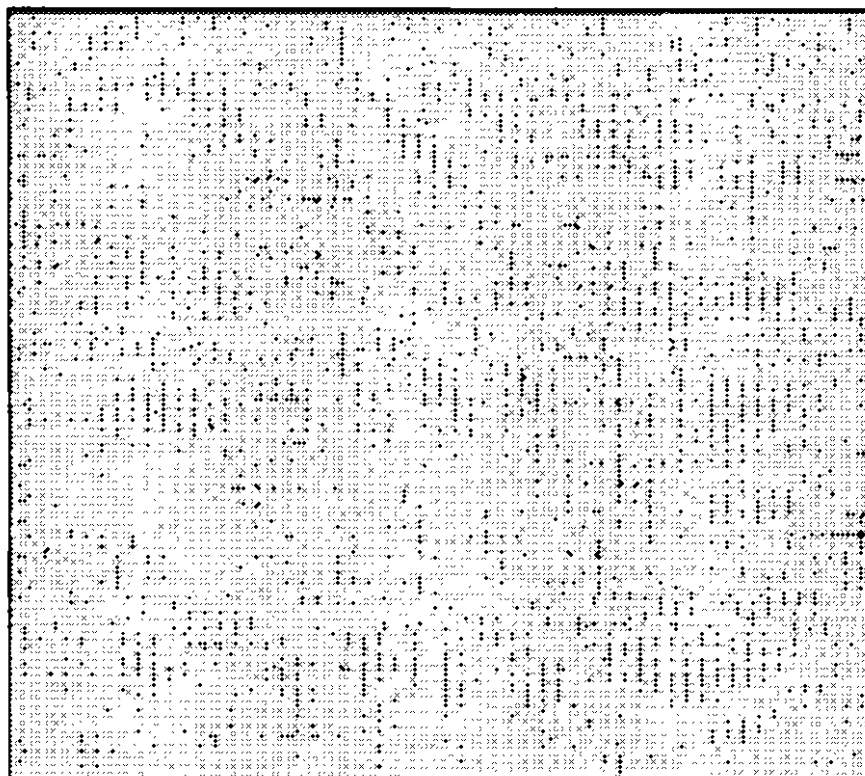
0965/02

9 **Comprobante de pago No.** **04 - 84.869**

Fecha **Octubre 28, 2004**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12. Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.778.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2729/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04117650 00000000 Folios: 187
Fecha (MM): 2004-11-23 16:12:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 84,369
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814045	28/10/2004	7,867,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DUCRAY, Pierre

(8, rue des allies, F-68128 Village-Neuf, Francia);

2.)

GOEBEL, Thomas

(Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, Alemania);

3.)

BOUVIER, Jacques

(2, Rue des Parcs, CH-2000 Neuchatel, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILO Y SU USO COMO PESTICIDAS**".

Clase: C07C 255/29


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Se retira folio 5
para exto pub
202047
10-12-2004

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

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

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

"Compuestos de Amidoacetoniitrilo y su uso como pesticidas"

The undersigned, as inventor (s) of

AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS AND THEIR USE AS PESTICIDES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Pierre Ducray

Pierre DUCRAY
domiciled at
8 rue des allées, 68128 Village-Neuf, France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Thomas Goebel

Thomas GOEBEL
domiciled at
Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Jacques BOUVIER
domiciled at
Rue des Parcs 2, 2000 Neuchatel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

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

*"Compuestos de Amidobacetonitrilo o y su uso como
pesticidas."*

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as Inventor (s) of

AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS AND THEIR USE AS PESTICIDES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Pierre DUCRAY
domiciled at
8 rue des allées, 68128 Village-Neuf, France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Thomas GOEBEL
domiciled at
Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

J. B.

Jacques BOUVIER
domiciled at
Rue des Parcs 2, 2000 Neuchatel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

67

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Pierre Ducary**, French citizen, residing in Village-Neuf, France, **Mr. Thomas Goebel**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, and **Mr. Jacques Bouvier**, citizen of Neuchâtel, Switzerland, residing in Neuchâtel, Switzerland.

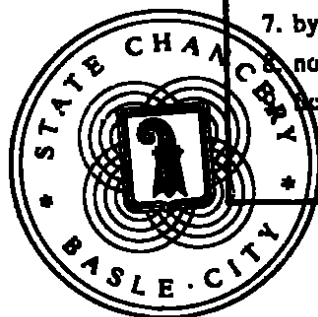
The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 24th (twenty-fourth) day of September 2004 (twothousandandfour).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 864 /2004

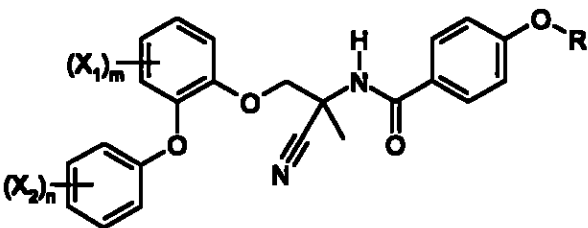


OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>M. Staehelin</i>	
3. in his/her function as <i>Notar</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Dr. M. Staehelin</i>	
Certified 24. Sep. 2004	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. 10-109/1585	9. seal / stamp:
10. Signature: <i>Fischer</i>	
Heidi Fischer	

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general:
(I) y opcionalmente sus enantiómeros. Los ingredientes activos
5 tienen propiedades plagulcidas convenientes. Son especialmente
adecuados para controlar parásitos en animales de sangre caliente.

10

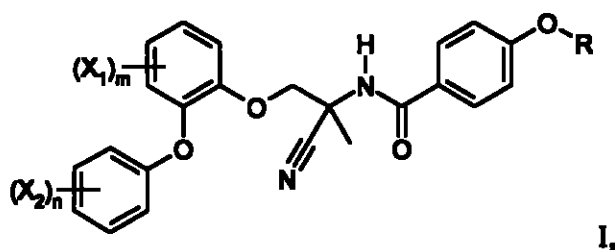


(I)

15

COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO Y SU USO COM **PESTICIDAS**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de
5 amidoacetónitrilo de la fórmula:



10

I,

en donde:

R significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-
15 alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, o haloalcóxido de 1 a 6 átomos
de carbono-haloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

X₁ significa halógeno, en donde, si m es mayor que 1, X₁
puede ser halógeno variable;

X₂ significa halógeno, en donde, si n es mayor que 1, X₂
20 puede ser halógeno variable;

m significa 1, 2, 3, ó 4; y

n es 1, 2, 3, 4, ó 5;

opcionalmente diaestereoisómeros, isómeros E/Z, mezclas
de isómeros E/Z, y/o tautómeros, cada uno respectivamente en forma
25 libre o en forma de sal, su preparación y uso en el control de endo- y

ecto-parásitos, en especial helmintos, dentro y sobre animales de sangre caliente, en especial ganado productor y animales domésticos, así como en plantas; además plaguicidas que contienen cuando menos uno de estos compuestos.

5 Los compuestos de aminoacetonitrilo sustituido que tienen actividad plaguicida se describen, por ejemplo, en la Patente Europea Número EP-0,953,565 A2. Sin embargo, los ingredientes activos específicamente dados a conocer en la misma pueden no siempre satisfacer los requerimientos con respecto a la potencia y al
10 espectro de actividad. Por consiguiente, existe una necesidad de ingredientes activos con mejores propiedades plaguicidas. Ahora se ha encontrado que los compuestos de amidpacetonitrilo de la fórmula I tienen excelentes propiedades plaguicidas, en especial contra endo- y ecto-parásitos dentro y sobre animales de sangre caliente y
15 plantas.

 Alquilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, por ejemplo de haloalquilo y alcoxilo - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en
20 cuestión, ya sea de cadena recta, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, ó hexilo, o de cadena ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, isopentilo, neopentilo, o Isohexilo.

 Halógeno - como un grupo por sí mismo y como un elemento
25 estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo o

haloalcoxilo - es flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo, en particular flúor o cloro.

Los grupos y compuestos que contienen carbono sustituidos por halógeno, tales como haloalquilo o haloalcoxilo, pueden estar
5 parcialmente halogenados o perhalogenados, en donde, en el caso de la halogenación múltiple, los sustituyentes de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalcoxilo o haloalquilo - son metilo que
10 está mono- a tri-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF_2 ó CF_3 ; etilo que está mono- a penta-sustituido por flúor, cloro, y/o bromo, tal como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF ó CClFCHClF ; propilo o isopropilo mono- a hepta-sustituidos por flúor, cloro y/o bromo, tales
15 como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, ó $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, mono- a nona-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros, sustituido de una a once veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno
20 de sus isómeros, sustituido de una a trece veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$, ó $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Los grupos alcoxilo de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxilo es, por ejemplo,
25 metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo normal,

isobutoxilo, butoxilo secundario, y butoxilo terciario, así como los isómeros pentiloxilo y hexiloxilo; de preferencia metoxilo y etoxilo. Los grupos haloalcoxilo de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalcoxilo es, por ejemplo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, y 2,2,2-tricloroetoxilo; de preferencia difluorometoxilo, 2-cloroetoxilo, y trifluorometoxilo.

Las modalidades preferidas dentro del alcance de la Invención son:

(1) Un compuesto de la fórmula I, en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en especial haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

más particularmente haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

(2) Un compuesto de la fórmula I, en donde X_1 es cloro o flúor;

en especial cloro;

(3) Un compuesto de la fórmula I, en donde X_2 es cloro o flúor;

en especial cloro;

- 3;
3;
en especial 1 ó 2;
particularmente 1;
5
- (4) Un compuesto de la fórmula I, en donde m es 1, 2, ó
3;
en especial 1 ó 2;
particularmente 1;
10
- (5) Un compuesto de la fórmula I, en donde n es 1, 2, ó
3;
en especial 1 ó 2;
particularmente 2;
10
- (6) Un compuesto de la fórmula I, en donde:
R significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
X₁ significa cloro o flúor;
15 X₂ significa cloro o flúor;
m es 1, 2, ó 3, y
n es 1, 2, ó 3;
- (7) Un compuesto de la fórmula I, en donde:
20 R es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
X₁ y X₂ son cloro;
m es 1 ó 2, y
n es 1 ó 2;
- (8) Un compuesto de la fórmula I, en donde:
25

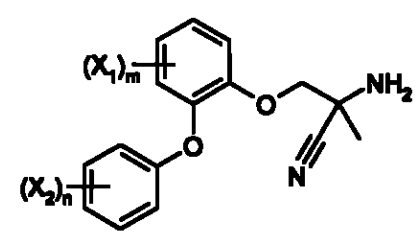
R es haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
 X₁ y X₂ son cloro;
 m es 1, y
 n es 2.

5

Dentro del contexto de la invención, se da una preferencia particular a los compuestos de la fórmula I enlistados en la Tabla 1, y más particularmente los nombrados en los ejemplos de síntesis.

Un objeto adicional de la invención es el proceso para la
 10 preparación de los compuestos de la fórmula I, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

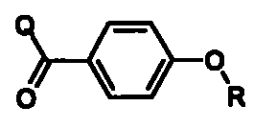
15



II,

20

análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X₁, X₂, m, y n se definen como se da para la fórmula I, con un compuesto de la fórmula:



III,

25

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R

se define como se da para la fórmula I, y Q es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador básico, y si se desea, un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de la fórmula I, se separa una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el método, y se aísla el isómero deseado, y/o un compuesto libre de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método, se convierte en una sal, o una sal de un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de la fórmula I o en otra sal.

Lo que se ha mencionado anteriormente para sales de los compuestos I, se aplica de una manera análoga a los materiales de partida mencionados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

Los componentes de reacción se pueden hacer reaccionar unos con otros como tales, es decir, sin la adición de un solvente o diluyente, por ejemplo en la fusión. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es conveniente la adición de un solvente o diluyente inerte, o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de estos solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos, e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano, o tetracloroetano;

éteres, tales como dietiléter, dipropiléter, di-isopropiléter, dibutiléter, terbutilmetiléter, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano, o dioxano; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, o metilisobutilcetona; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ó triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo.

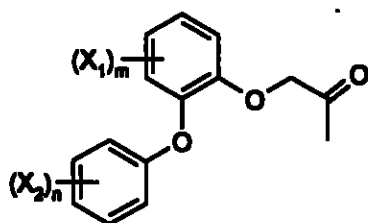
10 Los grupos salientes Q preferidos son halógenos, tosilatos, mesilatos, y triflatos, más preferiblemente halógenos, en especial cloro.

Las bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas, o alquilsililamidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos; alquilaminas, alquilendiaminas, opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, cicloalquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Aquéllas que se pueden mencionar a manera de ejemplo son de hidróxido, hidruro, amida, metanolato, acetato, y carbonato de sodio; terbutanolato, hidróxido, carbonato, e hidruro de potasio; di-isopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, di-isopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina,

hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). Se da preferencia a diisopropiletilamina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La reacción convenientemente tiene lugar en un rango de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +100°C, de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente +40°C.

Un objeto adicional de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula II, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



IV,

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , m , y n son como se definen para la fórmula I, con un cianuro inorgánico u orgánico y NH_3 , y si se desea, un compuesto de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de la fórmula II, se separa de una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el método, y se aísla el isómero deseado, y/o un compuesto libre de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en

una sal, o una sal de un compuesto de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de la fórmula II o en otra sal.

5 Los cianuros adecuados son cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de trimetilsililo, y cianohidrina de acetona.

El método general para hacer reaccionar los compuestos de carbonilo, por ejemplo de la fórmula IV, con cianuros y aminas, por ejemplo de la fórmula R_6-NH_2 , es una reacción de Strecker, por ejemplo como en Organic Synthesis Coll. Volumen 3, 88 (1973).

10 Las sales de los compuestos I se pueden producir de una manera conocida. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos I se pueden obtener mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases se pueden obtener mediante el tratamiento con
15 una base adecuada o con un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir en los compuestos I libres por medios usuales, las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con una composición
20 básica adecuada o con un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir en otras
25 sales de los compuestos I de una manera conocida; las sales de

adición de ácido se pueden convertir por ejemplo en otras sales de adición de ácido, por ejemplo mediante el tratamiento de una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal de metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario, o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente adecuado en el que sea insoluble una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, y que por lo tanto se precipite hacia afuera de la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o de las condiciones de reacción, los compuestos I con características formadoras de sal, se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

Los compuestos I también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, y/o también pueden incluir otros solventes utilizados, por ejemplo, cuando sea necesario para la cristalización de los compuestos presentes en forma sólida.

Los compuestos I pueden estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos y/o geométricos, o como una mezcla de los mismos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como a todas las posibles mezclas isoméricas, y por consiguiente, se debe entender así anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, inclusive cuando no se mencionen específicamente los detalles estereoquímicos en cada caso.

Las mezclas diaestereoisoméricas de los compuestos I, que se pueden obtener mediante el proceso o de otra manera, con base en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, en los diaestereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización

fraccionaria, destilación, y/o cromatografía.

La división de las mezclas de enantiómeros, que se pueden obtener de conformidad con lo mismo, en los isómeros puros, se puede lograr mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante
5 recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, mediante cromatografías sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) sobre acetilcelulosa, con la asistencia de microorganismos apropiados, mediante disociación con enzimas inmovilizadas específicas, por
10 medio de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quirales, en donde solamente forme complejo un enantiómero.

De acuerdo con la invención, aparte de la separación de las mezclas de isómeros correspondientes, también se pueden aplicar
15 los métodos generalmente conocidos de síntesis diaestereoselectiva o enantioselectiva para obtener los diaestereoisómeros o enantiómeros puros, por ejemplo llevando a cabo el método de la invención usando eductos con la estereoquímica correspondientemente adecuada.

20 Es conveniente aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, por ejemplo el enantiómero, en el entendido de que los componentes individuales tengan diferente eficacia biológica.

En el método de la presente invención, los materiales de partida y los intermediarios utilizados son de preferencia aquéllos
25 que conduzcan a los compuestos I descritos al principio como

especialmente útiles.

La invención se refiere en particular al método de preparación descrito en los ejemplos.

5 Los materiales de partida y los intermediarios que son nuevos y que se utilizan de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos I, así como su uso y proceso para su preparación, de una manera similar forman un objeto de la invención.

10 Los compuestos I de acuerdo con la invención son notorios por su amplio espectro de actividad, y son valiosos ingredientes activos para utilizarse en el control de plagas, incluyendo en particular el control de endo- y ecto-parásitos, en especial helmintos, dentro y sobre animales de sangre caliente, en especial ganado y animales domésticos, y también en plantas, mientras que son bien tolerados por los animales de sangre caliente, los peces, y las
15 plantas.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros, y garrapatas. Éstos incluyen insectos de los órdenes: Lepidópteros, Coleópteros, Homópteros, Heterópteros, Dípteros, Tisanópteros, Ortópteros,
20 Anoplura, Sifonápteros, Malófagos, Tísanura, Isópteros, Psocópteros, e Himenópteros. Sin embargo, se los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquéllos que dan problemas a los seres humanos o a los animales, o que portan patógenos, por ejemplo moscas, tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*,
25

Hypoderma bovis, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*,
Dermatobia hominis, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus*
intestinalis, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans*,
y palomillas (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*,
5 *Psychodidae*, pero también parásitos succionadores de sangre, por
ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides*
canis (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*,
Dermatophilus penetrans, piojos, tales como *Damalina ovis*,
Pediculus humanis, insectos mordedores y moscas de caballos
10 (*Tabanidae*), *Haematopota spp.*, tales como *Haematopota pluvialis*,
Tabanidea spp., tales como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae*
spp., tales como *Chrysops caecutiens*, moscas tsetsé, tales como las
especies de *Glossinia*, insectos mordedores, en particular
cucarachas, tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*,
15 *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*,
Sarcoptes scabiei, *Psoroptes ovis*, y *Psorergates spp.*, y finalmente,
pero no cuando menos, garrapatas. Las últimas pertenecen al orden
Acarina. Los representantes conocidos de las garrapatas son, por
ejemplo *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*,
20 *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*,
Rhipicephalus, *Argas*, *Otobius*, y *Ornithodoros*, y similares, que de
preferencia infestan a los animales de sangre caliente, incluyendo a
los animales de granja, tales como reses, cerdos, ovejas, y cabras,
aves de corral, tales como pollos, pavos, y gansos, animales de piel,
25 tales como mink, zorras, chinchillas, conejos y similares, así como

animales domésticos, tales como gatos y perros, pero también a los seres humanos.

Los compuestos I de conformidad con la invención también
5 son activos contra todas las etapas de desarrollo individuales de las plagas de animales que muestran una sensibilidad normal, así como aquéllas que muestran resistencia, tales como insectos y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida, y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se puede manifestar directamente
10 por sí mismo, es decir, aniquilando las plagas, ya sea inmediatamente o después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando se presenta la muda, o destruyendo sus huevos, o bien indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o el índice de eclosión, correspondiente una buena
15 eficacia a un índice plaguicida (mortalidad) de cuando menos el 50 al 60 por ciento.

Los compuestos I también se pueden utilizar contra las plagas de higiene, en especial del orden de los Dípteros de las familias *Sarcophagidae*, *Anophillidae*, y *Culicidae*; de los órdenes
20 *Ortópteros*, *Dictiópteros* (por ejemplo, de la familia *Blattidae*), e Himenópteros (por ejemplo, de la familia *Formicidae*).

Los compuestos I también tienen una eficacia sostenible sobre ácaros parasitarios e insectos de plantas. En el caso de los ácaros-araña del orden *Acarina*, son efectivos contra los huevos,
25 ninfas, y adultos de *Tetranychidae* (*Tetranychus spp.* y *Panonychus*

spp.).

Tienen una alta actividad contra los insectos succionadores del orden de Homópteros, en especial contra las plagas de las familias *Aphididae*, *Delphacidae*, *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*,
5 *Diaspididae*, y *Eriophyidae* (por ejemplo, ácaro de añublo de fruta cítrica); de los órdenes de Hemípteros, Heterópteros, y Tisanópteros, y sobre los insectos comedores de plantas de los órdenes de Lepidópteros, Coleópteros, Dípteros, y Ortópteros.

También son similarmente adecuados como insecticidas del
10 suelo contra las plagas de la tierra.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son efectivos contra todas las etapas de desarrollo de los insectos succionadores y de los insectos comedores en cultivos, tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soya, papas, verduras, fruta, tabaco,
15 lúpulos, cítricos, aguacates, y otros cultivos.

Los compuestos de la fórmula I también son efectivos contra los nemátodos de plantas de las especies *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus*, y otros.

En particular, los compuestos son efectivos contra
20 helmintos, en los cuales, los nemátodos y tremátodos endoparasitarios pueden ser la causa de serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, conejillos de indias, y aves exóticas. Los nemátodos típicos de esta indicación son:
25 *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*,

Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris, y Parascaris. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de
5 *Fasciolidae*, en especial *Fasciola hepatica*.

También se podría demostrar de una manera sorprendente e inesperada, que los compuestos de la fórmula I tienen una eficacia excepcionalmente alta contra los nemátodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto se puede demostrar *in vitro*
10 mediante la prueba LDA, e *in vivo*, por ejemplo, en jerbos mongoles y en ovejas. Se demostró que las cantidades de sustancia activa que aniquilan a las cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, también son suficientemente efectivas para controlar a las cepas correspondientes que sean
15 resistentes a los bencimidazoles, levamisol, y lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina).

Ciertas plagas de las especies de *Nematodirus, Cooperia*, y *Oesophagostomum*, infestan el tracto intestinal del animal huésped, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia*
20 parasitizan en el estómago, y otras de la especie *Dictyocaulus* parasitizan en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias *Filaridae* y *Setariidae*, se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos, y el tejido subcutáneo. Un parásito
25 particularmente notorio es el gusano del corazón del perro,

Dirofilaria immitis. Los compuestos de la fórmula I son altamente efectivos contra estos parásitos.

Las plagas que se pueden controlar mediante los compuestos de la fórmula I también incluyen aquéllos a partir de la
5 clase *Cestoda* (gusanos de cinta), por ejemplo de las familias *Mesocestoidae*, en especial del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dilepididae*, en especial *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquall*, y *Diplopylidium* spp., y *Taeniidae*, en especial *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*,
10 *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., más preferiblemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, así como *Multiceps multiceps*.

15 Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para el control de *Coccidiose*, que puede aparecer especialmente en lechones y pollos. Aparte de las bacterias *Coli* y de *Clostridiae*, los *Coccidiae* son una de las causas más importantes de diarrea en los lechones no destetados. El tipo más importante en el caso de los
20 lechones es *Isospora suis*. Los lechones llegan a infectarse con los ooquistes (esporas) de *Isospora suis* a través de la boca. Los ooquistes migran hacia adentro del intestino delgado, en donde penetran en la mucosa del intestino delgado. Allí, pasan a través de diferentes etapas de desarrollo. Entre el quinto y noveno, y el 11° a
25 14° días después de la infección, los *Coccidiae* emergen de la

mucosa intestinal y son luego detectables de nuevo en las heces. Este brote causa un gran daño a la mucosa intestinal. Los lechones reaccionan mediante la exhibición de diarrea parcialmente amarillenta-pastosa a acuosa. Tiene un olor rancio.

5 Ocasionalmente, los lechones individuales vomitan. Es costumbre que la diarrea se presente entre el octavo y el décimo quinto días de edad.

De una manera más particular, se controlan *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps*
10 *multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides* spp., *Echinococcus granulosus*, y *E. multilocularis* sobre o dentro de perros y gatos simultáneamente con *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma* spp., *Toxocara* spp. y/o *Trichuris vulpis*. De una manera igualmente preferida, se controlan *Ctenocephalides felis* y/o *C. canis*
15 simultáneamente con los nemátodos y céstodos anteriormente mencionados.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I son adecuados para el control de parásitos patogénicos para el ser humanos. De éstos, los representantes típicos que aparecen en el
20 tracto digestivo son aquéllos de las especies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongylodes*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra los parásitos de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Filaridae*, que aparecen en la
25 sangre, en el tejido, y en diferentes órganos, y también contra

Dracunculus, y los parásitos de las especies *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan en particular el tracto gastrointestinal.

En adición, los compuestos de la fórmula I también son efectivos contra los hongos dañinos y patogénicos en plantas, así como en seres humanos y animales.

La buena actividad plaguicida de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención corresponde a un índice de mortalidad de cuando menos el 50 al 60 por ciento de las plagas mencionadas. En particular, los compuestos de la fórmula I son notorios por la duración de eficacia excepcionalmente larga.

Los compuestos de la fórmula I de preferencia se emplean en una forma no modificada, o de preferencia junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en la técnica de la formulación, y por consiguiente, se pueden procesar de una manera conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos, o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes.

La formulación, es decir, los agentes, las preparaciones, o las composiciones que contienen al ingrediente activo de la fórmula I, o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se producen de una manera conocida por sí misma, por ejemplo

mediante mezcla íntima y/o mollenda de los ingredientes activos con composiciones extensoras, por ejemplo con solventes, vehículos sólidos, y opcionalmente compuestos de actividad superficial (tensoactivos).

5 Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol, o butanol, y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propilenglicol, dipropilenglicoléter, etilenglicol, mono-metiléter o -etiléter de etilenglicol, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona, o alcohol de diacetona, solventes fuertemente polares, 10 tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, tales como aceite de semilla de colza, de ricino, de coco, o de semilla de soya; y también, si es apropiado, aceites de silicona.

 Las formas de aplicación preferidas para utilizarse en 15 animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (inundaciones), aditivos de alimentos, polvos, tabletas, incluyendo tabletas efervescentes, bolos, cápsulas, microcápsulas y formulaciones vertidas, en donde se debe tomar en consideración la compatibilidad fisiológica de los 20 excipientes de la formulación.

 Los aglutinantes para tabletas y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas químicamente modificados que sean solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa, o derivados de proteína (por ejemplo metilcelulosa, 25 carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como

zefna, gelatina, y similares), así como polímeros sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinil-pirrolidona, etc. Las tabletas también contienen rellenos (por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), abrillantadores y desintegrantes.

Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados alimenticios, entonces los vehículos utilizados son, por ejemplo, alimentos de alto desempeño, granos alimenticios, o concentrados de proteína. Estos concentrados de alimento o composiciones pueden contener, aparte de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos, u otros plaguicidas, primordialmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidlostáticos, o inclusive preparaciones de hormonas, sustancias que tengan acción anabólica, o sustancias que promuevan el crecimiento, que afecten la calidad de la carne de los animales para matanza, o que sean benéficos para el organismo de otra manera. Si las composiciones o los ingredientes activos de la fórmula I contenidos en las mismas, se agregan directamente al alimento o a las artesas para beber, entonces el alimento o bebida formulada contiene a los ingredientes activos de preferencia en una concentración de aproximadamente el 0.0005 al 0.02 por ciento en peso (de 5 a 200 ppm).

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con plaguicidas que tengan la misma esfera de

actividad, por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tengan otra esfera de actividad, por ejemplo para ampliar el rango de actividad. También puede tener sentido agregar los denominados "repelentes". Si se desea extender el rango de actividad para los endoparásitos, por ejemplo gusanos, los compuestos de la fórmula I se combinan adecuadamente con sustancias que tengan propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con composiciones antibacterianas. Debido a que los compuestos de la fórmula I son adulticidas, es decir, debido a que son efectivos en particular contra la etapa adulta de los parásitos objetivo, la adición de plaguicidas que en su lugar ataquen a las etapas juveniles de los parásitos puede ser muy conveniente. De esta manera, se cubrirá la mayor parte de los parásitos que produzcan un gran daño económico. Más aún, esta acción contribuirá sustancialmente para evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, es decir, que se puede reducir la cantidad total de ingrediente activo, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de componentes de combinación, y los componentes de combinación especialmente preferidos se mencionan subsecuentemente, en donde las combinaciones pueden contener uno o más de estos componentes en adición a un compuesto de la fórmula I.

Los componentes adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con diferentes

mecanismos de actividad, los cuales se mencionan subsecuentemente, y hay sido conocidos por la persona experta en la materia durante un largo tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; ingredientes activos
5 que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda amplia, acaricidas de banda amplia, y nematocidas; y también los antihelmínticos bien conocidos y las sustancias que repelan a los insectos y/o ácaros, dichos repelentes o alejadores.

10 Los ejemplos no limitantes de los insecticidas y acaricidas adecuados son:

1. Abamectina
2. AC 303 630
3. Acefat
- 15 4. Acrinatrina
5. Alanicarb
6. Aldicarb
7. -cipermetrina
8. Alfamectrina
- 20 9. Amitraz
10. Avermectina B₁
11. AZ 60541
12. Azinfos A
13. Azinfos M
- 25 14. Azociclotina

- | | | |
|----|-----|-----------------------------------|
| | 15. | Toxina de <i>Bacillus subtil.</i> |
| | 16. | Bendiocarb |
| | 17. | Benfuracarb |
| | 18. | Bensultap |
| 5 | 19. | -ciflutrina |
| | 20. | Bifentrina |
| | 21. | BPMC |
| | 22. | Brofenprox |
| | 23. | Bromofos A |
| 10 | 24. | Bufencarb |
| | 25. | Buprofezina |
| | 26. | Butocarboxima |
| | 27. | Butilpiridabeno |
| | 28. | Cadusafos |
| 15 | 29. | Carbarillo |
| | 30. | Carbofurano |
| | 31. | Carbofenotión |
| | 32. | Cartap |
| | 33. | Cloetocarb |
| 20 | 34. | Cloretoxifos |
| | 35. | Clorfenapir |
| | 36. | Clorfluazurón |
| | 37. | Clormefos |
| | 38. | Clorpirifos |
| 25 | 39. | Cis-resmetrina |

	40. Clocitrina
	41. Clofentecina
	42. Cianofos
	43. Cicloprotrina
5	44. Clflutrina
	45. Cihexatina
	46. D 2341
	47. Deltametrina
	48. Demetón M
10	49. Demetón S
	50. Demetón-S-metilo
	51. Diclofentlón
	52. Diclifos
	53. Dietión
15	54. Diflubenzurón
	55. Dimetoato
	56. Dimetilvinfos
	57. Dioxatlón
	58. DPX-MP062
20	59. Edifenfos
	60. Enamectina
	61. Endosulfano
	62. Esfenvalerato
	63. Etiofencarb
25	64. Etión

	65. Etofenprox
	66. Etoprofos
	67. Etrimfos
	68. Fenamifos
5	69. Fenazaquina
	70. Fenbutatinoxida
	71. Fenitrotión
	72. Fenobucarb
	73. Fenotiocarb
10	74. Fenoxlcarb
	75. Fenpropatrina
	76. Fenpirad
	77. Fenpiroximato
	78. Fentión
15	79. Fenvalerato
	80. Fipronil
	81. Fluazinam
	82. Fluazurón
	83. Fluciclozurón
20	84. Fluctrinato
	85. Flufenoxurón
	86. Flufenprox
	87. Fonofos
	88. Formotión
25	89. Fostiazato

	90. Fubfenprox
	91. HCH
	92. Heptenofos
	93. Hexaflumurón
5	94. Hexitiazox
	95. Hidropreno
	96. Imidacloprida
	97. Hongos activos contra insectos
	98. Nemátodos activos contra insectos
10	99. Virus activos contra insectos
	100. Iprobenfos
	101. Isofenfos
	102. Isoprocarb
	103. Isoxatión
15	104. Ivermectina
	105. -Cihalotrina
	106. Lufenurón
	107. Malatión
	108. Mecarbam
20	109. Mesulfenfos
	110. Metaldehído
	111. Metamldofos
	112. Metlocarb
	113. Metomilo
25	114. Metopreno

	115. Metolcarb
	116. Mevinfos
	117. Milbemectina
	118. Moxidectina
5	119. Naled
	120. NC 184
	121. NI-25, Acetamiprida
	122. Nitenpiram
	123. Ometoato
10	124. Oxamilo
	125. Oxidemetón M
	126. Oxideprofos
	127. Paratión
	128. Paratión-metilo
15	129. Permetrina
	130. Fentoato
	131. Forato
	132. Fosalona
	133. Fosmet
20	134. Foxima
	135. Pirimicarb
	136. Pirmifos A
	137. Pirmifos M
	138. Promecarb
25	139. Propafos

	140. Propoxur
	141. Protiofos
	142. Protoato
	143. Piraclofos
5	144. Piradafentlón
	145. Piresmetrina
	146. Piretro
	147. Piridabeno
	148. Pirimidifeno
10	149. Piriproxifeno
	150. RH 5992
	151. RH-2485
	152. Salitlón
	153. Sebufos
15	154. Silafluofeno
	155. Espinosad
	156. Sulfotep
	157. Sulprofos
	158. Tebufenozida
20	159. Tebufenpirad
	160. Tebupirimfos
	161. Teflubenzurón
	162. Teflutrina
	163. Temefos
25	164. Terbam

- 165. Terbufos
- 166. Tetraclorvinfos
- 167. Tiafenox
- 168. Tiodicarb
- 5 169. Tiofanox
- 170. Tionacina
- 171. Turingiensina
- 172. Tralometrina
- 173. Triarateno
- 10 174. Triazamato
- 175. Triazofos
- 176. Triazurón
- 177. Triclorfón
- 178. Triflumurón
- 15 179. Trimetacarb
- 180. Vamidotión
- 181. XMC (metilcarbamato de 3,5-xililo)
- 182. Xililcarb
- 183. YI 5301/5302
- 20 184. -Cipermetrina
- 185. Zetametrina

Los ejemplos no limitantes de los antihelmínticos adecuados
se mencionan subsecuentemente; unos cuantos representantes
25 tienen una actividad insecticida y acaricida en adición a la actividad

antihelmíntica, y ya están parcialmente en la lista anterior:

- (A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7, 11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- α]isoquinolina.
- 5 (A2) Closantel = 3,5-diiodo-N-[5-cloro-2-metil-4-(α -clano-4-clorobencil)fenil]-salicilamida.
- (A3) Triclabendazol = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-tiometil-1H-bencimidazol.
- (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol.
- 10 (A5) Mebendazol = metiléster de ácido 5-benzoil-1H-bencimidazol-2-Il)carbámico.
- (A6) Omfolotina = un producto de fermentación macrocíclico del hongo *Omfolotus olearius* descrito en la Publicación Número WO 97/20857.
- (A7) Abamectina = avermectina B1
- 15 (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1.
- (A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxi-imino)-milbemicina B.
- (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-avermectina A1a.
- 20 (A11) Milbamectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4.
- (A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbamectina.

Los ejemplos no limitantes de los repelentes y alejadores son:

- 25 (R1) DEET = (N,N-dietil-m-toluamida).

(R2) KBR 3023 = N-butil-2-oxycarbonil-2-(2-hidroxietil)-piperidina.

(R3) Cimlazol = N-2,3-dihidro-3-metil-1,3-tiazol-2-iliden-2,4-xilideno.

Los participantes en la mezcla son mejor conocidos por los especialistas en este campo. La mayoría se describen en las diferentes ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otros en las diferentes ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, E.U.A., o en la literatura de patente. Por consiguiente, el siguiente listado está restringido a unos cuantos lugares en donde se pueden encontrar a manera de ejemplo.

- (I) 2-metil-2-(tiometil)propionaldehído-O-metilcarbamoiloxima (Aldicarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, Página 26;
- 15 (II) S-(3,4-dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil) O,O-dimetil-fosforoditioato (Azinfos-metilo), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 67;
- (III) Etil-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloxicarbonil(metil)tiolamino]-N-isopropil-β-alaninato(Benfuracarb) del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 96;
- 20 (IV) 2-metilbifenil-3-ilmetil-(Z)-(1RS)-cis-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato
- 25 (Bifentrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The

- British Crop Protection Council, Londres, página 118;
- (V) 2-terbutilimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-tiadiazinan-4-ona
(Buprofecina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 157;
- 5 (VI) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilcarbamato
(Carbofurano), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 188;
- (VII) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutiltioami-
no)metilcarbamato (Carbosulfano), del The Pesticide Manual,
10 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council,
Londres, página 188;
- (VIII) S,S'-(2-dimetilaminotrimetilen)bis(tiocarbamato) (Cartap), del
The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 193;
- 15 (IX) 1-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi) fenil]-3-
(2,6-difluorobenzoil)-urea (Clorfluazurón), del The Pesticide
Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection
Council, Londres, página 213;
- (X) O,O-dietil-O-3,5,6-tricloro-2-piridil-fosforotioato (Clorpirifos),
20 del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 235;
- (XI) (RS)- -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil-(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-
(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Ciflutrina),
del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
25 Protection Council, Londres, página 293;

- (XII) Mezcla de (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-propenil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1S,3S)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato (Lambda-Cihalotrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 300;
- (XIII) Racemato que consiste en (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibencil-(1S,3S)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato (Alfa-cipermetrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 308;
- (XIV) una mezcla de los estereoisómeros de (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(1RS,3RS,1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato (zeta-cipermetrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 314;
- (XV) (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropan-carboxilato (Deltametrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 344;
- (XVI) 1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Diflubenzurón), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-hexacloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-

ilenbismetilen)-sulfito (Endosulfano), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 459;

5 (XVIII) α -tioetil-o-tolil-metilcarbamato (Etiofencarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 479;

(XIX) O,O-dimetil-O-4-nitro-m-tolil-fosforotioato (Fenitro-tión), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 514;

10 (XX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;

(XXI) (RS)- α -ciano-3-fenoxibencil-(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metilbutirato (Fenvalerato), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
15 The British Crop Protection Council, Londres, página 539;

(XXII) S-[formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetil-fosforodi-tioato (Formotión), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 625;

(XXIII) 4-tiometil-3,5-xilil-metilcarbamato (Metlocarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;

(XXIV) 7-clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilfos-fato (Heptenofos), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
25 The British Crop Protection Council, Londres, página 670;

- (XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (Imidacloprid), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 706;
- 5 (XXVI) 2-isopropilfenil-metilcarbamato (Isoprocarb), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 729;
- (XXVII) O,S-dimetil-fosforamidotioato (Metamldofos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 808;
- 10 (XXVIII) S-metil-N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato (Metomilo), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 815;
- (XXIX) Metil-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinfos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 844;
- 15 (XXX) O,O-dietil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratión), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 926;
- (XXXI) O,O-dimetil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratión-metilo), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 928;
- 20 (XXXII) S-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-O,O-dietil-fosforoditioato (Fosalona), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 963;
- 25

- (XXXIII) 2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetil-carbamato
(Pirimicarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The
British Crop Protection Council, Londres, página 985;
- 5 (XXXIV) 2-isopropoxifenil-metilcarbamato (Propoxur), del The
Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 1036;
- (XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluoroben-zoil)urea
(Teflubenzurón), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 1158;
- 10 (XXXVI) S-terbutiltlometil-O,O-dietil-fosforoditloato (Terbufos), del
The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 1165;
- (XXXVII) Etil-(3-terbutil-1-dimetilcarbamoil-1H-1,2,4-triazol-5-il-
tio)acetato (Triazamato), del The Pesticide Manual, 11^a Edición
15 (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página
1224;
- (XXXVIII) Abamectina, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 3;
- (XXXIX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The
20 Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 516;
- (XL) N-terbutil-N'-(4-etilbenzoi)-3,5-dimetilbenzohidrazida
(Tebufenozida), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 1147;
- 25 (XLI) (+)-5-amino-1-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-4-

trifluorometilsulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 545;

5 (XLII) (RS)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil(1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (beta-Ciflutrina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 295;

10 (XLIII) (4-etoxifenil)[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil] (dimetil)silano (Silafluofeno), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1105;

(XLIV) (E)- α -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-ilmetilenamino-oxi)-p-toluenato de terbutilo (Fenpiroximato), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 530;

15 (XLV) 2-terbutil-5-(4-terbutiltiobencil)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (Piridabeno), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1161;

20 (XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]etoxi]-quinazolina (Fenazaquina), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 507;

(XLVII) 4-fenoxifenil-(RS)-2-(piridiloxi)propil-éter (Piriproxifeno), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1073;

25 (XLVIII) 5-cloro-N-{2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil}-6-etilpirimidin-4-amina (Pirimidifeno), del The Pesticide Manual,

11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1070;

(XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etil-N'-metil-2-

5 nitrovinilidendiamina (Nitenpiram), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 880;

(L) (E)-N¹-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N²-ciano-N¹-metilaceta-midina (NI-25, Acetamiprid), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 9;

10 (LI) Avermectina B₁, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;

(LII) un extracto de una planta activo contra insectos, especialmente (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexahidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-b]furo[2,3-h] cromen-6-ona (Rotenona),
15 del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1097; y un extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 59; y

20 (LIII) una preparación que contiene nemátodos activos contra insectos, de preferencia *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 671; *Steinernema feltiae*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición
25 (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página

1115, y *Steinernema scapterisci*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116;

- 5 (LIV) una preparación que se puede obtener a partir de *Bacillus subtilis*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 72; o a partir de una cepa de *Bacillus thuringiensis* con la excepción de los compuestos aislados a partir de GC91 o a partir de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 73;
- 10 (LV) una preparación que contiene hongos activos contra insectos, de preferencia *Verticillium lecanii*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 85; y *Beauveria bassiana*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 83;
- 15 (LVI) una preparación que contiene virus activos contra insectos, de preferencia *Neodiprion sertifer* NPV, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; *Mamestra brassicae* NPV, del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 759, y virus *Cydia pomonella* *granulosis*, del The Pesticide Manual, 11^a Edición
- 20
- 25

(1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 291;

(CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonil(4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2e]oxazolin-4a-carboxilato (DPX-MP082, Indoxicarb), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 453;

(CLXXXII) N'-terbutil-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, Metoxifenoazida), del The Pesticide Manual, 11^a Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1094; y

(CLXXXIII) isopropiléster del ácido N'-[4-metoxibifenil-3-il]-hidrazincarboxílico (D 2341), de Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487-493;

(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, 25-29 de agosto (1996), AGRO-020. Editor: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Como una consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto esencial adicional de la presente invención se refiere a preparaciones en combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizadas porque contienen, en adición a un compuesto de la fórmula I, cuando menos un ingrediente activo adicional, con una esfera de actividad igual o diferente, y cuando menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente

Invención no está restringida a combinaciones dobles.

Como regla, las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención contienen del 0.1 al 99 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 95 por ciento en peso del ingrediente activo de la fórmula I, Ia, ó mezclas de los mismos, y del 99.9 al 1 por ciento en peso, en especial del 99.8 al 5 por ciento en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo del 0 al 25 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 25 por ciento en peso de un tensoactivo.

La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se vayan a tratar, puede tener lugar tópicamente, peroralmente, parenteralmente, o subcutáneamente, estando la composición presente en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones (inundaciones), polvos, tabletas, bolos, cápsulas, y formulaciones vertidas.

El método vertido o aplicado consiste en aplicar el compuesto de la fórmula I a un lugar específico de la piel o del pelo, convenientemente al cuello o al lomo del animal. Esto tiene lugar, por ejemplo, mediante la aplicación de un cotonete o rocío de la formulación vertida o aplicada a un área relativamente pequeña del pelo, desde donde se dispersa la sustancia activa casi automáticamente sobre amplias áreas del pelo, debido a la naturaleza extensora de los componentes de la formulación, y asistido por los movimientos del animal.

Las formulaciones vertidas o aplicadas adecuadamente contienen vehículos que promuevan la dispersión rápida sobre la

superficie de la piel o en el pelo del animal huésped, y en general se consideran como aceites extensores. Los vehículos adecuados son, por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas, tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, oleiléster de ácido oleico, deciléster de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres del ácido cáprico de los alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de 12 a 18 átomos de carbono; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, di-isopropiléster de ácido adípico, adipato de di-butilo normal, o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser conveniente si adicionalmente está presente un agente dispersante, tal como uno conocido en la industria farmacéutica o cosmética. Los ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilen-glicol, y éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol, o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones oleosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, aceite de pino, aceite de linaza, o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en una forma epoxidada. También se pueden utilizar parafinas y aceites de silicona.

En general, una formulación vertida o aplicada contiene del

1 al 20 por ciento en peso de un compuesto de la fórmula I, del 0.1 al 50 por ciento en peso de un agente dispersante, y del 45 al 98.9 por ciento en peso de un solvente.

5 El método vertido o aplicado es especialmente conveniente para utilizarse en animales gregarios, tales como ganado, caballos, ovejas, o cerdos, en donde es difícil o tardado tratar a todos los animales oralmente o mediante inyección. Debido a su simplicidad, este método, por supuesto, también se puede utilizar para todos los demás animales, incluyendo animales domésticos individuales o
10 mascotas, y es muy favorecido por los cuidadores de los animales, debido a que con frecuencia se puede llevar a cabo sin la presencia especialista de un veterinario.

Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones
15 diluidas.

Estas composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes, o viscosantes, así como otros ingredientes activos para alcanzar efectos especiales.

20 Las composiciones antihelmínticas de este tipo, que son utilizadas por el usuario final, similarmente forman un constituyente de la presente invención.

En cada uno de los procesos de conformidad con la invención para el control de plagas, o en cada una de las
25 composiciones para el control de plagas de acuerdo con la invención,

los ingredientes activos de la fórmula I se pueden utilizar en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de las mismas.

La invención también incluye un método para la protección profiláctica de animales de sangre caliente, en especial de ganado productor, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parasitarios, el cual se caracteriza porque los ingredientes activos de la fórmula, o las formulaciones de ingredientes activos preparadas a partir de los mismos, se administran a los animales como un aditivo al alimento o a las bebidas, o también en una forma sólida o líquida, oralmente, mediante inyección, o parenteralmente. La invención también incluye los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención para utilizarse en uno de estos procesos.

Los siguientes ejemplos sirven meramente para ilustrar la invención, sin restringirla, representando el término "ingrediente activo" una sustancia enlistada en la Tabla 1.

En particular, las formulaciones preferidas se forman como sigue:

(% = por ciento en peso)

Ejemplos de Formulación

<u>1. Granulado</u>	a)	b)
ingrediente activo	5%	10%
caolín	94%	-
ácido silícico altamente dispersado	1%	-
atapulgita	-	90%

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se rocía sobre el vehículo, y el solvente subsecuentemente se concentra por evaporación al vacío. El granulado de esta clase se puede mezclar con el alimento del animal.

5 **2. Granulado**

ingrediente activo	3%
polietilenglicol (PM: 200)	3%
caolín	94%
(PM: peso molecular)	

10 El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente en una mezcladora al caolín, que se ha humedecido con polietilenglicol. De esta manera, se obtienen gránulos recubiertos exentos de polvo.

15 **3. Tabletas o bolos**

I.	ingrediente activo	33.00%
	metilcelulosa	0.80%
	ácido silícico altamente dispersado	0.80%
	almidón de maíz	8.40%
20		
	II. Lactosa cristalina	22.50%
	almidón de maíz	17.00%
	celulosa microcristalina	16.50%
	estearato de magnesio	1.00%

25

I. La metilcelulosa se agita en agua. Después de que se ha hinchado el material, se agita el ácido silícico, y la mezcla se suspende homogéneamente. Se mezclan el ingrediente activo y el almidón de maíz. La suspensión acuosa se procesa en esta mezcla y se amasa hasta obtener una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz de 12 M, y se seca.

II. Los cuatro excipientes se mezclan completamente.

III. Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y se comprimen para dar tabletas o bolos.

4. Inyectables

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

- | | | |
|----|---------------------|----------------------|
| 1. | ingrediente activo | 0.1-1.0 gramos |
| | aceite de cacahuete | hasta 100 mililitros |
| 2. | ingrediente activo | 0.1-1.0 gramos |
| | aceite de ajonjolí | hasta 100 mililitros |

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en una parte del aceite con agitación, y si se requiere, con ligero calentamiento, luego, después de enfriarse, se lleva hasta el volumen deseado, y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poros de 0.22 micras.

58
57

B. Solvente miscible en agua (velocidad de liberación promedio)

	ingrediente activo	0.1-1.0 gramos
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol-formal)	40 gramos
5	1,2-propanodiol	hasta 100 mililitros
	Ingrediente activo	0.1-1.0 gramos
	glicerol-dimetil-cetal	40 gramos
	1,2-propanodiol	hasta 100 mililitros

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en una parte del
 10 solvente con agitación, se lleva hasta el volumen deseado, y se filtra
 estéril a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de
 poros de 0.22 micras.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

15	1.	ingrediente activo	0.1-1.0 gramos
		aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 gramos
		1,2-propanodiol	20 gramos
		alcohol bencílico	1 gramo
20		agua para inyección	hasta 100 mililitros
	2.	ingrediente activo	0.1-1.0 gramos
		mono-oleato de sorbitán polietoxi- lado (20 unidades de óxido de etileno)	8 gramos
25		4-hidroximetil-1,3-dioxolano	20 gramos

5A
58

(glicerol-formal)

alcohol bencílico 1 gramo

agua para inyección hasta 100 mililitros

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y
5 el tensoactivo, y se lleva hasta el volumen deseado con agua.
Filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado con un
tamaño de poros de 0.22 micras.

5. Vertido

10 A.

Ingrediente activo 5 gramos

Mirlstato de isopropilo 10 gramos

Isopropanol hasta 100 mililitros

B.

15 Ingrediente activo 2 gramos

Laurato de hexilo 5 gramos

Triglicéridos 15 gramos

de cadena mediana.

Etanol hasta 100 mililitros.

20 C.

Ingrediente activo 2 gramos

Oleato de oleilo 5 gramos

N-metilpirrolidona 40 gramos

Isopropanol hasta 100 mililitros.

25

Los sistemas acuosos también se pueden utilizar de preferencia para aplicación oral y/o intrarruminal.

Las composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo, donde sea apropiado, aceites vegetales epoxidados (aceite de coco, aceite de semilla de colza, o aceite de semilla de soya epoxidados); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservadores, reguladores de viscosidad, aglutinantes, viscosantes, así como fertilizantes u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

También se pueden agregar sustancias biológicamente activas o aditivos adicionales que sean neutros hacia los compuestos de la fórmula I, y que no tengan un efecto dañino sobre el animal huésped que se vaya a tratar, así como sales minerales o vitaminas, a las composiciones descritas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. No limitan la invención. La letra 'h' denota horas.

20 Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1: N-[1-cloro-1-metil-2-(5-cloro-2-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida

a) Se disuelven 5.79 gramos de 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, 2.31 gramos de cloracetona, 3.04 gramos de carbonato de potasio, y 16 miligramos de yoduro de potasio en 70

mililitros de acetona, y se hierven bajo reflujo durante 7 horas. Después de enfriarse, el precipitado se filtra, se concentra por evaporación, el residuo se agita en hexano, se filtra y se concentra por evaporación. De esta manera, se obtiene la 1-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-propan-2-ona, con un punto de fusión de 64-65°C.

b) 6.65 gramos de 1-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-propan-2-ona, y 0.98 gramos de cianuro de sodio, se suspenden en una solución de 50 mililitros de una solución acuosa de amoníaco al 25 por ciento y 5 mililitros de etanol, y se agitan durante 15 horas a temperatura ambiente. El producto crudo subsecuentemente se extrae de la mezcla de reacción con 100 mililitros de acetato de etilo, la fase orgánica se lava dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio y agua, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra por evaporación. De esta manera se obtiene el 2-amino-3-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-2-metil-propionitrilo.

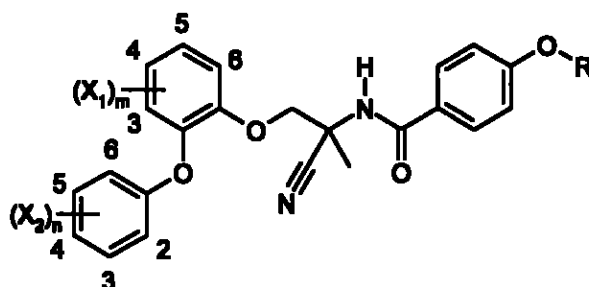
c) Una mezcla de 193 miligramos de etil-di-isopropilamina, 12 miligramos de 4-dimetilaminopiridina, y 323 miligramos de cloruro de 4-(trifluorometoxi)-benzofilo, se agrega por goteo a 0°C a una solución de 445 miligramos de 2-amino-3-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-2-metil-propionitrilo en 25 mililitros de cloruro de metileno, y subsecuentemente se agita durante 24 horas a temperatura ambiente.

Subsecuentemente, la mezcla de reacción se diluye con 100 mililitros de acetato de etilo, luego se lava con una solución saturada

5

10

Tabla 1



20

25

	No.	R	(X ₁) _m	(X ₂) _n	Datos Físicos
5	1.1	CF ₃	4-F	2-F	
	1.2	CF ₃	4-F	4-F	
	1.3	CF ₃	4-F	2,4-F ₂	
	1.4	CF ₃	4-F	2,5-F ₂	
	1.5	CF ₃	4-F	3,4-F ₂	
10	1.6	CF ₃	4-F	3,5-F ₂	
	1.7	CF ₃	4-F	2,3,5-F ₃	
	1.8	CF ₃	4-F	2,4,6-F ₃	
	1.9	CF ₃	4-F	2-Cl	
	1.10	CF ₃	4-F	4-Cl	
15	1.11	CF ₃	4-F	2,4-Cl ₂	p.f. 52-3°
	1.12	CF ₃	4-F	2,5-Cl ₂	
	1.13	CF ₃	4-F	3,4-Cl ₂	
	1.14	CF ₃	4-F	3,5-Cl ₂	
	1.15	CF ₃	4-F	2,3,5-Cl ₃	
20					
25					

	1.16	CF ₃	4-F	2,4,6-Cl ₃	
	1.17	CF ₃	4-F	2,4-F ₂ , 5-Br	
	1.18	CF ₃	4-Cl	2-F	
5	1.19	CF ₃	4-Cl	4-F	
	1.20	CF ₃	4-Cl	2,4-F ₂	
	1.21	CF ₃	4-Cl	2,5-F ₂	
	1.22	CF ₃	4-Cl	3,4-F ₂	
	1.23	CF ₃	4-Cl	3,5-F ₂	
10	1.24	CF ₃	4-Cl	2,3,5-F ₃	
	1.25	CF ₃	4-Cl	2,4,6-F ₃	
	1.26	CF ₃	4-Cl	2-Cl	
	1.27	CF ₃	4-Cl	4-Cl	
	1.28	CF ₃	4-Cl	2,4-Cl ₂	m.p: 136°
15	1.29	CF ₃	4-Cl	2,5-Cl ₂	
	1.30	CF ₃	4-Cl	3,4-Cl ₂	
	1.31	CF ₃	4-Cl	3,5-Cl ₂	
	1.32	CF ₃	4-Cl	2,3,5-Cl ₃	
	1.33	CF ₃	4-Cl	2,4,6-Cl ₃	
20	1.34	CF ₃	4-Cl	2,4-F ₂ , 5-Br	
	1.35	CF ₃	5-F	2-F	
	1.36	CF ₃	5-F	4-F	
	1.37	CF ₃	5-F	2,4-F ₂	
	1.38	CF ₃	5-F	2,5-F ₂	
25					

5	1.39	CF ₃	5-F	3,4-F ₂	
	1.40	CF ₃	5-F	3,5-F ₂	
	1.41	CF ₃	5-F	2,3,5-F ₃	
	1.42	CF ₃	5-F	2,4,6-F ₃	
	1.43	CF ₃	5-F	2-Cl	
10	1.44	CF ₃	5-F	4-Cl	
	1.45	CF ₃	5-F	2,4-Cl ₂	p.f. 106-8°
	1.46	CF ₃	5-F	2,5-Cl ₂	
	1.47	CF ₃	5-F	3,4-Cl ₂	
	1.48	CF ₃	5-F	3,5-Cl ₂	
15	1.49	CF ₃	5-F	2,3,5-Cl ₃	
	1.50	CF ₃	5-F	2,4,6-Cl ₃	
	1.51	CF ₃	5-F	2,4-F ₂ , 5-Br	
	1.52	CF ₃	5-Cl	2-F	
	1.53	CF ₃	5-Cl	4-F	
20	1.54	CF ₃	5-Cl	2,4-F ₂	
	1.55	CF ₃	5-Cl	2,5-F ₂	
	1.56	CF ₃	5-Cl	3,4-F ₂	
	1.57	CF ₃	5-Cl	3,5-F ₂	crist.blancos
	1.58	CF ₃	5-Cl	2,3,5-F ₃	
25	1.59	CF ₃	5-Cl	2,4,6-F ₃	m.p: 131-2°
	1.60	CF ₃	5-Cl	2-Cl	
	1.61	CF ₃	5-Cl	4-Cl	crist.blancos

5	1.62	CF ₃	5-Cl	2,4-Cl ₂	p.f. 124-5°
	1.63	CF ₃	5-Cl	2,5-Cl ₂	vítreo
	1.64	CF ₃	5-Cl	3,4-Cl ₂	p.f. 104-5°
	1.65	CF ₃	5-Cl	3,5-Cl ₂	p.f. 112-3°
	1.66	CF ₃	5-Cl	2,3,5-Cl ₃	
10	1.67	CF ₃	5-Cl	2,4,6-Cl ₃	
	1.68	CF ₃	5-Cl	2,4-F ₂ , 5-Br	p.f. 82-4°
	1.69	CF ₃	4,5-F ₂	2-F	
	1.70	CF ₃	4,5-F ₂	4-F	
	1.71	CF ₃	4,5-F ₂	2,4-F ₂	
15	1.72	CF ₃	4,5-F ₂	2,5-F ₂	
	1.73	CF ₃	4,5-F ₂	3,4-F ₂	
	1.74	CF ₃	4,5-F ₂	3,5-F ₂	
	1.75	CF ₃	4,5-F ₂	2,3,5-F ₃	p.f. 78-80°
	1.76	CF ₃	4,5-F ₂	2,4,6-F ₃	
20	1.77	CF ₃	4,5-F ₂	2-Cl	vítreo
	1.78	CF ₃	4,5-F ₂	4-Cl	
	1.79	CF ₃	4,5-F ₂	2,4-Cl ₂	p.f. 80-3°
	1.80	CF ₃	4,5-F ₂	2,5-Cl ₂	
	1.81	CF ₃	4,5-F ₂	3,4-Cl ₂	crist.blancos
25	1.82	CF ₃	4,5-F ₂	3,5-Cl ₂	p.f. 126-7°
	1.83	CF ₃	4,5-F ₂	2,3,5-Cl ₃	
	1.84	CF ₃	4,5-F ₂	2,4,6-Cl ₃	
	1.85	CF ₃	4,5-F ₂	2,4-F ₂ , 5-Br	

5	1.86	CF ₃	4,5-Cl ₂	2-F	
	1.87	CF ₃	4,5-Cl ₂	4-F	
	1.88	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,4-F ₂	
	1.89	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,5-F ₂	
	1.90	CF ₃	4,5-Cl ₂	3,4-F ₂	
10	1.91	CF ₃	4,5-Cl ₂	3,5-F ₂	
	1.92	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,3,5-F ₃	
	1.93	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,4,6-F ₃	
	1.94	CF ₃	4,5-Cl ₂	2-Cl	
	1.95	CF ₃	4,5-Cl ₂	4-Cl	
15	1.96	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂	p.f. 118°
	1.97	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
	1.98	CF ₃	4,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
	1.99	CF ₃	4,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
	1.100	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,3,5-Cl ₃	
20	1.101	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,4,6-Cl ₃	
	1.102	CF ₃	4,5-Cl ₂	2,4-F ₂ , 5-Br	
	1.103	CF ₃	4-Cl,5-F	2-F	
	1.104	CF ₃	4-Cl,5-F	4-F	
	1.105	CF ₃	4-Cl,5-F	2,4-F ₂	
25	1.106	CF ₃	4-Cl,5-F	2,5-F ₂	
	1.107	CF ₃	4-Cl,5-F	3,4-F ₂	
	1.108	CF ₃	4-Cl,5-F	3,5-F ₂	
	1.109	CF ₃	4-Cl,5-F	2,3,5-F ₃	

68
67

5	1.110	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,4,6-F ₃	
	1.111	CF ₃	4-Cl, 5-F	2-Cl	
	1.112	CF ₃	4-Cl, 5-F	4-Cl	
	1.113	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,4-Cl ₂	amorfo
	1.114	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,5-Cl ₂	
	1.115	CF ₃	4-Cl, 5-F	3,4-Cl ₂	
	1.116	CF ₃	4-Cl, 5-F	3,5-Cl ₂	
10	1.117	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,3,5-Cl ₃	
	1.118	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,4,6-Cl ₃	
	1.119	CF ₃	4-Cl, 5-F	2,4-F ₂ , 5-Br	
	1.120	C ₂ F ₆	5-F	2-F	
15	1.121	C ₂ F ₆	5-F	4-F	
	1.122	C ₂ F ₆	5-F	2,4-F ₂	
	1.123	C ₂ F ₆	5-F	2,5-F ₂	
	1.124	C ₂ F ₆	5-F	3,4-F ₂	
	1.125	C ₂ F ₅	5-F	3,5-F ₂	
	1.126	C ₂ F ₆	5-F	2,3,5-F ₃	
	1.127	C ₂ F ₆	5-F	2,4,6-F ₃	
20	1.128	C ₂ F ₅	5-F	2-Cl	
	1.129	C ₂ F ₅	5-F	4-Cl	
	1.130	C ₂ F ₆	5-F	2,4-Cl ₂	
	1.131	C ₂ F ₆	5-F	2,5-Cl ₂	
	1.132	C ₂ F ₆	5-F	3,4-Cl ₂	

25

5	1.133	C ₂ F ₆	5-F	3,5-Cl ₂
	1.134	C ₂ F ₆	5-F	2,3,5-Cl ₃
	1.135	C ₂ F ₆	5-F	2,4,6-Cl ₃
	1.136	C ₂ F ₆	5-F	2,4-F ₂ , 5-Br
	1.137	C ₂ F ₆	5-Cl	2-F
	1.138	C ₂ F ₆	5-Cl	4-F
10	1.139	C ₂ F ₆	5-Cl	2,4-F ₂
	1.140	C ₂ F ₆	5-Cl	2,5-F ₂
	1.141	C ₂ F ₆	5-Cl	3,4-F ₂
	1.142	C ₂ F ₆	5-Cl	3,5-F ₂
	1.143	C ₂ F ₆	5-Cl	2,3,5-F ₃
	1.144	C ₂ F ₆	5-Cl	2,4,6-F ₃
15	1.145	C ₂ F ₆	5-Cl	2-Cl
	1.146	C ₂ F ₆	5-Cl	4-Cl
	1.147	C ₂ F ₆	5-Cl	2,4-Cl ₂
	1.148	C ₂ F ₆	5-Cl	2,5-Cl ₂
	1.149	C ₂ F ₆	5-Cl	3,4-Cl ₂
	1.150	C ₂ F ₆	5-Cl	3,5-Cl ₂
20	1.151	C ₂ F ₆	5-Cl	2,3,5-Cl ₃
	1.152	C ₂ F ₆	5-Cl	2,4,6-Cl ₃
	1.153	C ₂ F ₆	5-Cl	2,4-F ₂ , 5-Br
	1.154	C ₂ F ₆	4,5-F ₂	2-F
	1.155	C ₂ F ₆	4,5-F ₂	4-F
25				

5	1.156	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,4-F ₂
	1.157	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,5-F ₂
	1.158	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	3,4-F ₂
	1.159	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	3,5-F ₂
	1.160	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,3,5-F ₃
10	1.161	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,4,6-F ₃
	1.162	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2-Cl
	1.163	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	4-Cl
	1.164	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,4-Cl ₂
	1.165	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,5-Cl ₂
15	1.166	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	3,4-Cl ₂
	1.167	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	3,5-Cl ₂
	1.168	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,3,5-Cl ₃
	1.169	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,4,6-Cl ₃
	1.170	C ₂ F ₅	4,5-F ₂	2,4-F ₂ , 5-Br
20	1.171	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	2-F
	1.172	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	4-F
	1.173	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	2,4-F ₂
	1.174	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	2,5-F ₂
	1.175	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	3,4-F ₂
25	1.176	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	3,5-F ₂
	1.177	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	2,3,5-F ₃
	1.178	C ₂ F ₅	4,5-Cl ₂	2,4,6-F ₃

71
70

5	1.179	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2-Cl
	1.180	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	4-Cl
	1.181	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂
	1.182	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂
	1.183	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂
10	1.184	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂
	1.185	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2,3,5-Cl ₃
	1.186	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2,4,6-Cl ₃
	1.187	C ₂ F ₈	4,5-Cl ₂	2,4-F ₂ , 5-Br
	1.188	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2-F
15	1.189	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	4-F
	1.190	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,4-F ₂
	1.191	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,5-F ₂
	1.192	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	3,4-F ₂
	1.193	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	3,5-F ₂
20	1.194	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,3,5-F ₃
	1.195	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,4,6-F ₃
	1.196	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2-Cl
	1.197	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	4-Cl
	1.198	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,4-Cl ₂
25	1.199	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	2,5-Cl ₂
	1.200	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	3,4-Cl ₂
	1.201	C ₂ F ₈	4-Cl, 5-F	3,5-Cl ₂

1.202	C ₂ F ₆	4-Cl, 5-F	2,3,5-Cl ₃
1.203	C ₂ F ₆	4-Cl, 5-F	2,4,6-Cl ₃
1.204	C ₂ F ₅	4-Cl, 5-F	2,4-F ₂ , 5-Br

5

Ejemplos Biológicos

1. Prueba In Vivo sobre *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* en jerbos mongoles (*Meriones unguiculatus*) usando aplicación peroral

10

Los jerbos mongoles de 6 a 8 semanas de edad se infectan mediante alimentación artificial con aproximadamente 2,000 larvas en la tercera etapa de *T. colubriformis* y *H. contortus*. Seis días después de la infección, los jerbos se tratan mediante aplicación peroral con los compuestos de prueba, disueltos en una mezcla de dos partes de sulfóxido de dimetilo y una parte de polietilenglicol (PEG 400), con cantidades de 100, 32, y 10-0.1 miligramos/kilogramo. En el día 9 (3 días después del tratamiento), cuando la mayoría de las larvas de *H. contortus* que todavía están presentes son larvas en la cuarta etapa tardía, y la mayoría de las *T. colubriformis* son adultas inmaduras, los jerbos se sacrifican con el objeto de contar los gusanos. La eficacia se calcula como el porcentaje de reducción del número de gusanos en cada jerbo, comparándose con el promedio geométrico del número de gusanos de

15

20

25

6 jerbos infectados y no tratados.

En esta prueba, se logra una gran reducción en la infestación de nemátodos con los compuestos de la fórmula I. En particular, el compuesto 1.18 de la Tabla 1 efectúa una eliminación completa de la infestación de nemátodos en una dosis de 16 miligramos/kilogramo.

Para examinar la actividad insecticida y/o acaricida de los compuestos de la fórmula I en animales y plantas, se pueden utilizar los siguientes métodos de prueba.

2. Actividad sobre larvas L₁ de *Lucilia sericata*

1 mililitro de una suspensión acuosa de la sustancia activa que se vaya a probar, se mezcla con 3 mililitros de un medio especial para reproducir larvas, a aproximadamente 50°C, de tal manera que se obtiene un homogenato con un contenido de ingrediente activo de 250 ó de 125 ppm. Se utilizan aproximadamente 30 larvas de *Lucilia* (L₁) en la muestra de cada tubo de ensayo. Después de 4 días, se determina el índice de mortalidad.

3. Actividad acaricida sobre *Boophilus microplus* (cepa Biarra)

Se une una cinta adhesiva horizontalmente a una hoja de PVC, de tal manera que 10 garrapatas hembras totalmente saciadas de *Boophilus microplus* (cepa Biarra) puedan adherirse a la misma

por sus lomos, lado a lado, en una fila. Utilizando una aguja para inyección, se inyecta 1 microlitro de un líquido en cada garrapata. El líquido es una mezcla de 1:1 de polietilenglicol y acetona, y contiene, disuelta en el mismo, cierta cantidad de ingrediente activo
5 seleccionado a partir de 1, 0.1, ó 0.01 microgramos por garrapata. Los animales de control reciben una inyección sin ingrediente activo. Después del tratamiento, los animales se mantienen bajo condiciones normales en un insectario a aproximadamente 28°C y con una humedad relativa del 80 por ciento, hasta que tenga lugar la
10 oviposición y hayan eclosionado las larvas de los huevos de los animales de control. La actividad de una sustancia probada se determina por la IR₉₀, es decir, se hace una evaluación de la dosificación de Ingrediente activo en la que 9 de 10 garrapatas hembras (= 90 por ciento) ponen huevos que son infértiles inclusive
15 después de 30 días.

4. Actividad *in vitro* sobre hembras de *Boophilus microplus* sacadas (Blarra):

4 x 10 garrapatas hembras sacadas de la cepa Blarra
20 resistente a OP se adhieren a una cinta adhesiva, y se cubren durante 1 hora con un cotonete de algodón impregnado con una emulsión o suspensión del compuesto de prueba en concentraciones de 500, 125, 31, y 8 ppm, respectivamente. La evaluación tiene lugar 28 días después, basándose en la mortalidad, la oviposición, y la
25 eclosión de larvas.

Una indicación de la actividad de los compuestos de prueba se muestra por el número de hembras que:

- mueren rápidamente, antes de poner huevos,
- sobreviven durante algún tiempo, sin poner huevos,
- 5 - ponen huevos en los que no se forman embriones,
- ponen huevos en los que se forman embriones, de los cuales no eclosionan larvas, y
- ponen huevos en los que se forman embriones, de los cuales eclosionan las larvas normalmente en 26 a 27 días.

10

5. Eficacia *in vitro* sobre ninfas de *Amblyomma hebraeum*

Aproximadamente cinco ninfas en ayunas se colocan en un tubo de ensayo de poliestireno que contiene 2 mililitros del compuesto de prueba en solución, suspensión, o emulsión.

15

Después de sumergir durante 10 minutos y de agitar durante 2 x 10 segundos en una mezcladora de vórtex, se bloquean los tubos de ensayo con un cojín de lana de algodón apretado, y se rotan. Tan pronto como todo el líquido haya sido recogido por la bola de lana de algodón, ésta se empuja a la mitad del camino adentro del tubo de

20

ensayo, el cual todavía se está rotando, de tal manera que se exprime la mayor parte del líquido hacia afuera de la bola de lana de algodón y fluye hacia una caja de Petri colocada debajo.

Luego, los tubos de ensayo se mantienen a temperatura ambiente en una habitación con luz de día hasta la evaluación.

25

Después de 14 días, los tubos de ensayo se sumergen en un vaso de

precipitados con agua en ebullición. Si las garrapatas empiezan a moverse en reacción al calor, la sustancia de prueba es inactiva en la concentración probada; de otra manera, se considera que las garrapatas están muertas, y se considera que las sustancias de prueba son activas en la concentración probada. Todas las sustancias se prueban en un rango de concentración de 0.1 a 100 ppm.

6. Actividad contra *Dermanyssus gallinae*

2 a 3 mililitros de una solución que contiene 10 ppm de ingrediente activo y aproximadamente 200 ácaros (*Dermanyssus gallinae*) en diferentes etapas de desarrollo, se agregan a un recipiente de vidrio abierto en la parte superior. Luego el recipiente se cierra con un cojín de lana de algodón, se agita durante 10 minutos, hasta que se hayan humedecido completamente los ácaros, y luego se invierte brevemente, de tal manera que la solución de prueba restante pueda ser absorbida por la lana de algodón. Después de 3 días, se determina la mortalidad de los ácaros contando los individuos muertos, y esto se indica como un porcentaje.

7. Actividad contra *Musca domestica*

Un cubo de azúcar se trata con una solución de la sustancia de prueba, de tal manera que la concentración de la sustancia de prueba en el azúcar, después de secarse durante la noche, sea de

27
76

250 ppm. El cubo tratado de esta manera se coloca sobre un plato de aluminio con lana de algodón húmeda y 10 *Musca domestica* adultas de una cepa resistente a OP, se cubre con un vaso de precipitados, y se incuba a 25°C. El índice de mortalidad se determina después de 5 24 horas.

10

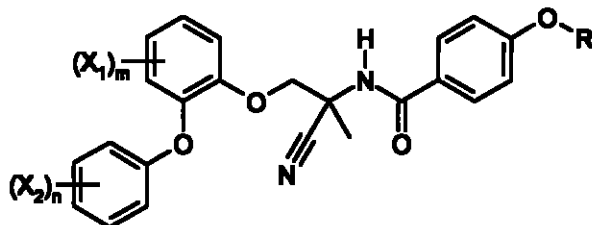
15

20

25

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de la fórmula:**

5



I,

en donde:

10

R significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, o haloalcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-haloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

15

X₁ significa halógeno, en donde, si m es mayor que 1, X₁ puede ser halógeno variable;

X₂ significa halógeno, en donde, si n es mayor que 1, X₂ puede ser halógeno variable;

m significa 1, 2, 3, ó 4; y

n es 1, 2, 3, 4, ó 5.

20

2. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25

3. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono.

5 5. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_1 es cloro o flúor.

6. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_1 es cloro.

7. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_2 es cloro o flúor.

10 8. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_2 es cloro.

9. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1, 2, ó 3.

15 10. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1 ó 2.

11. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1.

12. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1, 2, ó 3.

20 13. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1 ó 2.

14. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

25 15. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R significa alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X_1 significa cloro o flúor;

X_2 significa cloro o flúor;

m es 1, 2, ó 3, y

5 n es 1, 2, ó 3.

16. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X_1 y X_2 son cloro;

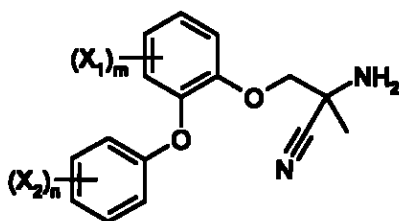
10 m es 1 ó 2, y

n es 1 ó 2.

17. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene el nombre N-[1-ciano-1-metil-2-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-etil]-4-tri-fluorometoxibenzamida.

15 18. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, respectivamente en forma libre o en forma de sal, de acuerdo con la reivindicación 1, mediante el cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



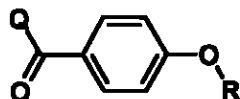
II,

25

el cual es conocido o se puede preparar de una manera

análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , m , y n se definen como se da para la fórmula I, con un compuesto de la fórmula:

5



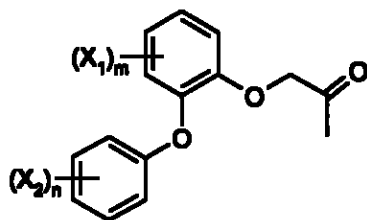
III,

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R se define como se da para la fórmula I, y Q es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador básico, y si se desea, un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de la fórmula I, se separa una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el método, y se aísla el isómero deseado, y/o un compuesto libre de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método, se convierte en una sal, o una sal de un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de la fórmula I o en otra sal.

20

19. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula II, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

25



IV,

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , m, y n son como se definen para la fórmula I, con un cianuro inorgánico u orgánico y NH_3 , y si se desea, un compuesto de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método o de otra manera, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de la fórmula II, se separa de una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el método, y se aísla el isómero deseado, y/o un compuesto libre de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en una sal, o una sal de un compuesto de la fórmula II que se pueda obtener de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de la fórmula II o en otra sal.

20. Una composición para el control de parásitos, la cual contiene, como ingrediente activo, cuando menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en adición a vehículos y/o dispersantes.

21. El uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el control de parásitos.

22. Un método para controlar parásitos, mediante el cual, se utiliza una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, sobre los parásitos.

23. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en un proceso para controlar parásitos en

animales de sangre caliente.

24. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en animales de sangre caliente.

5

10

15

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 05928	
International Application No.	
05.06.2003	(05 JUN 2003)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) H-32512A	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

84

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DUCRAY, Pierre
8 rue des alliés
68128 Village-Neuf
FR

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GOEBEL, Thomas
Lettenweg 28B
79539 Lörrach
DE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BOUVIER, Jacques
Rue des Parcs 2
2000 Neuchatel
CH

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ NI Nicaragua
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

88
87**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 06 June 2002 (06.06.02)	0965/02	CH		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 34 claims : 4 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 45 sequence listings : tables related thereto : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 45 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671 + 46171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify): :
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
In the name of the applicants The representative  05.05.2003 GROS, Florent AV 38671 + 46171	

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 05 JUN 2003 (05.06.03)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

20
89

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

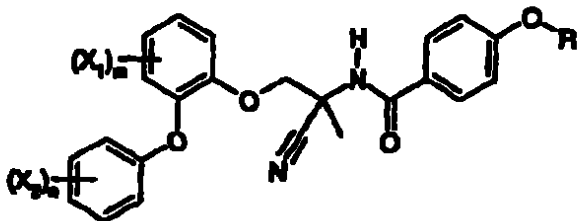
(10) International Publication Number
WO 03/104187 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07C 255/29, A01N 37/34
- (21) International Application Number: PCT/EP03/05928
- (22) International Filing Date: 5 June 2003 (05.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0965/02 6 June 2002 (06.06.2002) CH
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DUCRAY, Pierre [FR/FR]; 8, rue des allies, F-68128 Village-Neuf (FR). GOEBEL, Thomas [DE/DE]; Lattenweg 28B, 79539 Löffelbach (DE). BOUVIER, Jacques [CH/CH]; 2, Rue des Parcs, CH-2000 Neuchâtel (CH).
- (74) Agent: GROS, Florent; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/104187 A1

(54) Title: AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS AND THEIR USE AS PESTICIDES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula: (I) and optionally the enantiomers thereof. The active ingredients have advantageous pesticidal properties. They are especially suitable for controlling parasites on warm-blooded animals.

94
90

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Diciembre del 2003 (18.12.2003)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/104187 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: C07C 255/29, A01N 37/34

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP03/05928

(22) Fecha de Presentación Inter.: 5 de Junio del 2003
(05.06.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
0965/02 6 de Junio del 2002 (06.06.2002) CH

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: DUCRAY, Pierre [FR/FR]; 8, rue des allies, F-68128 Village-Neuf (FR). GOEBEL, Thomas [DE/DE]; Lettenweg 28B, 79539 Lörrach (DE). BOUVIER, acquies [CH/CH]; 2, Rue des Parcs, CH-2000 Neuchatel (CH).

(74) Agente: GROS, Florent; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional

- Antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO Y SU USO COMO PESTICIDAS

(57) Resumen:

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general: (I) y opcionalmente sus enantiómeros. Los ingredientes activos tienen propiedades plaguicidas convenientes. Son especialmente adecuados para controlar parásitos en animales de sangre caliente.

PATENT COOPERATION TREATY

BN 92

Corporate Intellectual Property				
- 8. AUG. 2003				
Ed./T/A 91				
APP	M/D	F-L	PS	Copy:

PCT

From the RECEIVING OFFICE

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION NUMBER AND OF THE INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

06. 08. 2003

Applicant's or agent's file reference
H-32512A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/ 05928 ✓

International filing date (day/month/year)

05/06/2003 ✓

Priority date (day/month/year)

06/06/2002 ✓

Applicant

NOVARTIS AG

Title of the invention

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
2. The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing.

3. ☐ Other: _____

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



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

Authorized officer

[Signature]

TEL: 264

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference H-32512A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/05928	International filing date (day/month/year) 05/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/06/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS AND THEIR USE AS PESTICIDES

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

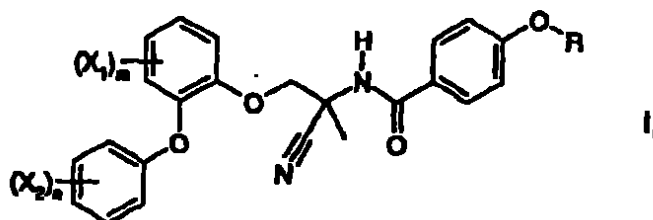
International application No.

PCT/EP 03/05928

94
93

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The invention relates to compounds of the general formula



and optionally the enantiomers thereof. The active ingredients have advantageous pesticidal properties. They are especially suitable for controlling parasites on warm-blooded animals.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05928

95
94**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC 7 C07C255/29 A01N37/34

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 953 565 A (NIHON NOHYAKU CO LTD) 3 November 1999 (1999-11-03) cited in the application the whole document	1, 18, 20-24
A	FR 1 441 499 A (J.R. GEIGY SA) 10 June 1966 (1966-06-10) the whole document	1, 20-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :****"A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance**"E"** earlier document but published on or after the international filing date**"L"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)**"O"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means**"P"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed**"T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**"X"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**"Y"** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.**"B"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 2003

Date of mailing of the international search report

21/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05928

96
95

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0953565	A	03-11-1999	AU 752112 B2	05-09-2002
			AU 2602799 A	11-11-1999
			CN 1234177 A	10-11-1999
			EP 0953565 A2	03-11-1999
			JP 2000026392 A	25-01-2000
			US 6239077 B1	29-05-2001
FR 1441499	A	10-06-1966	CH 432546 A	31-03-1967
			AT 256818 B	11-09-1967
			BE 659636 A	12-08-1965
			DE 1493776 A1	17-07-1969
			DK 116513 B	19-01-1970
			FI 42091 B	02-02-1970
			FR 4371 M	
			GB 1051823 A	
			IL 22976 A	29-01-1969
			NL 6401526 A	24-08-1964
			NL 6501783 A ,B	16-08-1965
			SE 339479 B	11-10-1971
			US 3576843 A	27-04-1971

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
20. Okt. 2003				
APPL	MD	F.L	PS	Copy
				96

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

DOT

To:
NOVARTIS AG
Attn. Gros, Florent
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

21.12.2003
H-32512A
Rudolf Naef

OFFACT
PCT
EP03/05928

Rel

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)		21/10/2003
Applicant's or agent's file reference H-32512A		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 03/05928		International filing date (day/month/year) 05/06/2003
Applicant NOVARTIS AG		

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Tanja R}hrmund

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/as filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

98-99

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference H-32512A	
International application No. PCT/EP 03/05928	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 08 June 2002 (06.06.02)	
Title of invention ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +4161 324 11 11	
Facsimile No. +4161 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DUCRAY, Pierre 8 rue des alliés 68128 Village-Neuf FR	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

101
100

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> GOEBEL, Thomas Lettenweg 28B 79539 Lörrach DE	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> BOUVIER, Jacques Rue des Parcs 2 2000 Neuchatel CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> 	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> 	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



06.11.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/05928 Applicant's or agent's file reference H-32512A	For International Preliminary Examining Authority use only																		
Applicant Novartis AG et al.																			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 60%;">1. Preliminary examination fee</td><td style="width: 20%; text-align: right;">EUR 1530.-</td><td style="width: 20%; text-align: center;">P</td></tr><tr><td colspan="3"> </td></tr><tr><td>2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)</td><td style="text-align: right;">EUR 159.-</td><td style="text-align: center;">H</td></tr><tr><td colspan="3"> </td></tr><tr><td>3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box</td><td style="text-align: right;">EUR 1689.-</td><td></td></tr><tr><td></td><td style="text-align: center; border: 1px solid black;">TOTAL</td><td></td></tr></table>		1. Preliminary examination fee	EUR 1530.-	P				2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 159.-	H				3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1689.-			TOTAL	
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.-	P																	
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 159.-	H																	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1689.-																		
	TOTAL																		
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"><tr><td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td><td>☐ cash</td></tr><tr><td>☐ cheque</td><td>☐ revenue stamps</td></tr><tr><td>☐ postal money order</td><td>☐ coupons</td></tr><tr><td>☐ bank draft</td><td>☐ other (specify):</td></tr></table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):										
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash																		
☐ cheque	☐ revenue stamps																		
☐ postal money order	☐ coupons																		
☐ bank draft	☐ other (specify):																		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td><td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>06.11.2003</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>E. Rubschman</u> </td></tr></table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>06.11.2003</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>E. Rubschman</u>																
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>06.11.2003</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>E. Rubschman</u>																		

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

14 Jan. 2004

105
04

PS Cop.

PCT

RN

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 12/01/2004

Applicant's or agent's file reference
H-32512A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP03/05928

International filing date (day/month/year)
05/06/2003

Priority date (day/month/year)
06/06/2002

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference H-32512A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/05928	International filing date (day/month/year) 05/06/2003	Priority date (day/month/year) 06/06/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C255/29		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/11/2003	Date of completion of this report 07/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

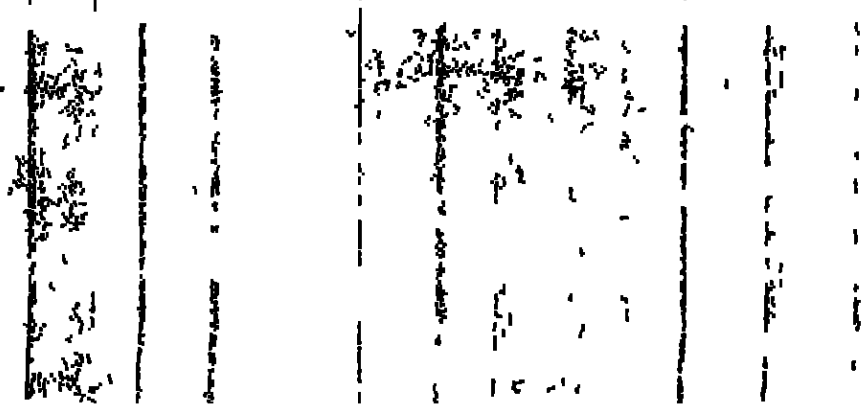
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84117658 00000000 Folios 16
Fecha (MM) 2004-11-23 16 12:09
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT/
Dependencia 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable 

Fecha



**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE REGISTRO
Fecha 10/12/2004
MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS**

**Numero : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)**

**Pais : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion : 04 117650 Clase: 0 Secv: 0 Seac: 0**

**1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA
2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO**

2020
Bogotá DC

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada
NOVARTIS AG

REFERENCIA:	Radicación No.	04-117650
	Solicitud Internacional	PCT/EP03/05928
	Fecha inicio fase nacional	06-01-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1702
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 14 DIC. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones