

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-3904

54. TITULO

N-SULFONIL-AMINO-ACETONITRILOS QUE TIENEN PROPIEDADES PLAGUICIDAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07C 311/13

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

19 DE ENERO DE 2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

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

Teléfono: 6 182051/61 Fax: 6 181889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/006483 Fecha 18 de junio de 2003Publicación Internacional No. WO 2004/000798 A1 Fecha 31 de diciembre de 2003

6 TÍTULO (54) N-SULFONIL-AMINO-ACETONITRILOS QUE TIENEN PROPIEDADES
PLAGUICIDAS.

7 Clasificación Internacional (51) C07C 311/13

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

(32) Fecha

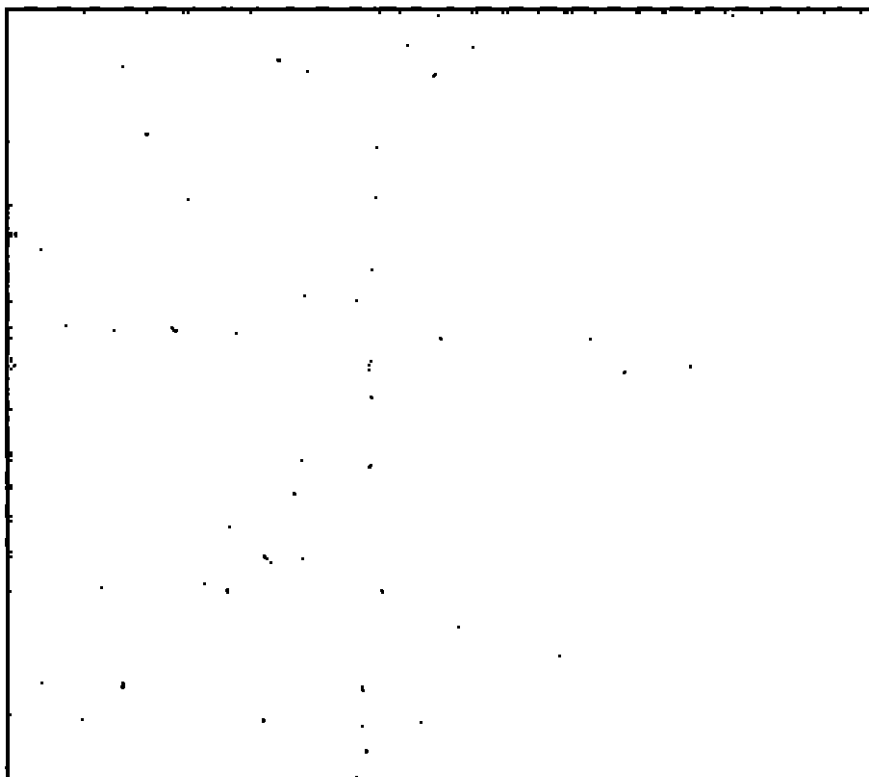
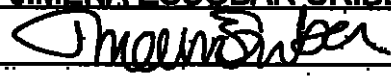
19 de junio de 2002

(31) Número de Solicitud

0214117.4

9 Comprobante de pago N. 05 - 492 Fecha 4 de enero de 2005

- ☐ 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 " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente :**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

2760

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 95003984 00000000 Folios: 183
Fecha (AMD): 2005-01-19 16:26:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 492
FECHA : ENERO 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-4	35848553	03/01/2005	9,441,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **STEIGER, Arthur**
(Bruggweg 14, CH-4144 Arlesheim, Suiza);
- 2.) **ZAMBACH, Werner**
(Chlederenweg 35, CH-4112 Bättwil, Suiza);
- 3.) **BOUVIER, Jacques**
(Rue des Parcs 2, CH-2000 Neuchâtel, Suiza);
- 4.) **DUCRAY, Pierre**
(8, rue des alliés, F-68128 Village-Neuf, Francia).



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
**"N-SULFONIL-AMINO-ACETONITRILOS QUE
TIENEN PROPIEDADES PLAGUICIDAS"**.

● Clase: C07C 311/13


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

6

halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono insustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo insustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y fenilo;

o R_4 y R_5 , junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, son un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1 ó 2 heteroátomos a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R_7 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono; arilo, fenilacetilenilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan en cada caso a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

R_8 es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

X es O, S, S(O), ó S(O)₂; y

n es 1;

y, donde sea apropiado, isómeros E/Z, mezclas de isómeros E/Z, y/o tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

CO Case H-33212A

DOCUMENT DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

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

"N-Sulfonil- Amino-Acetonitrilos que tienen propiedades
plaguicidas"

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

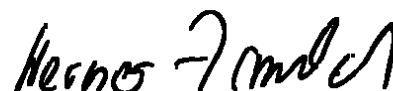
N-SULPHONYLAMINOACETONITRILES HAVING PESTICIDAL PROPERTIES

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.

x 

Arthur STEIGER
domiciled at
Bruggweg 14, 4144 Arlesheim, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

x 

Werner ZAMBACH
domiciled at
Chlederenweg 35, 4112 Bättwil,
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

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

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

x

Pierre DUCRAY

Pierre DUCRAY

domiciled at

8 rue des allées, 68128 Village-Neuf, France

D CUMENT DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de Inventor (es) de
"N-Sulfonil - Amino - Acetonitrilos que tienen
propiedades plaguicidas"

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 exstente 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

N-SULPHONYLAMINOACETONITRILES HAVING PESTICIDAL PROPERTIES

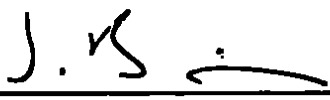
hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is
concerned.

Arthur STEIGER
domiciled at
Bruggweg 14, 4144 Arlesheim, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Werner ZAMBACH
domiciled at
Chlederenweg 35, 4112 Bättwil,
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



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

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

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

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of, **Mr. Arthur Stelger**, citizen of Altstätten, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, **Mr. Werner Zambach**, citizen of Uster, Switzerland, residing in Bättwil, Switzerland, **Mr. Pierre Ducray**, French citizen, residing in Village-Neuf, France, and **Mr. Jacques Bouvier**, citizen of Neuchâtel, Switzerland, residing in Neuchâtel, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 23rd (twenty-third) day of December 2004 (two thousand and four).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 1237/2004

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by *Dr. M. Staehelin*

3. in his/her function as *Notar*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

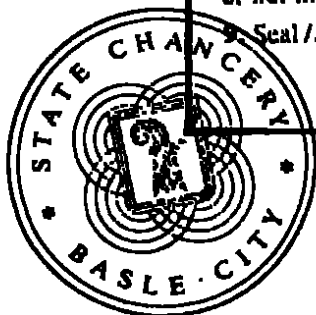
Certified **23 Dez 2004**

5. in Basel (Dép.) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1237/2004*

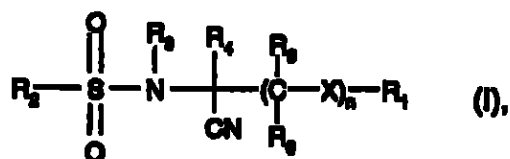
9. Seal/stamp: 10. Signature: *Dr. M. Staehelin*
Vide Fisc.



RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) y, si es apropiado, sus enantiómeros. Los
 5 compuestos activos tienen propiedades plaguicidas convenientes. Son adecuados, en particular, para el control de parásitos en animales de sangre caliente.

10



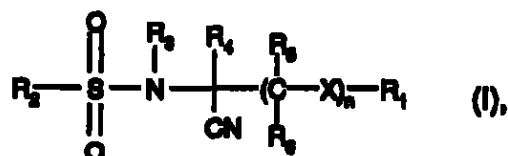
* * * * *

15

20

N-SULFONIL-AMINO-ACETONITRILOS QUE TIENEN
PROPIEDADES PLAGUICIDAS

La presente invención se refiere a novedosos
5 compuestos de sulfonil-amino-acetonitrilo de la fórmula:



en donde:

10 R_1 es arilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser en cada caso idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, NHR₈; arilo o heteroarilo, en cada caso insustituído o mono- o poli-sustituído por R₇, en donde los sustituyentes pueden ser en cada caso idénticos o diferentes si su número es mayor a 1, o pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, indolinilo, o isoindolinilo, en cada caso enlazados por medio de N;

R₃ es hidrógeno, 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 1 a 6 átomos de carbono.

bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-heteroarilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo;

5 R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono insustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo insustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se
10 seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y fenilo;

o R_4 y R_5 , junto con los átomos de carbono con los que están enlazados, son un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene
20 1 ó 2 heteroátomos a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R_7 es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a
25

6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono; arilo, fenilacetilenilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan en cada caso a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

10 R_2 es arilo que está insustituido o mono- a pentasustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

X es O, S, S(O), ó S(O)₂; y

n es 0 ó 1;

20 y, si es apropiado, isómeros E/Z, mezclas de isómeros E/Z, y/o tautómeros, en cada caso en forma libre o en forma de sal;

un proceso para la preparación y el uso de estos compuestos, sus isómeros y tautómeros; compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I);
25 plaguicidas cuyo compuesto activo se selecciona a partir de

los compuestos de la fórmula (I) y sus tautómeros; y un proceso para el control de insectos perjudiciales para las plantas y representantes del orden Acarina, y de endo- y ecto-parásitos, en particular helmintos, en y sobre animales agrícolas y domésticos de sangre caliente, utilizando estas composiciones.

Los compuestos de aminoacetonitrilo sustituidos que tienen acción plaguicida se describen en la literatura. Los compuestos activos realmente dados a conocer ahí, sin embargo, no siempre pueden satisfacer los requerimientos con respecto a su potencia y espectro de acción. Por consiguiente, existe una necesidad de compuestos activos que tengan mejores propiedades plaguicidas. Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, tienen propiedades plaguicidas sobresalientes, en particular contra endo- y ecto-parásitos en y sobre animales agrícolas y domésticos y plantas.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden estar en la forma de tautómeros. Por consiguiente, se debe entender anteriormente en la presente y más adelante en la presente, que los compuestos de la fórmula (I) incluyen a los tautómeros correspondientes, donde sea apropiado, inclusive si éstos últimos no son específicamente mencionados en cada caso.

Los compuestos de la fórmula (I) y, donde sea

apropiado, los tautómeros de los mismos, son capaces de formar sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Estas sales de adición de ácido se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano de 1 a 4 átomos de carbono-carboxílicos insustituídos o sustituidos, por ejemplo sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, maleico, fumárico y ftálico, ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico y cítrico, o ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano de 1 a 4 átomos de carbono-sulfónicos o aril-sulfónicos insustituídos o sustituidos, por ejemplo sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido metan- o p-toluen-sulfónico. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) que tengan cuando menos un grupo ácido, son capaces de formar sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio y magnesio, y sales con amoníaco o con una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, una mono-, di- o tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo etil-, dietil-, trietil-, o dimetil-propil-amina, o

una mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo inferior-amina, por ejemplo mono-, di- o tri-etanolamina. En adición, también se pueden formar opcionalmente las sales internas correspondientes. Primeramente, se da preferencia a la forma libre. Entre las sales de los compuestos de la fórmula (I), se da preferencia a las sales agroquímicamente convenientes. Debe entenderse, anteriormente en la presente y más adelante en la presente, que los compuestos libres de la fórmula (I) y las sales de los mismos incluyen, donde sea apropiado, tanto a las sales correspondientes como a los compuestos libres de la fórmula (I), respectivamente. Lo mismo es correspondientemente cierto para los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente tienen los siguientes significados, a menos que se definan de otra manera.

Arilo es fenilo o naftilo.

Heteroarilo es piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furanilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, o indazolilo, de preferencia piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, ó 1,2,4-triazinilo, en particular piridilo o pirimidilo.

Alquilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, alcoxilo, y tioalquilo - es, en cada caso tomando en cuenta el número de los átomos de carbono
5 incluidos de caso a caso en el grupo o compuesto correspondiente, ya sea de cadena recta, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, u octilo, o de cadena ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, isopentilo, neopentilo,
10 o isohehexilo.

Alquenilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso tomando en cuenta el número de los átomos de carbono y de los dobles enlaces conjugados o aislados
15 incluidos de caso a caso en el grupo o compuesto correspondiente, ya sea de cadena recta, por ejemplo alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo, o 1,3-octadienilo, o de cadena ramificada, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, pentenilo
20 terciario, isohehexenilo, isoheptenilo, o iso-octenilo.

Alquinilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso tomando en cuenta el número de los átomos de carbono y de los dobles enlaces conjugados o aislados
25 incluidos de caso a caso en el grupo o compuesto

correspondiente, ya sea de cadena recta, por ejemplo propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, ó 3-hexen-1-inilo, ó 1,5-heptadien-3-inilo, ó de cadena ramificada, por ejemplo 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo, ó 2-metilhept-3-inilo.

Cicloalquilo - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como halocicloalquilo - es, en cada caso tomando en cuenta el número de los átomos de carbono incluidos de caso a caso en el grupo o compuesto correspondiente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo.

Halógeno - como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, haloalcoxilo, y halotioalquilo - es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, en especial flúor o cloro.

Los grupos y compuestos que contienen carbono sustituidos por halógeno, tales como haloalquilo, haloalcoxilo, o halotioalquilo, pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, siendo posible, en el caso de la polisustitución, que los sustituyentes de halógeno sean 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 halotioalquilo

- son metilo que está mono- a tri-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales como CHF_2 ó CF_3 ; etilo que está mono- a penta-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 ,
 5 CF_2CHClF , CF_2CHBrF ó CClFCHClF ; propilo o isopropilo que está mono- a hepta-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, ó $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, que está mono- a nona-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ó
 10 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros, que está mono- a undeca-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros, que está mono- a trideca-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tales 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
 15 $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Los grupos alcóxido de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxido es, por ejemplo, metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, butóxido normal, isobutóxido, butóxido secundario, y butóxido
 20 terciario, y los isómeros pentilóxido y hexilóxido; de preferencia metóxido y etóxido. Los grupos haloalcoxido de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalcoxido es, por ejemplo, fluorometóxido, difluorometóxido, trifluorometóxido, 2,2,2-trifluoroetóxido,
 25 1,1,2,2-tetrafluoroetóxido, 2-fluoroetóxido, 2-cloroetóxido,

2,2-difluoroetoxilo, y 2,2,2-tricloroetoxilo; de preferencia difluorometoxilo, 2-cloroetoxilo, y trifluorometoxilo.

Los grupos tioalquilo de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Tioalquilo es, por ejemplo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, isotiopropilo, tiobutilo normal, isotiobutilo, tiobutilo secundario, o tiobutilo terciario, de preferencia tiometilo y tioetilo.

Las modalidades preferidas dentro del contexto de la invención, tomando en cuenta las condiciones anteriormente mencionadas, son:

(1) Un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; en particular arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

(2) un compuesto de la fórmula (I), en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, o heteroarilo, que en cada caso está insustituido o mono- a poli-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; en particular alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo que está insustituido o mono- a penta-

sustituido por R₇, en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; de una manera muy particular arilo que está insustituido o mono- a tri-sustituido por R₇, en donde los sustituyentes en
5 cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

(3) un compuesto de la fórmula (I), en donde R₃ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en particular hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; muy
10 particularmente hidrógeno;

(4) un compuesto de la fórmula (I), en donde R₄, R₅, y R₆, independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en particular hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
15 carbono; muy particularmente hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

(5) un compuesto de la fórmula (I), en donde R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilo o
25

fenilacetilenilo, en cada caso insustituido o mono- a poli-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; en particular halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono; muy particularmente halógeno o haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

(6) un compuesto de la fórmula (I), en donde R_8 es arilo insustituido o mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; en particular arilo mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; muy particularmente arilo mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo

que consiste en halógeno y haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

(7) un compuesto de la fórmula (I), en donde X es O ó S; en particular O;

(8) un compuesto de la fórmula (I), en donde n es 1;

(9) un compuesto de la fórmula (I), en donde R₁ es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R₇, en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido por R₇, en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R₃ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₄, R₅, y R₆, independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

arilo o fenilacetilenilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_8 es arilo insustituido o mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; X es O ó S; y n es 1;

(10) un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a

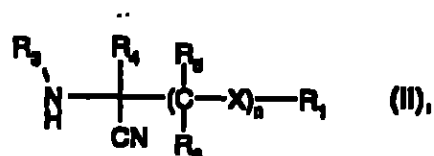
6 átomos de carbono; R_7 es halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, haloalcóxido de 1 a 2 átomos de carbono; R_8 es arilo mono- a tri-sustituido, en donde los
5 sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y haloalcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; X es 0; y n es 1;

10 (11) un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_2 es arilo que está insustituido o mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes
15 en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_3 es hidrógeno; R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono; R_7 es halógeno o haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono; R_8 es arilo mono- o di-sustituido, en
20 donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; X es 0; y n es 1.

Los compuestos particularmente preferidos de la
25 fórmula (I), para los propósitos de la invención, son los

enlistados en las Tablas 1 y 2, y de una manera muy particularmente preferible, los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los ejemplos de síntesis.

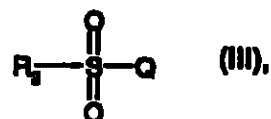
Un objeto adicional de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



10

el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X , y n son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:

15



20

el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_2 es como se define para la fórmula (I) y Q es un grupo saliente, si es apropiado en la presencia de un catalizador básico, y en cada caso, si se desea, un compuesto de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, que se pueda obtener de acuerdo con el proceso o de otra manera, se convierte en otro compuesto de la fórmula (I); una mezcla de

25

isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se separa y se aísla el isómero deseado; y/o un compuesto libre de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en una sal; o una sal de un compuesto de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en el compuesto libre de la fórmula (I) o en otra sal.

Para los materiales de partida mencionados anteriormente y más adelante, con respecto a sus sales, se aplica lo que se ha dicho anteriormente para las sales de los compuestos de la fórmula (I) de una manera análoga.

Los reactivos 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, usualmente es conveniente la adición de un solvente o diluyente inerte, o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de estos solventes o diluyentes que se pueden mencionar 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, 5 N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ó hexametilfosforamida; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo.

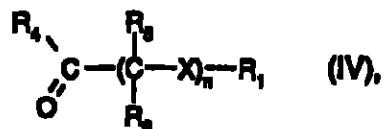
Los grupos salientes preferidos son halógenos, en particular cloro. 10

Las bases adecuadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos, hidruros, amidas, alcóxidos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas, o alquilsililamidas de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos; alquilaminas, 15 alquilendiaminas, cicloalquilaminas libres o N-alquiladas, insaturadas o saturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Los ejemplos que se pueden mencionar son hidróxido, hidruro, amida, metóxido, acetato, y carbonato de sodio; terbutóxido, hidróxido, carbonato, e 20 hidruro de potasio; di-isopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, di-isopropilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 25 quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetil-

amonio, y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).

La reacción convenientemente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +150°C, de preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C.

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



el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , X , y n son como se definen para la fórmula (I), con un cianuro inorgánico u orgánico, y un compuesto de la fórmula $R_3\text{-NH}_2$, el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes y en donde R_3 es como se define para la fórmula (I), y en cada caso, si se desea, un compuesto de la fórmula (II), en cada caso en forma libre o en forma de sal, que se pueda obtener de acuerdo con la invención o de otra manera, se convierte en otro compuesto de la fórmula (II); una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se separa y se

aísla el isómero deseado; y/o un compuesto libre de la fórmula (II) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en una sal; o una sal de un compuesto de la fórmula (II) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en el compuesto libre de la fórmula (II) o en otra sal.

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

Los compuestos de la fórmula (I) que se pueden obtener de acuerdo con el proceso o mediante otro método, se pueden convertir de una manera conocida por sí misma en compuestos diferentes de la fórmula (I) mediante el reemplazo de uno o más sustituyentes del compuesto de partida de la fórmula (I) por otro(s) sustituyente(s) de acuerdo con la invención, de la manera acostumbrada.

Dependiendo de las condiciones de reacción y de los materiales de partida seleccionados como adecuados en cada caso, es posible, en un paso de reacción, reemplazar solamente un sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o es posible, en el mismo paso de reacción, reemplazar una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por

ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula (I), mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases se obtienen mediante el
5 tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir de la manera acostumbrada en los compuestos libres de la fórmula (I); las sales de adición de ácido se
10 pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un medio básico adecuado o con un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio de iones adecuado.

15 Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sales diferentes de los compuestos de la fórmula (I) de una manera conocida por sí misma; por ejemplo, las sales de adición de ácido se pueden convertir en sales de adición de ácido diferentes, por ejemplo mediante el
20 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 que se esté formando, por
25 ejemplo cloruro de plata, y que por consiguiente, se

precipite hacia afuera de la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento y/o de las condiciones de reacción, los compuestos de la fórmula (I) que tengan propiedades formadoras de sal, se pueden obtener en
5 forma libre o en la forma de sales.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, y/o pueden incluir otros solventes, por ejemplo, cualquier solvente que pueda haberse utilizado para la cristalización de los compuestos en forma
10 sólida.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o en la forma de una mezcla de los mismos, por ejemplo dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos y de la
15 configuración absoluta y relativa de los mismos, en la forma de isómeros puros, tales como antípodas y/o diaestereoisómeros, o en la forma de mezclas de isómeros, tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, mezclas de diaestereoisómeros o mezclas de racematos; la
20 invención se refiere tanto a los isómeros puros como a todas las posibles mezclas de isómeros, y esto se debe entender de acuerdo con lo mismo anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, inclusive cuando no se mencionen específicamente los detalles estereoquímicos en
25 cada caso.

Las mezclas de diaestereoisómeros y las mezclas de racematos de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), que se puedan obtener con el proceso - dependiendo de los materiales de partida y de los procedimientos seleccionados -
5 o por otros medios, se pueden separar en los diaestereoisómeros o racematos puros de una manera conocida, con base en las diferencias fisicoquímicas entre los constituyentes, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, destilación, y/o cromatografía.

10 Las mezclas de enantiómeros o racematos que se puedan obtener, se pueden separar en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recrystalización a partir de un solvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por
15 ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) sobre acetilcelulosa, con la asistencia de microorganismos adecuados, mediante disociación con enzimas inmovilizadas específicas, o por medio de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quirales,
20 en cuyo caso, solamente forma complejo un enantiómero.

Se pueden obtener diaestereoisómeros y enantiómeros puros no solamente mediante la separación de las mezclas correspondientes de isómeros, sino también, de acuerdo con la invención, mediante los métodos generalmente conocidos de
25 síntesis diaestereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo

llevando a cabo el proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida que tengan una estereoquímica apropiada.

5 Es conveniente aislar o sintetizar cualquier isómero que sea biológicamente más activo, por ejemplo el enantiómero, o la mezcla de isómeros, por ejemplo la mezcla de enantiómeros, en el entendido de que los componentes individuales tengan diferente actividad biológica.

10 En el proceso de la presente invención, de preferencia se utilizan los materiales de partida y los intermediarios que den como resultado los compuestos de la fórmula (I) descritos al principio como especialmente valiosos.

15 La invención se refiere en especial al proceso de preparación descrito en el Ejemplo.

20 La invención se refiere también a los materiales de partida y a los intermediarios que se utilizan de acuerdo con la invención en la preparación de los compuestos de la fórmula (I), a su uso, y a los procesos para la preparación de los mismos.

25 En el área del control de plagas, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, son ingredientes activos que exhiben una valiosa actividad preventiva y/o curativa, con un espectro biocida muy conveniente, inclusive en bajos índices de concentración, mientras que son bien

tolerados por los organismos de sangre caliente, los peces, y las plantas. Los compuestos son especialmente adecuados para utilizarse en el área del control de endo- y ecto-parásitos de animales, y de insectos destructores de plantas y representantes del orden *Acarina*. Los ingredientes activos de acuerdo con la invención son efectivos contra todas las etapas de desarrollo individuales de las plagas animales normalmente sensibles, pero también de las plagas animales resistentes, tales como insectos y representantes del orden *Acarina*. La actividad plaguicida de los ingredientes activos de acuerdo con la invención, puede manifestarse directamente, es decir, en la mortalidad de las plagas, la cual ocurre inmediatamente o sólo después de algún tiempo, por ejemplo durante la muda, o indirectamente, por ejemplo en un índice reducido de oviposición y/o eclosión, correspondiendo una buena actividad a una mortalidad de cuando menos el 50 al 60 por ciento. Los compuestos de la fórmula (I) se distinguen especialmente por una duración de acción inusualmente larga.

Estas plagas animales de las plantas incluyen las mencionadas en la Solicitud de Patente Europea Número EP-A-736,252, página 5, línea 55 a página 6, línea 55. Las plagas mencionadas en la misma, por consiguiente, se incluyen por referencia en el asunto objeto de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar también contra las plagas que afectan a la higiene, en

especial del orden de los Dípteros con las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; y de los órdenes de los Ortópteros, Dictiópteros (por ejemplo la familia *Blattidae*) e Himenópteros (por ejemplo la familia *Formicidae*).

Los compuestos de la fórmula (I) también tienen una actividad de larga duración en el caso de los ácaros e insectos que sean parásitos de las plantas. En el caso de los ácaros-arañas del orden *Acarina*, son efectivos contra huevos, 10 ninfas y adultos de *Tetranychidae* (*Tetranychus* spp. y *Panonychus* spp.).

Poseen un alto grado de actividad en los insectos succionadores del orden de los Homópteros, en especial contra las plagas de las familias *Aphididae*, *Delphacidae*, 15 *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*, *Diaspididae* y *Eriophyidae* (por ejemplo, ácaros de añublo en fruta cítrica); de los órdenes de los Hemipteros, Heterópteros y Tisanópteros, y en los insectos fitófagos de los órdenes de los Lepidópteros, Coleópteros, Dípteros y Ortópteros.

20 También son adecuados como un insecticida en la tierra contra las plagas del suelo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para controlar, es decir, para inhibir o destruir, las plagas del tipo mencionado que se presenten 25 especialmente en las plantas, más especialmente en las

plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en silvicultura, o en las partes de estas plantas, tales como las frutas, capullos, hojas, tallos, tubérculos o raíces, mientras que en algunos casos, las partes de las
5 plantas que crezcan posteriormente todavía serán protegidas contra estas plagas.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) son efectivos contra todas las etapas de desarrollo de insectos succionadores y fitófagos en cultivos tales como
10 cereales, por ejemplo trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera y remolacha forrajera; fruta, por ejemplo pomelos, fruta dura y fruta blanda, tal como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas y bayas, por ejemplo fresas, frambuesas y
15 zarzamoras; plantas leguminosas, tales como frijoles, lentejas, chícharos y semillas de soya; plantas de aceite, tales como colza, mostaza, amapola, olivos, girasoles, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuates; cucurbitáceas, tales como calabacines, pepinos y melones; plantas de fibra, tales
20 como algodón, lino, cáñamo y yute; frutas cítricas, tales como naranjas, limones, toronjas y mandarinas; verduras, tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, jitomates, papas y paprika; lauráceas, tales como aguacate, canela y alcanfor; y tabaco, nueces, café,
25 berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulos,

plátanos, plantas de hule natural y ornamentales.

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

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos que se presentan como parásitos en los organismos de sangre caliente, significan en especial insectos, ácaros, y garrapatas. Éstos incluyen
10 insectos de los órdenes: Lepidópteros, Coleópteros, Homópteros, Heterópteros, Dípteros, Tisanópteros, Ortópteros, Anoplura, Sifonápteros, Malófagos, Tisanura, Isópteros, Psocópteros, e Himenópteros. Sin embargo, de los ectoparásitos que dan problemas a los seres humanos o a los
15 animales y que transmiten patógenos, se puede hacer una mención especial, por ejemplo, de moscas, tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*,
20 *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans*, y palomillas (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, y también de los parásitos succionadores de sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis*
25 y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros),

Xenopsylla cheopis, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piojos, tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas de establo y moscas de caballos (*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*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis*, y *Psorergates* spp., y no cuando menos, garrapatas. Las últimas pertenecen al orden *Acarina*. Los ejemplos conocidos de las garrapatas son, por ejemplo *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *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 gallinas, pavos, y gansos, animales criados por su piel, tales como mink, zorras, chinchillas, conejos y similares, y animales domésticos, tales como gatos y perros, pero también a los seres humanos.

En adición, los compuestos de la fórmula (I) son especialmente efectivos contra helmintos, entre los cuales, los nemátodos y tremátodos endoparasitarios pueden ser la

causa de serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo de ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, conejillos de indias, y aves ornamentales. Los nemátodos típicos en esta indicación son:

5 *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*,
Cooperia, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*,
Trichuris, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*,
Heterakis, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*,
Uncinaria, *Toxascaris*, y *Parascaris*. Entre los tremátodos se
10 debe hacer una mención especial de la familia de
Fasciolidae, en especial *Fasciola hepatica*. La ventaja
especial de los compuestos de la fórmula (I) es su eficacia
contra los parásitos que son resistentes a los ingredientes
activos basados en bencimidazol.

15 Ciertas especies de *Nematodirus*, *Cooperia*, y
Oesophagostomum, atacan al tracto intestinal del animal
huésped, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y
Ostertagia parasitizan en el estómago, y aquéllas de la
especie *Dictyocaulus* parasitizan en el tejido pulmonar. Los
20 parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae*, se
encuentran en el tejido celular interno y en los órganos, por
ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos
linfáticos, y el tejido subcutáneo. En este contexto, se debe
hacer una mención especial del gusano del corazón del perro,
25 *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de la fórmula (I) son

altamente efectivos contra estos parásitos.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para el control de parásitos que son patógenos de los seres humanos, entre los cuales, como los
5 representantes típicos que se presentan en el tracto digestivo, se debe hacer mención de aquéllos de las especies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra los parásitos
10 de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Filariidae*, que se presentan en la sangre, en el tejido, y en diferentes órganos, y también contra *Dracunculus*, y los parásitos de las especies *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan en especial el tracto
15 gastrointestinal.

En el área de la protección de cultivos, los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en una forma no modificada, o de preferencia junto con los adyuvantes convencionalmente empleados en la tecnología de la
20 formulación, y por consiguiente, se pueden formular de una manera conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos, y también encapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con la
25 naturaleza de las composiciones, los métodos de aplicación se

seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes.

La invención también se refiere a plaguicidas, tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, soluciones directamente rociables o diluibles, 5 pastas revestibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos secos, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas, comprendiendo cuando menos a uno de los 10 ingredientes activos de la invención, seleccionándose el tipo de formulación de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes. Se preparan de una manera conocida, por ejemplo mediante mezcla homogénea y/o molienda de los ingredientes activos con extensores, por ejemplo con 15 solventes, vehículos sólidos, y opcionalmente compuestos de actividad superficial (tensoactivos).

En estas composiciones, el ingrediente activo se utiliza en una forma pura: un ingrediente activo sólido, por ejemplo en un tamaño de partículas específico, o de 20 preferencia junto con cuando menos uno de los adyuvantes acostumbrados en la tecnología de la formulación, tales como extensores, por ejemplo solventes o vehículos sólidos, o compuestos de actividad superficial (tensoactivos).

Como los adyuvantes de la formulación, se utilizan, 25 por ejemplo, vehículos sólidos, solventes, estabilizantes,

adyuvantes de "liberación lenta", tintes, y opcionalmente sustancias de actividad superficial (tensoactivos). Los vehículos y adyuvantes adecuados incluyen todas las sustancias que se utilizan por costumbre en los productos para la protección de cultivos, en especial en los productos del control de caracoles y babosas. Los adyuvantes adecuados, tales como solventes, vehículos sólidos, compuestos de actividad superficial, tensoactivos no iónicos, tensoactivos catiónicos, tensoactivos aniónicos, y otros adyuvantes en las composiciones utilizadas de acuerdo con la invención, incluyen, por ejemplo, los descritos en la Patente Europea Número EP-A-736,252, página 7, línea 51 a página 8, línea 39. Éstos se incluyen por referencia en el asunto objeto de la presente invención.

Las composiciones para utilizarse en la protección de cultivos comprenden en general del 0.1 al 99 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 95 por ciento en peso del ingrediente activo, y del 1 al 99.9 por ciento en peso, en especial del 5 al 99.9 por ciento en peso de cuando menos un adyuvante sólido o líquido, siendo en general posible que del 0 al 25 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 20 por ciento de las composiciones consista en tensoactivos. Aunque los productos comerciales de preferencia se formularán como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas, las cuales tienen concentraciones de

ingrediente activo mucho más bajas. Las composiciones preferidas utilizadas en la protección de cultivos tienen en especial las siguientes composiciones (% = % en peso):

Concentrados emulsionables:

- 5 Ingrediente activo: 1 a 95%, de preferencia 5 a 20%
 Tensoactivo: 1 a 30%, de preferencia 10 a 20%
 Solvente: 5 a 98%, de preferencia 70 a 85%

Polvos:

- Ingrediente activo: 0.1 a 10%, de preferencia 0.1 a 1%
 10 Vehículo sólido: 99.9 a 90%, de preferencia 99.9 a 99%

Concentrados en suspensión:

- Ingrediente activo: 5 a 75%, de preferencia 10 a 50%
 Agua: 94 a 24%, de preferencia 88 a 30%
 Tensoactivo: 1 a 40%, de preferencia 2 a 30%

15 Polvos humectables:

- Ingrediente activo: 0.5 a 90%, de preferencia 1 a 80%
 Tensoactivo: 0.5 a 20%, de preferencia 1 a 15%
 Vehículo sólido: 5 a 99%, de preferencia 15 a 98%

Gránulos:

- 20 Ingrediente activo: 0.5 a 30%, de preferencia 3 a 15%
 Vehículo sólido: 99.5 a 70%, de preferencia 97 a 85%

- Las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención para el control de parásitos animales en y sobre organismos de sangre caliente, comprenden en general del 0.1
 25 al 99 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 95 por

ciento en peso del compuesto de la fórmula (I), del 99.9 al 1 por ciento en peso, en especial del 99.8 al 5 por ciento en peso de un auxiliar sólido o líquido, el cual incluye del 0 al 25 por ciento en peso, en especial del 0.1 al 25 por ciento en peso de un tensoactivo.

Las formas de administración preferidas para utilizarse en los organismos de sangre caliente para controlar helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (remojos), aditivos para alimentos, polvos, tabletas incluyendo tabletas efervescentes, bolos, cápsulas, microencapsulaciones, y formulaciones vertidas, siendo necesario asegurarse de que los adyuvantes de la formulación sean fisiológicamente tolerables.

Los solventes adecuados en el uso de las formulaciones para controlar parásitos animales son, por ejemplo: alcoholes, por ejemplo etanol, propanol o butanol, y glicoles y éteres y ésteres de los mismos, por ejemplo propilenglicol, dipropilenglicoléter, etilenglicol, monometil- o monoetil-éter de etilenglicol, cetonas, por ejemplo ciclohexanona, isoforona o alcohol de diacetona, solventes polares fuertes, por ejemplo N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, por ejemplo aceite de semilla de colza, aceite de ricino, aceite de coco, o aceite de semilla de soya, y también, donde sea aplicable, aceites de silicona.

Los aglutinantes adecuados para tabletas y bolos son sustancias naturales poliméricas químicamente modificadas solubles en agua o en alcohol, por ejemplo almidón, celulosa, o derivados de proteína (por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina, y similares), y polímeros sintéticos, por ejemplo poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, etc. Las tabletas también comprenden rellenos (por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), lubricantes y desintegrantes.

Cuando las composiciones antihelmínticas están en la forma de concentrados alimenticios, se utilizan como vehículos, por ejemplo, alimentos de alto desempeño, granos alimenticios, o concentrados de proteína. Estos concentrados de alimento o composiciones pueden comprender, aparte de los ingredientes activos, también auxiliares, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, u otros plaguicidas, en especial bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, y también preparaciones de hormonas, sustancias que tengan una acción anabólica, o sustancias que promuevan el crecimiento, que tengan influencia sobre la calidad de la carne de los animales para matanza, o que sean útiles de alguna otra manera para el organismo. Cuando las composiciones o los compuestos de la fórmula (I) contenidos en las mismas, se agregan directamente al alimento o a las

artesas para beber, el alimento final o las artesas para beber contienen a los ingredientes activos en una concentración de preferencia del 0.0005 al 0.02 por ciento en peso (de 5 a 200 ppm).

5 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Por ejemplo, con el objeto de que mejoren el efecto, se pueden combinar con plaguicidas que tengan la misma dirección de acción o, con el fin de ampliar el
10 espectro de actividad, se pueden combinar con sustancias que tengan una dirección de acción diferente. También puede ser conveniente agregar los denominados "repelentes". Donde se desee extender el espectro de actividad para los endoparásitos, por ejemplo gusanos, los compuestos de la
15 fórmula (I) se combinan convenientemente con sustancias que tengan propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con agentes antibacterianos. Debido a que los compuestos de la fórmula (I) son "adulticidas", es decir, debido a que son efectivos en
20 especial contra las etapas maduras de los parásitos objetivos, la adición de plaguicidas que sean más efectivos contra las etapas juveniles de los parásitos puede ser muy conveniente, debido a que de esta manera, se alcanzará la mayor parte de los parásitos que causen un daño económico a
25 gran escala, contribuyendo de esta manera significativamente,

más aún, a evitar la formación de resistencia. Algunas combinaciones también pueden dar como resultado efectos sinérgicos, es decir, que se puede reducir la cantidad total de sustancia activa, 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 más adelante en la presente; las combinaciones pueden comprender, en adición a un compuesto de la fórmula (I), uno o más de estos componentes.

Los componentes de mezcla adecuados para utilizarse en la protección de cultivos y para utilizarse en el control de endo- y ecto-parásitos en organismos de sangre caliente, son biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas mencionados más adelante en la presente y suficientemente conocidos por la persona experta en la materia, que tengan un mecanismo de acción diferente, por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; ingredientes activos que actúen de la misma manera que las hormonas juveniles; ingredientes activos que actúen como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas de amplio espectro, y nematocidas; y también los antihelmínticos suficientemente conocidos y las sustancias que repelan a los insectos y/o Acarina, dichos repelentes y alejadores.

Los ejemplos de los insecticidas y acaricidas son: azametifos; clorfenvinfos; cipermetrina, cipermetrina

superior-cis; ciromazina; diafentiurón; diazinón; diclorvos;
dicrotofos; diciclanil; fenoxicarb; fluazurón; furatiocarb;
isazofos; jodfenfos; quinopreno; lufenurón; metacrifos;
metidati6n; monocrotofos; fosfamid6n; profenofos; diofenolán;
5 una sustancia que se puede obtener de la cepa GC91 de
Bacillus thuringiensis, o de la cepa NCTC11821; pimetrozina;
bromopropilato; metopreno; disulfut6n; quinalfos; tau-
fluvalinato; tiociclam; tiomet6n; aldicarb; azinfos-metilo;
benfuracarb; bifentrina; buprofezina; carbofurano;
10 dibutiltioamino; cartap; clorfluazur6n; clorpirifos;
ciflutrina; lambda-cihalotrina; alfa-cipermetrina; zeta-
cipermetrina; delta-metrina; diflubenzur6n; endosulfano;
etiofencarb; fenitroti6n; fenobucarb; fenvalerato; formoti6n;
metiocarb; heptenofos; imidacloprida; isoprocarb;
15 metamidofos; metomilo; mevinfos; parati6n; parati6n-metilo;
fosalona; pirimicarb; propoxur; teflubenzur6n; terbufos;
triazamato; fenobucarb; tebufenozida; fipronil; beta-
ciflutrina; silafluofeno; fenpiroximato; piridabeno;
fenazaquina; piriproxifeno; pirimidifeno; nitenpiram;
20 acetamiprida; avermectina B₁ (abamectina); emamectina;
benzoato de emamectina; espinosad; un extracto de planta que
es activo contra insectos; una preparaci6n que comprende
nemátodos, la cual es activa contra insectos; una preparaci6n
que se puede obtener a partir de *Bacillus subtilis*; una
25 preparaci6n que comprende hongos, la cual es activa contra

insectos; una preparación que comprende virus, la cual es
 activa contra insectos; clorfenapir; acefato; acrinatrina;
 alanicarb; alfametrina; amitraz; Az 60541; azinfos A; azinfos
 M; azociclotina; bendiocarb; bensultap; beta-ciflutrina;
 5 BPMC; brofenprox; bromofos A; bufencarb; butocarboxina;
 butilpiridabeno; cadusafos; carbarilo; carbofenotión;
 cloetocarb; cloretoxifos; clormefos; cis-resmetrina;
 clocitrina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina;
 cihexatina; demetón M; demetón S; demetón-S-metilo;
 10 diclofentión; diclifos; dietión; dimetoato; dimetilvinfos;
 dioxatión; edifenfos; esfenvalerato; etión; etofenprox;
 etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido de fenbutatina;
 fenotiocarb; fenpropatrina; fenpirad; fentión; fluazinam;
 flucicloxurón; flucitrinato; flufenoxurón; flufenprox;
 15 fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumurón;
 hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isocatió; n;
 ivermectina; malatión; mecarbam; mesulfenfos; metaldehído;
 metolcarb; milbemectina; moxidectina; naled; NC 184;
 ometoato; oxamilo; oxidemetón M; oxideprofos; permetrina;
 20 fentoato; forato; fosmet; foxima; pirimifos M; pirimifos E;
 promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclofos; pirada-
 fentión; piresmetrina; piretro; tebufenozida; salitió; n;
 sebufos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirad; tebupirimfos;
 teflutrina; temefos; terbam; tetraclorvinfos; tiacloprida;
 25 tiafenox; tiametoxam; tiodicarb; tiofanox; tionazina;

turingiensina; tralometrina; triarteno; triazofos; triazurón; tricloρφón; triflumurón; trimetacarb; vamidotión; xililcarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062-indoxacarb; metoxifeno-zida; bifenazato; XMC (metilcarbamatato de 3,5-xililo); o el hongo patógeno *Metarhizium Anisopliae*. Los componentes de mezcla mencionados son muy bien conocidos para las personas expertas en la técnica. La mayoría se describen en diferentes ediciones de The Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, mientras que otros se describen en diferentes ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, E.U.A., o en la literatura de patente.

Los ejemplos de los antihelmínticos adecuados que se pueden agregar a las composiciones se mencionan más adelante en la presente, teniendo un número de los ejemplos de los mismos, en adición a la actividad antihelmíntica, también una actividad insecticida y acaricida, mencionándose ya algunos de ellos en la lista anterior:

- (A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- α]isoquinolina.
- (A2) Closantel = 3,5-di-yodo-N-[5-cloro-2-metil-4-(α -ciano-4-clorobencil)fenil]-salicil-amida.
- (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.

- (A5) Mebendazol = metiléster de ácido (5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)carbámico.
- (A6) Omfalotina = un producto de fermentación macrocíclico
5 del hongo *Omphalotus olearius* descrito en la Publicación Internacional Número WO 97/20857.
- (A7) Abamectina = avermectina B1.
- (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1.
- (A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-
10 butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxi-imino)-milbemicina B.
- (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metil-propil)-avermectina A1a.
- (A11) Milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4.
- 15 (A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina.

Los ejemplos de las sustancias repelentes (repelentes y alejadores) son, por ejemplo:

- (R1) DEET = (N,N-dietil-m-toluamida).
- 20 (R2) KBR 3023 = N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina.
- (R3) Cimiazol = N-2,3-dihidro-3-metil-1,3-tiazol-2-iliden-2,4-xilidino.

Dado lo que se ha dicho anteriormente, un aspecto
25 sustancial adicional de la presente invención se refiere a

preparaciones en combinación para el control de parásitos en organismos de sangre caliente, cuyas preparaciones en combinación comprenden, en adición a un compuesto de la fórmula (I), cuando menos un ingrediente activo adicional que
5 tiene la misma dirección de acción o una dirección de acción diferente y cuando menos un vehículo fisiológicamente tolerable. La presente invención no está limitada a combinaciones de dos componentes.

Las composiciones de acuerdo con la invención se
10 pueden administrar a los animales que se estén tratando, por medios tópicos, perorales, parenterales o subcutáneos, estando las composiciones en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones (remojos), polvos, tabletas, bolos, cápsulas, y formulaciones vertidas.

15 El método vertido o aplicado comprende aplicar el compuesto de la fórmula (I) a un área localmente definida de la piel o del pelo, convenientemente sobre la parte posterior del cuello o sobre el lomo del animal. Esto se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la aplicación de un cotonete o rocío de
20 la formulación vertida o aplicada a un área relativamente pequeña del pelo, desde donde se llega a distribuir el ingrediente activo sobre un área amplia del pelo casi automáticamente, como un resultado de los constituyentes extensores de la formulación, y asistido por los movimientos
25 del animal.

Las formulaciones vertidas y aplicadas comprenden convenientemente vehículos que promuevan la distribución rápida sobre la superficie de la piel o en el pelo del animal huésped, y en general se denominan como aceites extensores.

5 Son adecuadas, por ejemplo, las soluciones oleosas; las soluciones alcohólicas e isopropanólicas, por ejemplo las soluciones de 2-octil-dodecanol o de alcohol oleílico; las soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster
10 oxálico 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
15 dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de di-isopropilo, di-isopropiléster de ácido adípico, adipato de dibutilo normal, o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser conveniente que también esté presente un dispersante conocido en la industria
20 farmacéutica o cosmética. Los ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol, y sus éteres y ésteres, propilenglicol, o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones oleosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de olivo, aceite de
25 cacahuate, aceite de ajonjolí, aceite de pino, aceite de

linaza, y aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar en una forma epoxidada. También es posible utilizar parafinas y aceites de silicona.

5 En general, una formulación vertida o aplicada contendrá 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 dispersante, y del 45 al 98.9 por ciento en peso de un solvente.

10 El método vertido o aplicado se puede emplear de una manera especialmente conveniente para animales gregarios, tales como ganado, caballos, ovejas, y cerdos, en donde es difícil o tardado tratar a todos los animales oralmente o mediante inyección. En virtud de su simplicidad, este método, por supuesto, también se puede utilizar para todos los demás
15 animales, incluyendo animales domésticos individuales y mascotas, y es muy popular con los cuidadores de los animales, debido a que con frecuencia se puede llevar a cabo sin la asistencia experta de un cirujano veterinario.

Aunque los productos comerciales de preferencia se
20 formularán como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Estas formulaciones también pueden comprender ingredientes adicionales, tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes y
25 viscosantes, así como otros ingredientes activos para obtener

efectos especiales.

La presente invención también se refiere a estas composiciones antihelmínticas empleadas por el usuario final.

En cada uno de los métodos de conformidad con la invención para el control de plagas, y en cada una de las composiciones plaguicidas de acuerdo con la invención, los ingredientes activos de la fórmula (I) se pueden utilizar en cualquiera de sus configuraciones espaciales o en mezclas de las mismas.

La invención también abarca un método para la protección profiláctica de organismos de sangre caliente, en especial de ganado productor, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parasitarios, cuyo método comprende administrar a los animales, el ingrediente activo de la fórmula (I), o las formulaciones de ingredientes activos preparadas a partir de los mismos, como un aditivo al alimento o a las artesas para beber, o también en una forma sólida o líquida oralmente, mediante inyección, o parenteralmente. La invención también abarca los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención para utilizarse en uno de los métodos mencionados.

Los siguientes Ejemplos sirven meramente para ilustrar la invención, sin limitar la invención, denotando la expresión "ingrediente activo" una de las sustancias enlistadas en las Tablas.

Las formulaciones preferidas para utilizarse en el control de parásitos en organismos de sangre caliente, tienen las siguientes composiciones (% = % en peso):

<u>1. Gránulos.</u>		a)	b)
5	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	5%	10%
	Caolín	94%	- -
	Ácido silícico altamente disperso	1%	- -
	Atapulgita	- -	90%

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, y se rocía sobre el vehículo, y luego se evapora el solvente al vacío. Estos gránulos se pueden mezclar en el alimento del animal.

<u>2. Gránulos.</u>		
	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	3%
15	Polietilenglicol (PM = 200)	3%
	Caolín	94%
	(PM = peso molecular)	

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, al caolín humedecido con polietilenglicol. De esta manera se obtienen gránulos recubiertos no polvosos.

<u>3. Tabletás y bolos.</u>		
I	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	33.00%
	Metilcelulosa	0.80%
25	Ácido silícico altamente disperso	0.80%

- | | | |
|----|--|---|
| | Almidón de maíz | 8.40% |
| II | Lactosa cristalina | 22.50% |
| | Almidón de maíz | 17.00% |
| | Celulosa microcristalina | 16.50% |
| 5 | Estearato de magnesio | 1.00% |
| I | La metilcelulosa se agita en agua. Después de que se haya hinchado el material, se introduce con agitación el ácido silícico, y la mezcla se suspende de una manera homogénea. Se mezclan el ingrediente activo y el almidón de maíz. La suspensión acuosa se incorpora en la mezcla resultante, y se amasa hasta formar una masa. La masa obtenida de esta manera se granula a través de un tamiz de 12 M, y se seca. | |
| 10 | | |
| II | Se mezclan bien los 4 excipientes. | |
| 15 | III | Las premezclas obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y se comprimen en tabletas o bolos. |

4. Formulaciones inyectables.

A. Vehículo oleoso (liberación lenta).

- | | | |
|----|--|--------------|
| 1. | Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2 | 0.1-1.0 g |
| 20 | Aceite de cacahuete | hasta 100 ml |
| 2. | Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2 | 0.1-1.0 g |
| | Aceite de ajonjolí | hasta 100 ml |

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en una porción del aceite con agitación y opcionalmente con calentamiento leve, y después de enfriarse, la solución se

25

rellena hasta el volumen deseado y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado de 0.22 micras.

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

5	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	0.1-1.0 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol-formal)	40 g
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml
	Un ingrediente activo de la Tabla 1	0.1-1.0 g
10	Glicerol-dimetil-cetal	40 g
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en una porción del solvente con agitación, y la solución se rellena hasta el volumen deseado y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado de 0.22 micras.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida).

1.	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	0.1-1.0 g
	Aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
20	1,2-propanodiol	20 g
	Alcohol bencílico	1 g
	Agua para inyecciones	hasta 100 ml
2.	Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2	0.1-1.0 g
	Mono-oleato de sorbitán polietoxilado	
25	(20 unidades de óxido de etileno)	8 g

4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol-
formal)

20 g

Alcohol bencílico

1 g

Agua para inyecciones

hasta 100 ml

- 5 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el tensoactivo, y la solución se rellena hasta el volumen deseado con agua. Luego se lleva a cabo la filtración estéril a través de un filtro de membrana adecuado de un diámetro de poros de 0.22 micras.

10 **5. Vertido.**

A.

Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2

5 g

Miristato de isopropilo

10 g

Isopropanol

hasta 100 ml

15 B.

Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2

2 g

Laurato de hexilo

5 g

Triglicéridos de cadena mediana

15 g

Etanol

hasta 100 ml

20 C.

Ingrediente activo de las Tablas 1 ó 2

2 g

Oleato de oleílo

5 g

N-metil-pirrolidona

40 g

Isopropanol

hasta 100 ml

25 Los sistemas acuosos se pueden utilizar de

preferencia también para administración oral y/o intrarruminal.

Las composiciones también pueden comprender ingredientes adicionales tales como estabilizantes, por ejemplo aceites vegetales y 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, y fertilizantes, así como otros ingredientes activos para obtener efectos especiales.

También es posible agregar a las composiciones descritas sustancias biológicamente activas adicionales o aditivos que tengan un comportamiento neutro hacia los compuestos de la fórmula (I), y que no tengan un efecto adverso sobre el animal huésped que se vaya a tratar, y también sales minerales o vitaminas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida, en ausencia de adyuvantes, por ejemplo mediante molienda, tamización y/o compresión de un ingrediente activo sólido o una mezcla de ingredientes activos, por ejemplo hasta un tamaño de partículas específico, o en la presencia de cuando menos un adyuvante, por ejemplo mediante mezcla íntima y/o molienda del ingrediente activo o de la mezcla de ingredientes activos con los adyuvantes. La invención también se refiere a los

procesos para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención, y al uso de los compuestos de la fórmula (I) en la preparación de estas composiciones.

La invención también se refiere a los métodos de aplicación de las composiciones, es decir, los métodos para controlar plagas del tipo mencionado, tales como rociado, atomización, espolvoreo, recubrimiento, revestimiento, dispersión o vertido, los cuales se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes, y al uso de las composiciones para controlar plagas del tipo mencionado. Los índices de concentración típicos son de 0.1 a 1,000 ppm, de preferencia de 0.1 a 500 ppm, de ingrediente activo. Los índices de aplicación por hectárea son en general de 1 a 2,000 gramos de ingrediente activo por hectárea, en especial de 10 a 1,000 gramos por hectárea, de preferencia de 20 a 600 gramos por hectárea.

Un método de aplicación preferido en el área de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), dependiendo el número de aplicaciones y el índice de aplicación del riesgo de infestación por la plaga en cuestión. Sin embargo, el ingrediente activo también puede penetrar en las plantas a través de las raíces (acción sistémica) si se impregna el lugar de las plantas con una formulación líquida, o si se incorpora el ingrediente activo en forma sólida en el lugar

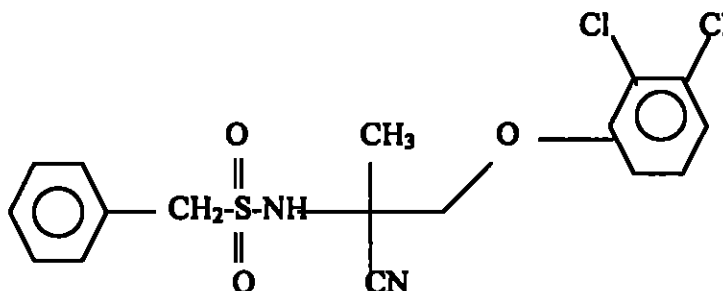
de las plantas, por ejemplo en la tierra, por ejemplo en forma granular (aplicación al suelo). en los cultivos de arroz inundados, estos gránulos se pueden aplicar en cantidades medidas al campo de arroz inundado.

5 Las composiciones de acuerdo con la invención también son adecuadas para proteger al material de propagación de las plantas, incluyendo el material de propagación genéticamente modificado, por ejemplo el material de semillas, tal como fruta, tubérculos o granos, o recortes
10 de plantas, de las plagas animales. El material de propagación se puede tratar con la formulación antes de plantarse: por ejemplo, se pueden revestir las semillas antes de sembrarse. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden aplicar a los granos (recubrimiento), ya
15 sea mediante la impregnación de los granos con una formulación líquida, o recubriéndolos con una formulación sólida. La formulación también se puede aplicar al sitio de la plantación cuando se esté plantando el material de propagación, por ejemplo al surco de semillas durante la
20 siembra. La invención también se refiere a los métodos para el tratamiento del material de propagación de las plantas, y al material de propagación de plantas así tratado.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. No limitan la invención. El símbolo "h" significa
25 "hora".

Ejemplos de Preparación.Preparación de N-(1-ciano-1-[2,3-diclorofenoximetil]etil)-C-fenilmetansulfonamida.

5



10

a) Una mezcla de 5 gramos de 2,3-diclorofenol, 4 gramos de 2-cloroacetona, 4.7 gramos de carbonato de potasio anhidro, y 450 miligramos de yoduro de potasio, se ponen a reflujo en 50 mililitros de acetona durante 6 horas, luego se enfría a temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se

15

evapora. De esta manera se obtiene 1-(2,3-dicloro-fenoxi)-acetona.

20

b) Se agregan 6.5 gramos de 1-(2,3-diclorofenoxi)-acetona, 1.76 gramos de cianuro de sodio, y 2.4 gramos de cloruro de amonio, a una solución de 30 mililitros de amoníaco al 25 por ciento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se extrae el producto crudo de la mezcla utilizando acetato de etilo, y la fase orgánica se separa, se lava con agua y una solución

25

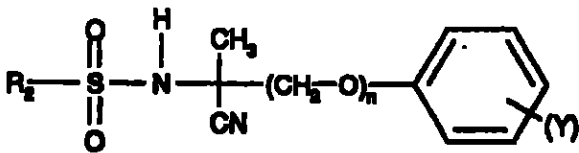
saturada de cloruro de sodio, se seca utilizando sulfato de

magnesio, y se evapora. De este modo se obtiene 2-amino-3-(2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropionitrilo.

5 c) Se agregan 5.2 gramos de cloruro de α -toluen-sulfonilo a una mezcla de 6.6 gramos de 2-amino-3-(2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropionitrilo y 4.86 gramos de etildi-isopropilaminas en 50 mililitros de cloruro de metileno, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se extrae el producto crudo de la mezcla con acetato
10 de etilo, y la fase orgánica se separa, se lava con bicarbonato de sodio acuoso y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca utilizando sulfato de magnesio, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna a alta presión sobre gel de sílice utilizando
15 hexano/acetato de etilo (2:1). Así se obtiene el compuesto del título.

Las sustancias mencionadas en la siguiente tabla también se pueden preparar de una manera análoga a los
20 procedimientos descritos anteriormente. Los valores de los puntos de fusión se indican en °C.

Tabla 1.



5

				Datos
No.	R ₂	n	(Y)	Físicos
10	1.1	CH ₃	0	H
	1.2	CH ₃	0	2-F
	1.3	CH ₃	0	3-F
	1.4	CH ₃	0	4-F
	1.5	CH ₃	0	2-Cl
	1.6	CH ₃	0	3-Cl
15	1.7	CH ₃	0	4-Cl
	1.8	CH ₃	0	2, 3-Cl ₂
	1.9	CH ₃	0	2, 4-Cl ₂
	1.10	CH ₃	0	2, 5-Cl ₂
	1.11	CH ₃	0	2, 6-Cl ₂
20	1.12	CH ₃	0	3, 4-Cl ₂
	1.13	CH ₃	0	3, 5-Cl ₂
	1.14	CH ₃	0	3-CF ₃
	1.15	CH ₃	0	4-CF ₃
25	1.16	CH ₃	1	H
	1.17	CH ₃	1	2-F

	1.18	CH ₃	1	3-F
	1.19	CH ₃	1	4-F
	1.20	CH ₃	1	2-Cl
	1.21	CH ₃	1	3-Cl
5	1.22	CH ₃	1	4-Cl
	1.23	CH ₃	1	2,3-Cl ₂
	1.24	CH ₃	1	2,4-Cl ₂
	1.25	CH ₃	1	2,5-Cl ₂
	1.26	CH ₃	1	2,6-Cl ₂
10	1.27	CH ₃	1	3,4-Cl ₂
	1.28	CH ₃	1	3,5-Cl ₂
	1.29	CH ₃	1	3-CF ₃
	1.30	CH ₃	1	4-CF ₃
	1.31	C ₂ H ₅	0	H
15	1.32	C ₂ H ₅	0	2-F
	1.33	C ₂ H ₅	0	3-F
	1.34	C ₂ H ₅	0	4-F
	1.35	C ₂ H ₅	0	2-Cl
	1.36	C ₂ H ₅	0	3-Cl
20	1.37	C ₂ H ₅	0	4-Cl
	1.38	C ₂ H ₅	0	2,3-Cl ₂
	1.39	C ₂ H ₅	0	2,4-Cl ₂
	1.40	C ₂ H ₅	0	2,5-Cl ₂
	1.41	C ₂ H ₅	0	2,6-Cl ₂
25	1.42	C ₂ H ₅	0	3,4-Cl ₂

	1.43	C ₂ H ₅	0	3, 5-Cl ₂
	1.44	C ₂ H ₅	0	3-CF ₃
	1.45	C ₂ H ₅	0	4-CF ₃
	1.46	C ₂ H ₅	1	H
5	1.47	C ₂ H ₅	1	2-F
	1.48	C ₂ H ₅	1	3-F
	1.49	C ₂ H ₅	1	4-F
	1.50	C ₂ H ₅	1	2-Cl
	1.51	C ₂ H ₅	1	3-Cl
10	1.52	C ₂ H ₅	1	4-Cl
	1.53	C ₂ H ₅	1	2, 3-Cl ₂
	1.54	C ₂ H ₅	1	2, 4-Cl ₂
	1.55	C ₂ H ₅	1	2, 5-Cl ₂
	1.56	C ₂ H ₅	1	2, 6-Cl ₂
15	1.57	C ₂ H ₅	1	3, 4-Cl ₂
	1.58	C ₂ H ₅	1	3, 5-Cl ₂
	1.59	C ₂ H ₅	1	3-CF ₃
	1.60	C ₂ H ₅	1	4-CF ₃
	1.61	n-C ₃ H ₇	0	H
20	1.62	n-C ₃ H ₇	0	2-F
	1.63	n-C ₃ H ₇	0	3-F
	1.64	n-C ₃ H ₇	0	4-F
	1.65	n-C ₃ H ₇	0	2-Cl
	1.66	n-C ₃ H ₇	0	3-Cl
25	1.67	n-C ₃ H ₇	0	4-Cl

	1.68	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	2,3- Cl_2
	1.69	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	2,4- Cl_2
	1.70	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	2,5- Cl_2
	1.71	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	2,6- Cl_2
5	1.72	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	3,4- Cl_2
	1.73	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	3,5- Cl_2
	1.74	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	3- CF_3
	1.75	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	0	4- CF_3
	1.76	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	H
10	1.77	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2-F
	1.78	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	3-F
	1.79	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	4-F
	1.80	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2-Cl
	1.81	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	3-Cl
15	1.82	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	4-Cl
	1.83	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2,3- Cl_2
	1.84	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2,4- Cl_2
	1.85	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2,5- Cl_2
	1.86	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	2,6- Cl_2
20	1.87	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	3,4- Cl_2
	1.88	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	3,5- Cl_2
	1.89	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	3- CF_3
	1.90	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1	4- CF_3
	1.91	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	0	H
25	1.92	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	0	2-F

	1.93	n-C ₄ H ₉	0	3-F
	1.94	n-C ₄ H ₉	0	4-F
	1.95	n-C ₄ H ₉	0	2-Cl
	1.96	n-C ₄ H ₉	0	3-Cl
5	1.97	n-C ₄ H ₉	0	4-Cl
	1.98	n-C ₄ H ₉	0	2,3-Cl ₂
	1.99	n-C ₄ H ₉	0	2,4-Cl ₂
	1.100	n-C ₄ H ₉	0	2,5-Cl ₂
	1.101	n-C ₄ H ₉	0	2,6-Cl ₂
10	1.102	n-C ₄ H ₉	0	3,4-Cl ₂
	1.103	n-C ₄ H ₉	0	3,5-Cl ₂
	1.104	n-C ₄ H ₉	0	3-CF ₃
	1.105	n-C ₄ H ₉	0	4-CF ₃
	1.106	n-C ₄ H ₉	1	H
15	1.107	n-C ₄ H ₉	1	2-F
	1.108	n-C ₄ H ₉	1	3-F
	1.109	n-C ₄ H ₉	1	4-F
	1.110	n-C ₄ H ₉	1	2-Cl
	1.111	n-C ₄ H ₉	1	3-Cl
20	1.112	n-C ₄ H ₉	1	4-Cl
	1.113	n-C ₄ H ₉	1	2,3-Cl ₂
	1.114	n-C ₄ H ₉	1	2,4-Cl ₂
	1.115	n-C ₄ H ₉	1	2,5-Cl ₂
	1.116	n-C ₄ H ₉	1	2,6-Cl ₂
25	1.117	n-C ₄ H ₉	1	3,4-Cl ₂

	1.118	n-C ₄ H ₉	1	3, 5-Cl ₂
	1.119	n-C ₄ H ₉	1	3-CF ₃
	1.120	n-C ₄ H ₉	1	4-CF ₃
	1.121	CH ₂ C ₆ H ₅	0	H
5	1.122	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2-F
	1.123	CH ₂ C ₆ H ₅	0	3-F
	1.124	CH ₂ C ₆ H ₅	0	4-F
	1.125	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2-Cl
	1.126	CH ₂ C ₆ H ₅	0	3-Cl
10	1.127	CH ₂ C ₆ H ₅	0	4-Cl
	1.128	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2, 3-Cl ₂
	1.129	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2, 4-Cl ₂
	1.130	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2, 5-Cl ₂
	1.131	CH ₂ C ₆ H ₅	0	2, 6-Cl ₂
15	1.132	CH ₂ C ₆ H ₅	0	3, 4-Cl ₂
	1.133	CH ₂ C ₆ H ₅	0	3, 5-Cl ₂
	1.134	CH ₂ C ₆ H ₅	0	3-CF ₃
	1.135	CH ₂ C ₆ H ₅	0	4-CF ₃
	1.136	CH ₂ C ₆ H ₅	1	H
20	1.137	CH ₂ C ₆ H ₅	1	2-F
	1.138	CH ₂ C ₆ H ₅	1	3-F
	1.139	CH ₂ C ₆ H ₅	1	4-F
	1.140	CH ₂ C ₆ H ₅	1	2-Cl
	1.141	CH ₂ C ₆ H ₅	1	3-Cl
25	1.142	CH ₂ C ₆ H ₅	1	4-Cl

	1.143	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	2,3- Cl_2
	1.144	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	2,4- Cl_2
	1.145	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	2,5- Cl_2
	1.146	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	2,6- Cl_2
5	1.147	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	3,4- Cl_2
	1.148	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	3,5- Cl_2
	1.149	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	3- CF_3
	1.150	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1	4- CF_3
	1.151	C_6H_5	0	H
10	1.152	C_6H_5	0	2-F
	1.153	C_6H_5	0	3-F
	1.154	C_6H_5	0	4-F
	1.155	C_6H_5	0	2-Cl
	1.156	C_6H_5	0	3-Cl
15	1.157	C_6H_5	0	4-Cl
	1.158	C_6H_5	0	2,3- Cl_2
	1.159	C_6H_5	0	2,4- Cl_2
	1.160	C_6H_5	0	2,5- Cl_2
	1.161	C_6H_5	0	2,6- Cl_2
20	1.162	C_6H_5	0	3,4- Cl_2
	1.163	C_6H_5	0	3,5- Cl_2
	1.164	C_6H_5	0	3- CF_3
	1.165	C_6H_5	0	4- CF_3
	1.166	C_6H_5	1	H
25	1.167	C_6H_5	1	2-F

	1.168	C ₆ H ₅	1	3-F
	1.169	C ₆ H ₅	1	4-F
	1.170	C ₆ H ₅	1	2-Cl
	1.171	C ₆ H ₅	1	3-Cl
5	1.172	C ₆ H ₅	1	4-Cl
	1.173	C ₆ H ₅	1	2, 3-Cl ₂
	1.174	C ₆ H ₅	1	2, 4-Cl ₂
	1.175	C ₆ H ₅	1	2, 5-Cl ₂
	1.176	C ₆ H ₅	1	2, 6-Cl ₂
10	1.177	C ₆ H ₅	1	3, 4-Cl ₂
	1.178	C ₆ H ₅	1	3, 5-Cl ₂
	1.179	C ₆ H ₅	1	3-CF ₃
	1.180	C ₆ H ₅	1	4-CF ₃
	1.181	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	H
15	1.182	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2-F
	1.183	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	3-F
	1.184	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	4-F
	1.185	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2-Cl
	1.186	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	3-Cl
20	1.187	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	4-Cl
	1.188	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2, 3-Cl ₂
	1.189	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2, 4-Cl ₂
	1.190	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2, 5-Cl ₂
	1.191	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	2, 6-Cl ₂
25	1.192	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	3, 4-Cl ₂

	1.193	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	3, 5-Cl ₂
	1.194	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	3-CF ₃
	1.195	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	0	4-CF ₃
	1.196	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	H
5	1.197	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2-F
	1.198	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	3-F
	1.199	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	4-F
	1.200	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2-Cl
	1.201	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	3-Cl
10	1.202	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	4-Cl
	1.203	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2, 3-Cl ₂
	1.204	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2, 4-Cl ₂
	1.205	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2, 5-Cl ₂
	1.206	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	2, 6-Cl ₂
15	1.207	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	3, 4-Cl ₂
	1.208	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	3, 5-Cl ₂
	1.209	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	3-CF ₃
	1.210	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	1	4-CF ₃
	1.211	C ₆ H ₄ -4-F	0	H
20	1.212	C ₆ H ₄ -4-F	0	2-F
	1.213	C ₆ H ₄ -4-F	0	3-F
	1.214	C ₆ H ₄ -4-F	0	4-F
	1.215	C ₆ H ₄ -4-F	0	2-Cl
	1.216	C ₆ H ₄ -4-F	0	3-Cl
25	1.217	C ₆ H ₄ -4-F	0	4-Cl

	1.218	C ₆ H ₄ -4-F	0	2, 3-Cl ₂
	1.219	C ₆ H ₄ -4-F	0	2, 4-Cl ₂
	1.220	C ₆ H ₄ -4-F	0	2, 5-Cl ₂
	1.221	C ₆ H ₄ -4-F	0	2, 6-Cl ₂
5	1.222	C ₆ H ₄ -4-F	0	3, 4-Cl ₂
	1.223	C ₆ H ₄ -4-F	0	3, 5-Cl ₂
	1.224	C ₆ H ₄ -4-F	0	3-CF ₃
	1.225	C ₆ H ₄ -4-F	0	4-CF ₃
	1.226	C ₆ H ₄ -4-F	1	H
10	1.227	C ₆ H ₄ -4-F	1	2-F
	1.228	C ₆ H ₄ -4-F	1	3-F
	1.229	C ₆ H ₄ -4-F	1	4-F
	1.230	C ₆ H ₄ -4-F	1	2-Cl
	1.231	C ₆ H ₄ -4-F	1	3-Cl
15	1.232	C ₆ H ₄ -4-F	1	4-Cl
	1.233	C ₆ H ₄ -4-F	1	2, 3-Cl ₂
	1.234	C ₆ H ₄ -4-F	1	2, 4-Cl ₂
	1.235	C ₆ H ₄ -4-F	1	2, 5-Cl ₂
	1.236	C ₆ H ₄ -4-F	1	2, 6-Cl ₂
20	1.237	C ₆ H ₄ -4-F	1	3, 4-Cl ₂
	1.238	C ₆ H ₄ -4-F	1	3, 5-Cl ₂
	1.239	C ₆ H ₄ -4-F	1	3-CF ₃
	1.240	C ₆ H ₄ -4-F	1	4-CF ₃
	1.241	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	H
25	1.242	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2-F

	1.243	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	3-F
	1.244	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	4-F
	1.245	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2-Cl
	1.246	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	3-Cl
5	1.247	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	4-Cl
	1.248	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2,3-Cl ₂
	1.249	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2,4-Cl ₂
	1.250	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2,5-Cl ₂
	1.251	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	2,6-Cl ₂
10	1.252	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	3,4-Cl ₂
	1.253	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	3,5-Cl ₂
	1.254	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	3-CF ₃
	1.255	C ₆ H ₄ -4-Cl	0	4-CF ₃
	1.256	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	H
15	1.257	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2-F
	1.258	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	3-F
	1.259	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	4-F
	1.260	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2-Cl
	1.261	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	3-Cl
20	1.262	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	4-Cl
	1.263	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2,3-Cl ₂
	1.264	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2,4-Cl ₂
	1.265	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2,5-Cl ₂
	1.266	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	2,6-Cl ₂
25	1.267	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	3,4-Cl ₂

	1.268	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	3,5-Cl ₂
	1.269	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	3-CF ₃
	1.270	C ₆ H ₄ -4-Cl	1	4-CF ₃
	1.271	C ₆ H ₄ -4-Br	0	H
5	1.272	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2-F
	1.273	C ₆ H ₄ -4-Br	0	3-F
	1.274	C ₆ H ₄ -4-Br	0	4-F
	1.275	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2-Cl
	1.276	C ₆ H ₄ -4-Br	0	3-Cl
10	1.277	C ₆ H ₄ -4-Br	0	4-Cl
	1.278	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2,3-Cl ₂
	1.279	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2,4-Cl ₂
	1.280	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2,5-Cl ₂
	1.281	C ₆ H ₄ -4-Br	0	2,6-Cl ₂
15	1.282	C ₆ H ₄ -4-Br	0	3,4-Cl ₂
	1.283	C ₆ H ₄ -4-Br	0	3,5-Cl ₂
	1.284	C ₆ H ₄ -4-Br	0	3-CF ₃
	1.285	C ₆ H ₄ -4-Br	0	4-CF ₃
	1.286	C ₆ H ₄ -4-Br	1	H
20	1.287	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2-F
	1.288	C ₆ H ₄ -4-Br	1	3-F
	1.289	C ₆ H ₄ -4-Br	1	4-F
	1.290	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2-Cl
	1.291	C ₆ H ₄ -4-Br	1	3-Cl
25	1.292	C ₆ H ₄ -4-Br	1	4-Cl

	1.293	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2, 3-Cl ₂
	1.294	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2, 4-Cl ₂
	1.295	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2, 5-Cl ₂
	1.296	C ₆ H ₄ -4-Br	1	2, 6-Cl ₂
5	1.297	C ₆ H ₄ -4-Br	1	3, 4-Cl ₂
	1.298	C ₆ H ₄ -4-Br	1	3, 5-Cl ₂
	1.299	C ₆ H ₄ -4-Br	1	3-CF ₃
	1.300	C ₆ H ₄ -4-Br	1	4-CF ₃
	1.301	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	H
10	1.302	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2-F
	1.303	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	3-F
	1.304	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	4-F
	1.305	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2-Cl
	1.306	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	3-Cl
15	1.307	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	4-Cl
	1.308	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2, 3-Cl ₂
	1.309	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2, 4-Cl ₂
	1.310	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2, 5-Cl ₂
	1.311	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	2, 6-Cl ₂
20	1.312	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	3, 4-Cl ₂
	1.313	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	3, 5-Cl ₂
	1.314	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	3-CF ₃
	1.315	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	0	4-CF ₃
	1.316	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	1	H
25	1.317	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	1	2-F

	1.318	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	3-F
	1.319	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	4-F
	1.320	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	2-Cl
	1.321	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	3-Cl
5	1.322	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	4-Cl
	1.323	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	2,3-Cl ₂
	1.324	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	2,4-Cl ₂
	1.325	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	2,5-Cl ₂
	1.326	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	2,6-Cl ₂
10	1.327	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	3,4-Cl ₂
	1.328	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	3,5-Cl ₂
	1.329	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	3-CF ₃
	1.330	$C_6H_4-4-OCH_3$	1	4-CF ₃
	1.331	$C_6H_4-2-CF_3$	0	H
15	1.332	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2-F
	1.333	$C_6H_4-2-CF_3$	0	3-F
	1.334	$C_6H_4-2-CF_3$	0	4-F
	1.335	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2-Cl
	1.336	$C_6H_4-2-CF_3$	0	3-Cl
20	1.337	$C_6H_4-2-CF_3$	0	4-Cl
	1.338	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2,3-Cl ₂
	1.339	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2,4-Cl ₂
	1.340	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2,5-Cl ₂
	1.341	$C_6H_4-2-CF_3$	0	2,6-Cl ₂
25	1.342	$C_6H_4-2-CF_3$	0	3,4-Cl ₂

	1.343	$C_6H_4-2-CF_3$	0	3, 5- Cl_2
	1.344	$C_6H_4-2-CF_3$	0	3- CF_3
	1.345	$C_6H_4-2-CF_3$	0	4- CF_3
	1.346	$C_6H_4-2-CF_3$	1	H
5	1.347	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2-F
	1.348	$C_6H_4-2-CF_3$	1	3-F
	1.349	$C_6H_4-2-CF_3$	1	4-F
	1.350	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2-Cl
	1.351	$C_6H_4-2-CF_3$	1	3-Cl
10	1.352	$C_6H_4-2-CF_3$	1	4-Cl
	1.353	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2, 3- Cl_2
	1.354	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2, 4- Cl_2
	1.355	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2, 5- Cl_2
	1.356	$C_6H_4-2-CF_3$	1	2, 6- Cl_2
15	1.357	$C_6H_4-2-CF_3$	1	3, 4- Cl_2
	1.358	$C_6H_4-2-CF_3$	1	3, 5- Cl_2
	1.359	$C_6H_4-2-CF_3$	1	3- CF_3
	1.360	$C_6H_4-2-CF_3$	1	4- CF_3
	1.361	$C_6H_4-3-CF_3$	0	H
20	1.362	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2-F
	1.363	$C_6H_4-3-CF_3$	0	3-F
	1.364	$C_6H_4-3-CF_3$	0	4-F
	1.365	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2-Cl
	1.366	$C_6H_4-3-CF_3$	0	3-Cl
25	1.367	$C_6H_4-3-CF_3$	0	4-Cl

	1.368	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2,3- Cl_2
	1.369	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2,4- Cl_2
	1.370	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2,5- Cl_2
	1.371	$C_6H_4-3-CF_3$	0	2,6- Cl_2
5	1.372	$C_6H_4-3-CF_3$	0	3,4- Cl_2
	1.373	$C_6H_4-3-CF_3$	0	3,5- Cl_2
	1.374	$C_6H_4-3-CF_3$	0	3- CF_3
	1.375	$C_6H_4-3-CF_3$	0	4- CF_3
	1.376	$C_6H_4-3-CF_3$	1	H
10	1.377	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2-F
	1.378	$C_6H_4-3-CF_3$	1	3-F
	1.379	$C_6H_4-3-CF_3$	1	4-F
	1.380	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2-Cl
	1.381	$C_6H_4-3-CF_3$	1	3-Cl
15	1.382	$C_6H_4-3-CF_3$	1	4-Cl
	1.383	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2,3- Cl_2
	1.384	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2,4- Cl_2
	1.385	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2,5- Cl_2
	1.386	$C_6H_4-3-CF_3$	1	2,6- Cl_2
20	1.387	$C_6H_4-3-CF_3$	1	3,4- Cl_2
	1.388	$C_6H_4-3-CF_3$	1	3,5- Cl_2
	1.389	$C_6H_4-3-CF_3$	1	3- CF_3
	1.390	$C_6H_4-3-CF_3$	1	4- CF_3
	1.391	$C_6H_4-4-CF_3$	0	H
25	1.392	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2-F

	1.393	$C_6H_4-4-CF_3$	0	3-F
	1.394	$C_6H_4-4-CF_3$	0	4-F
	1.395	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2-Cl
	1.396	$C_6H_4-4-CF_3$	0	3-Cl
5	1.397	$C_6H_4-4-CF_3$	0	4-Cl
	1.398	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2,3-Cl ₂
	1.399	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2,4-Cl ₂
	1.400	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2,5-Cl ₂
	1.401	$C_6H_4-4-CF_3$	0	2,6-Cl ₂
10	1.402	$C_6H_4-4-CF_3$	0	3,4-Cl ₂
	1.403	$C_6H_4-4-CF_3$	0	3,5-Cl ₂
	1.404	$C_6H_4-4-CF_3$	0	3-CF ₃
	1.405	$C_6H_4-4-CF_3$	0	4-CF ₃
	1.406	$C_6H_4-4-CF_3$	1	H
15	1.407	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2-F
	1.408	$C_6H_4-4-CF_3$	1	3-F
	1.409	$C_6H_4-4-CF_3$	1	4-F
	1.410	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2-Cl
	1.411	$C_6H_4-4-CF_3$	1	3-Cl
20	1.412	$C_6H_4-4-CF_3$	1	4-Cl
	1.413	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2,3-Cl ₂
	1.414	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2,4-Cl ₂
	1.415	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2,5-Cl ₂
	1.416	$C_6H_4-4-CF_3$	1	2,6-Cl ₂
25	1.417	$C_6H_4-4-CF_3$	1	3,4-Cl ₂

	1.418	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	1	3, 5-Cl ₂
	1.419	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	1	3-CF ₃
	1.420	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	1	4-CF ₃
	1.421	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	H
5	1.422	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2-F
	1.423	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	3-F
	1.424	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	4-F
	1.425	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2-Cl
	1.426	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	3-Cl
10	1.427	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	4-Cl
	1.428	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2, 3-Cl ₂
	1.429	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2, 4-Cl ₂
	1.430	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2, 5-Cl ₂
	1.431	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	2, 6-Cl ₂
15	1.432	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	3, 4-Cl ₂
	1.433	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	3, 5-Cl ₂
	1.434	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	3-CF ₃
	1.435	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0	4-CF ₃
	1.436	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	H
20	1.437	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	2-F
	1.438	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	3-F
	1.439	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	4-F
	1.440	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	2-Cl
	1.441	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	3-Cl
25	1.442	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	1	4-Cl

	1.443	$C_6H_4-3-NO_2$	1	2,3- Cl_2
	1.444	$C_6H_4-3-NO_2$	1	2,4- Cl_2
	1.445	$C_6H_4-3-NO_2$	1	2,5- Cl_2
	1.446	$C_6H_4-3-NO_2$	1	2,6- Cl_2
5	1.447	$C_6H_4-3-NO_2$	1	3,4- Cl_2
	1.448	$C_6H_4-3-NO_2$	1	3,5- Cl_2
	1.449	H_4-3-NO_2	1	3- CF_3
	1.450	$C_6H_4-3-NO_2$	1	4- CF_3
	1.451	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	H
10	1.452	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2-F
	1.453	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	3-F
	1.454	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	4-F
	1.455	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2-Cl
	1.456	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	3-Cl
15	1.457	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	4-Cl
	1.458	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2,3- Cl_2
	1.459	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2,4- Cl_2
	1.460	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2,5- Cl_2
	1.461	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	2,6- Cl_2
20	1.462	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	3,4- Cl_2
	1.463	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	3,5- Cl_2
	1.464	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	3- CF_3
	1.465	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	0	4- CF_3
	1.466	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	H
25	1.467	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2-F

	1.468	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	3-F
	1.469	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	4-F
	1.470	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2-Cl
	1.471	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	3-Cl
5	1.472	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	4-Cl
	1.473	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2,3- Cl_2
	1.474	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2,4- Cl_2
	1.475	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2,5- Cl_2
	1.476	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	2,6- Cl_2
10	1.477	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	3,4- Cl_2
	1.478	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	3,5- Cl_2
	1.479	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	3- CF_3
	1.480	$C_6H_2-2,3,4-Cl_3$	1	4- CF_3
	1.481	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	H
15	1.482	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2-F
	1.483	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	3-F
	1.484	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	4-F
	1.485	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2-Cl
	1.486	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	3-Cl
20	1.487	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	4-Cl
	1.488	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2,3- Cl_2
	1.489	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2,4- Cl_2
	1.490	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2,5- Cl_2
	1.491	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	2,6- Cl_2
25	1.492	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	3,4- Cl_2

	1.493	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	3,5- Cl_2
	1.494	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	3- CF_3
	1.495	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	0	4- CF_3
	1.496	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	H
5	1.497	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2-F
	1.498	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	3-F
	1.499	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	4-F
	1.500	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2-Cl
	1.501	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	3-Cl
10	1.502	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	4-Cl
	1.503	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2,3- Cl_2
	1.504	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2,4- Cl_2
	1.505	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2,5- Cl_2
	1.506	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	2,6- Cl_2
15	1.507	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	3,4- Cl_2
	1.508	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	3,5- Cl_2
	1.509	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	3- CF_3
	1.510	$C_6H_2-2,4,5-Cl_3$	1	4- CF_3
	1.511	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	H
20	1.512	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2-F
	1.513	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	3-F
	1.514	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	4-F
	1.515	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2-Cl
	1.516	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	3-Cl
25	1.517	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	4-Cl

	1.518	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2,3- Cl_2
	1.519	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2,4- Cl_2
	1.520	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2,5- Cl_2
	1.521	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	2,6- Cl_2
5	1.522	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	3,4- Cl_2
	1.523	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	3,5- Cl_2
	1.524	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	3- CF_3
	1.525	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	0	4- CF_3
	1.526	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	H
10	1.527	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2-F
	1.528	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	3-F
	1.529	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	4-F
	1.530	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2-Cl
	1.531	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	3-Cl
15	1.532	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	4-Cl
	1.533	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2,3- Cl_2
	1.534	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2,4- Cl_2
	1.535	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2,5- Cl_2
	1.536	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	2,6- Cl_2
20	1.537	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	3,4- Cl_2
	1.538	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	3,5- Cl_2
	1.539	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	3- CF_3
	1.540	$C_6H_3-2-OCH_3-5Br$	1	4- CF_3
	1.541	1-naftilo	0	H
25	1.542	1-naftilo	0	2-F

	1.543	1-naftilo	0	3-F
	1.544	1-naftilo	0	4-F
	1.545	1-naftilo	0	2-Cl
	1.546	1-naftilo	0	3-Cl
5	1.547	1-naftilo	0	4-Cl
	1.548	1-naftilo	0	2,3-Cl ₂
	1.549	1-naftilo	0	2,4-Cl ₂
	1.550	1-naftilo	0	2,5-Cl ₂
	1.551	1-naftilo	0	2,6-Cl ₂
10	1.552	1-naftilo	0	3,4-Cl ₂
	1.553	1-naftilo	0	3,5-Cl ₂
	1.554	1-naftilo	0	3-CF ₃
	1.555	1-naftilo	0	4-CF ₃
	1.556	1-naftilo	1	H
15	1.557	1-naftilo	1	2-F
	1.558	1-naftilo	1	3-F
	1.559	1-naftilo	1	4-F
	1.560	1-naftilo	1	2-Cl
	1.561	1-naftilo	1	3-Cl
20	1.562	1-naftilo	1	4-Cl
	1.563	1-naftilo	1	2,3-Cl ₂
	1.564	1-naftilo	1	2,4-Cl ₂
	1.565	1-naftilo	1	2,5-Cl ₂
	1.566	1-naftilo	1	2,6-Cl ₂
25	1.567	1-naftilo	1	3,4-Cl ₂

1.568	1-naftilo	1	3,5-Cl ₂
1.569	1-naftilo	1	3-CF ₃
1.570	1-naftilo	1	4-CF ₃

5

Ejemplos Biológicos

A. Control de parásitos animales.

Ejemplo B.1. Prueba In Vivo contra *Trichostrongylus colubriiformis* y *Haemonchus contortus* en jerbos mongoles (*Meriones unguiculatus*) con administración peroral.

10

15

20

25

Los jerbos mongoles de 6 a 8 semanas de edad se infectan mediante alimentación artificial con aproximadamente 2,000 larvas, cada una de la tercera etapa de *T. colubriiformis* y *H. contortus*. Seis días después de la infección, los jerbos se anestesian ligeramente con N₂O, y se tratan mediante administración peroral con los compuestos de prueba, disueltos en una mezcla de 2 partes de sulfóxido de dimetilo y 1 parte de polietilenglicol (PEG 300), utilizando 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* de la cuarta etapa tardía y la mayoría de las *T. colubriiformis* son adultas inmaduras, los jerbos se sacrifican para contar los gusanos. La eficacia se calcula como porcentaje de reducción del número de gusanos en cada jerbo, comparándose con la media geométrica del número

de gusanos de 8 jerbos infectados y no tratados.

Se logra una fuerte reducci3n del ataque de nemátodos en esta prueba, con los compuestos de la fórmula (I).

5 **B. Control de plagas de plantas.**

Ejemplo B.2: Acci3n contra orugas de *Heliothis virescens*.

Las plantas de semilla de soya jóvenes se rocían con una mezcla de rocío en emulsi3n acuosa que comprende 400 ppm del ingrediente activo, y, después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se pueblan con 10 orugas de *Heliothis virescens* en la primera etapa, y luego se colocan en un recipiente de plástico. La evaluaci3n se lleva a cabo 6 días más tarde. El porcentaje de reducci3n en la poblaci3n y en el daño por alimentaci3n (porcentaje de actividad) se determinan mediante una comparaci3n del número de orugas muertas y el daño por alimentaci3n en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben una buena actividad contra *Heliothis virescens* en esta prueba.

20 **Ejemplo B.3: Acci3n contra orugas de *Plutella xylostella*.**

Las plantas de col jóvenes se rocían con una mezcla de rocío en emulsi3n acuosa que comprende 400 ppm de ingrediente activo, y, después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se pueblan con 10 orugas de *Plutella xylostella* en la tercera etapa, y luego se colocan en un

recipiente de plástico. La evaluación se lleva a cabo 3 días más tarde. El porcentaje de reducción en la población y en el daño por alimentación (porcentaje de actividad) se determinan comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben una buena actividad contra *Plutella xylostella*.

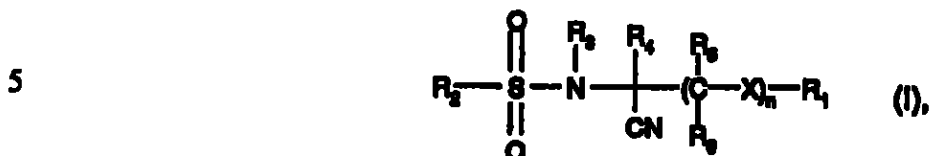
Ejemplo B.4: Acción contra larvas de *Diabrotica balteata*.

Las plántulas de maíz se rocían con una mezcla de rocío en emulsión acuosa que comprende 400 ppm del ingrediente activo, y, después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se pueblan con 10 larvas de *Diabrotica balteata* en la segunda etapa, y luego se colocan en un recipiente de plástico. La evaluación se lleva a cabo 6 días más tarde. El porcentaje de reducción en la población (porcentaje de actividad) se determina comparando el número de larvas muertas en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben una buena actividad contra *Diabrotica balteata* en esta prueba.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

10 R_1 es arilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser en cada caso idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

15 R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, NHR_8 ; arilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser en cada caso idénticos o diferentes si su número es mayor a 1, o pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, indolinilo, o
20 isoindolinilo, en cada caso enlazados por medio de N;

R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-heteroarilo,
25 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, o alquilo de 1

a 6 átomos de carbono-carbonilo;

5 R₄, R₅, y R₆, independientemente unos de otros,
son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6
10 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono,
tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a
6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,
alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8
átomos de carbono insustituido o sustituido, en donde los
15 sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste
en halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo
insustituido o sustituido, en donde los sustituyentes se
seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y fenilo;

15 o R₄ y R₅, junto con los átomos de carbono con
los que están enlazados, son un anillo heterocíclico de cinco
a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado, que
tiene 1 ó 2 heteroátomos a partir del grupo que consiste en
nitrógeno, oxígeno, y azufre;

20 R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de
1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de
carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6
25 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

arilo, fenilacetilenilo o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o poli-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan en cada caso a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

R_8 es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1;

X es O, S, S(O), ó S(O)₂; y

n es 1;

y, donde sea apropiado, isómeros E/Z, mezclas de isómeros E/Z, y/o tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes

si su número es mayor a 1.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo o heteroarilo, que en cada caso está insustituido o mono- a poli-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo, que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_2 es arilo, que está insustituido o mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con

la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, alquénido de 2 a 6 átomos de carbono, alquínido de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con

la reivindicación 1, en donde R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilo o fenilacetilenilo, en cada caso
5 insustituido o mono- o poli-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada
10 caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

14. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,
15 alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono.

15. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₇ es halógeno o haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono.

20 16. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₈ es arilo insustituido o mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

5 17. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_6 es arilo mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1.

10 18. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_6 es arilo mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si
15 su número es mayor a 1.

19. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O ó S.

20. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.

20 21. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1.

22. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los
25 sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes

si su número es mayor a 1; R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, o heteroarilo, en cada caso insustituido o mono- o polisustituido por R₇, en donde los sustituyentes en cada caso
5 pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R₃ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₄, R₅, y R₆, independientemente unos de otros, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono,
10 haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R₇ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,
15 haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo o fenilacetilenilo, en cada caso insustituido o mono- o polisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
20 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R₈ es arilo insustituido o mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste
25 en halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo

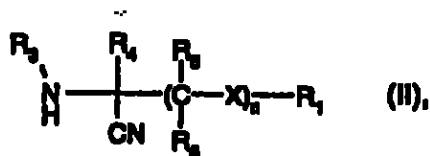
de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; y X es O ó S; y n es 1.

- 5 23. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 10 1 a 6 átomos de carbono, o arilo que está insustituido o mono- a penta-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno, 15 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R_7 es halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, o haloalcóxido de 1 a 2 átomos de carbono; 20 R_8 es arilo mono- a tri-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y haloalcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es 25 mayor a 1; y X es O; y n es 1.

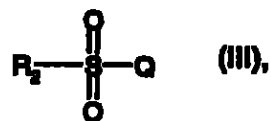
24. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es arilo que está mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_2 es arilo que está insustituido o mono- a tri-sustituido por R_7 , en donde los sustituyentes en cada caso pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; R_3 es hidrógeno; R_4 , R_5 , y R_6 , independientemente unos de otros, son hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono; R_7 es halógeno o haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono; R_8 es arilo mono- o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y pueden ser idénticos o diferentes si su número es mayor a 1; y X es O; y n es 1.

25. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, nombrado como N-(1-ciano-1-[2,3-diclorofenoximetil]etil)-C-fenilmetansulfonamida.

26. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, X, y n son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar en analogía a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R₂ es como se define para la fórmula (I) y Q es un grupo saliente, si es apropiado en la presencia de un catalizador básico, y en cada caso, si se desea, un compuesto de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, que se pueda obtener de acuerdo con el proceso o de otra manera, se convierte en otro compuesto de la fórmula (I); una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se separa y se aísla el isómero deseado; y/o un compuesto libre de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en una sal; o una sal de un compuesto de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, se convierte en el compuesto libre de la fórmula (I) o en otra sal.

27. Una composición para el control de parásitos, la cual, en adición a vehículos y/o dispersantes, contiene,

como el compuesto activo, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

28. El uso de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para el control de
5 parásitos.

29. Un proceso para el control de parásitos, caracterizado porque se emplea una cantidad eficaz de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, contra los parásitos.

10 30. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en un proceso para el control de parásitos en animales de sangre caliente.

31. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de una
15 composición farmacéutica contra parásitos en animales de sangre caliente.

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

International Application No. **PCT/EP:03/06483**

18 JUN 2003
International Filing Date

18. 06. 2003

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-33212A**

Box No. I TITLE OF INVENTION

N-SULPHONYLAMINOACETONITRILES HAVING PESTICIDAL PROPERTIES

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.)

**GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
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)

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.)

STEIGER, Arthur
Bruggweg 14
4144 Arlesheim
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.)

ZAMBACH, Werner
Chlederenweg 35
4112 Bättwil
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.)

BOUVIER, Jacques
Rue des Parcs 2
2000 Neuchâtel
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.)

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

☐ 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 | ☐ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

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:*

Continuation of Box No. II

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

- (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;*

Continuation of Box No. III

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

- (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.*

Form PCT/RO/101 (third sheet) (July 2002; reprint January 2003) *See Notes to the request form*

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) : 48
 claims : 5
 abstract : 1
 drawings : 0

Sub-total number of sheets : 58

sequence listings :

tables related thereto :

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 58

(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:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

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):

- | | Number of items |
|---|-----------------|
| 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) | |
| 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

03.06.2003

GRUBB, Philip, AV 38671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

18 JUN 2003 (18.06.03)

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

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

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

OMPI

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional (43) Fecha de la Publicación Internacional: 31 de Diciembre de 2003 (31.12.2003)	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/000798 A1
(51) Clasificación de Patente Internacional²: C07C 311/13, A01N 41/06, A61K 31/277 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/006483 (22) Fecha de Presentación Internacional: 18 de Junio de 2003 (18.06.2003) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Información de Prioridad: 02141174 19 de Junio de 2002 (19.06.2002) GB (71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea (CH). (71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT). (72) Inventores: e (73) Inventores/Solicitantes (para US solamente): STEIGER, Arthur [CH/CH]; Bruggweg 14, CH-4144 Ariesheim (CH). ZAMBACH, Werner [CH/CH]; Chlederenweg 35, CH-4112 Birswil (CH). BOUVIER, Jacques [CH/CH]; Rue des Parcs 2, CH-2000 Neuchâtel (CH). DUCRAY, Pierre [FR/FR]; 8, rue des allées, F-68128 Village-Neuf (FR).	(74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH). (81) Estados (Países) Designados (nacionales): 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, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente Eursiática (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Publicada: - con reporte de búsqueda internacional. - con reivindicaciones enmendadas. Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Lineamiento sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.	
(54) Título: N-SULFONIL-AMINO-ACETONITRILOS QUE TIENEN PROPIEDADES PLAGUICIDAS (57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) y, si es apropiado, sus enantiómeros. Los compuestos activos tienen propiedades plaguicidas convenientes. Son adecuados, en particular, para el control de parásitos en animales de sangre caliente. $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2 - \text{S} - \text{N} - \text{C} - \text{X}_n - \text{R}_1 \\ \parallel \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{R}_3 \quad \text{R}_4 \quad \text{R}_5 \\ \quad \quad \text{CN} \quad \text{R}_6 \end{array} \quad (I),$		

WO 2004/000798 A1

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

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



(43) International Publication Date
31 December 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/000798 A1

(51) International Patent Classification²: C07C 311/13,
A01N 41/06, A61K 31/277

Bättwil (CH). BOUVIER, Jacques [CH/CH]; Rue des
Parcs 2, CH-2000 Neuchâtel (CH). DUCKAY, Pierre
[FR/FR]; 8, rue des alliés, F-68128 Village-Neuf (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/006483

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 18 June 2003 (18.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 02141174 19 June 2002 (19.06.2002) GB

(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, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, 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).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basle (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).]

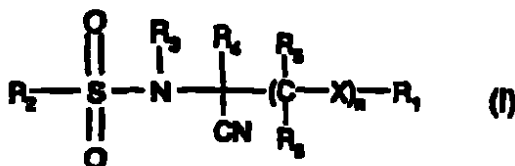
Published:
— with international search report
— with amended claims

(72) Inventors; and
(75) Inventor/Applicants (for US only): STEIGER, Arthur [CH/CH]; Bruggweg 14, CH-4144 Arlesheim (CH). ZAMBACH, Werner [CH/CH]; Chlederenweg 35, CH-4112

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 2004/000798 A1

(54) Title: N-SULPHONYLAMINOACETONITRILES HAVING PESTICIDAL PROPERTIES



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I) and, if appropriate, enantiomers thereof. The active compounds have advantageous pesticidal properties. They are suitable, in particular, for the control of parasites in warm-blooded animals.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference H-33212A	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 03/06483	International filing date (day/month/year) 18/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/06/2002
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 5 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:

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.

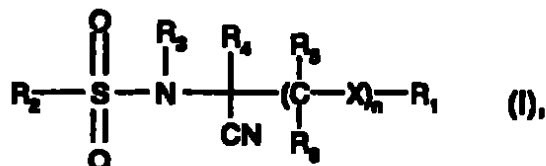
☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

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

Abstract

The invention relates to compounds of the general formula



in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X and n are as defined in claim 1, and, if appropriate, enantiomers thereof. The active compounds have advantageous pesticidal properties. They are suitable, in particular, for the control of parasites in warm-blooded animals.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06483

115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/13 A01N41/06 A61K31/277

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)

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.
X	A.R. KATRIZKY ET AL: SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 27, no. 5, 1997, pages 907-922, XP001091308 page 909, table compounds 4f-h ---	1-15
X	D.F. EWING ET AL: J. CHEM. SOC., ORG., no. 4, 1966, pages 390-392, XP008021822 page 391, related systems, entries 2, 4 --- -/--	1-15

☒ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2003

Date of mailing of the international search report

08/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1994:270114 XP002254543 abstract; RN 152312-41-9, 152312-41-9 & JP 05 148233 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 15 June 1993 (1993-06-15) -----	1-15
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1993:495527 XP002254544 abstract -& CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 9, 30 August 1993 (1993-08-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 95527, XP002254542 abstract & JP 04 321671 A (MITSUBISHI PETROCHEMICAL CO LTD) 11 November 1992 (1992-11-11) -----	1,2,4, 7-12
X	EP 0 176 327 A (CHEVRON RESEARCH CO) 2 April 1986 (1986-04-02) examples 9, 12 -----	1,2,4,5, 7-12,26
A	DE 28 54 932 A (FISONS LTD) 5 July 1979 (1979-07-05) page 41, line 28 - page 45, line 5; page 73 -----	1,27-29
A	US 5 952 386 A (S. MATSUO ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) columns 1-2; column 17, lines 20-62; column 73, line 36 - column 75, line 51; column 79, example 5; column 86, compound 110 -----	1,26-29

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06483

117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 05148233	A	15-06-1993	NONE	
EP 176327	A	02-04-1986	US 4652556 A BR 8504583 A CA 1256116 A1 DE 3566401 D1 EP 0176327 A1 ES 8605478 A1 JP 61087658 A	24-03-1987 15-07-1986 20-06-1989 29-12-1988 02-04-1986 01-09-1986 06-05-1986
DE 2854932	A	05-07-1979	AT 368358 B AT 898478 A AU 526848 B2 AU 4262678 A BR 7808420 A CA 1098912 A1 DD 143199 A5 DE 2854932 A1 DK 570178 A ES 476119 A1 FR 2412525 A1 IE 47637 B1 IL 56251 A IT 1160399 B JP 54106449 A NL 7812255 A NZ 189219 A PL 212112 A1 US 4349378 A YU 304978 A1 BE 872919 A1 CA 1098531 A1 GB 2012170 A , B US 4309559 A ZA 7807184 A	11-10-1982 15-02-1982 03-02-1983 28-06-1979 07-08-1979 07-04-1981 13-08-1980 05-07-1979 25-06-1979 16-11-1979 20-07-1979 16-05-1984 31-10-1983 11-03-1987 21-08-1979 26-06-1979 11-02-1981 01-12-1980 14-09-1982 28-02-1983 20-06-1979 31-03-1981 25-07-1979 05-01-1982 27-08-1980
US 5952386	A	14-09-1999	AU 5287896 A DE 69610204 D1 DE 69610204 T2 EG 20723 A EP 0824514 A1 IL 117943 A IL 130542 A JP 9249610 A WO 9633160 A1 US 6028100 A US 6214835 B1 ZA 9602968 A	07-11-1996 12-10-2000 03-05-2001 29-12-1999 25-02-1998 06-12-2000 06-12-2000 22-09-1997 24-10-1996 22-02-2000 10-04-2001 22-10-1996

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference H-33212A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/06483	International filing date (day/month/year) 18.06.2003	Priority date (day/month/year) 19.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C311/13		
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 5 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 consist of a total of sheets.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2(a)(II) 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 20.11.2003	Date of completion of this report 02.07.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Authorized Officer Breimaier, W Telephone No. +49 89 23699-8327 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/06483**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-46 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/06483**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27, 31
	No: Claims	28-30

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

For the assessment of the present claims 28-30 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1 : DE-A 28 54 932

D2 : JP-A 04 321671 (abstract)

novelty

The subject-matter according to claims 1 to 31 is novel pursuant to art. 33(2) PCT.

None of the documents of the available prior art according to the ISR discloses N-sulphonylaminoacetonitriles of general formula (I) as claimed.

inventive step

The subject-matter according to claims 1 to 31 seems not to be based on an inventive step pursuant to art. 33(3) PCT.

Substituted aminoacetonitriles as pesticides are known from D1, D2 (see also the present page 2, 3rd paragraph). In view of the closest state of the art D1, the problem posed is the provision of further pesticidal active compounds. This is solved by the present N-sulphonylaminoacetonitriles of general formula (I) according to claim 1. At present however no experimental data are available in order to show that the compounds as claimed indeed exhibit the above alleged activity. The "biological examples" on pages 45 and 46 solely state that the compounds of table 1 exhibit good activity. In the absence of these data however, an inventive step can not be assessed. In addition it is noted that these results only refer to compounds (I) with $-(CR_5R_6-X)-R_1$ is

a $-(\text{CH}_2\text{O})\text{-Ph}$ moiety (see page 26 of the description) whereas this moiety as claimed embraces a huge variety of substituents according to claim 1. Thus, it is doubtful whether the problem posed is solved over the whole area as claimed. Having in mind that small structural changes may significantly influence the activity of the compounds in question, a generalization of the tested derivatives of (I) to the compounds as claimed is not justified.

Industrial applicability

Claims 28-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

further remarks

- Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, a document reflecting the prior art described on page 2, 3rd paragraph is not identified in the description and the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned nor are these documents identified therein.
- The description is not adapted to the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT.

08.08.2004
H-33212A
Rudolf Nieser

OFFACT
PCT
EP03/08483

REACTY

Corporate Intellectual Property

10. März 2004

F/F M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Grubb, Philipp
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

W. Biedert

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

123

Date of mailing
(day/month/year) 08.03.2004

Applicant's or agent's file reference
H-33212A

REPLY DUE within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/08483

International filing date (day/month/year)
18.06.2003

Priority date (day/month/year)
19.06.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C311/13

Applicant
NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - 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 Rule 66.2(a)(II) 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
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 19.10.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Breimaier, W

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Roche, S
Telephone No. +49 89 2399-8031



WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP 03/06483****I. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-46 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/06483**

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 28-30
because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- 2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
 - ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-31
Inventive step (IS)	Claims	↙
Industrial applicability (IA)	Claims	28-30

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

For the assessment of the present claims 28-30 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****Inventive step**

The present subject-matter seems not to be based on an inventive step pursuant to art. 33(3) PCT.

Substituted aminoacetonitriles as pesticides are known in the prior art (see e.g. D1 (DE-A 28 54 932), D2 (JP-A 04 321671/abstract and the present page 2, 3rd paragraph). The problem posed is the provision of further pesticidal active compounds. This is solved by the present N-sulphonylaminoacetonitriles of general formula (I) according to claim 1. At present however no experimental data are available in order to show that the compounds as claimed indeed exhibit the above alleged activity. The "biological examples" on pages 45 and 46 solely state that the compounds of table 1 exhibit good activity. In the absence of these data an inventive step can not be assessed. In addition, these results only refer to compounds (I) with $-(CR_5R_6-X)-R_1$ is a $-(CH_2O)-Ph$ moiety (see page 26 of the description) whereas this moiety as claimed embraces a huge variety of substituents (see claim 1). Thus, it is doubtful whether the problem posed is as well solved over the whole area as claimed. Having in mind that small structural changes may significantly influence the activity of the compounds in question, a generalization of the sole tested derivative of (I) to the compounds as claimed is not justified.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/06483

In support of inventive step the applicant is requested to provide experimental evidence and/or to limit the subject-matter of the claims to compounds as testified.

Any information the applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply and not be incorporated into the application (art. 34(2)(b) PCT).

Industrial applicability

Claims 28-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

The following deficiencies should be taken into consideration:

- Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, a document reflecting the prior art described on page 2, 3rd paragraph is not identified in the description, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned nor are these documents identified therein.
- The description should be adapted to the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT. In particular, examples no longer falling under the scope of these claims should be deleted.

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

6 pages

November 12, 2003

Your Ref:
PCT/EP 03/06483

Our Ref:
NI CIP/RN

Re: International Patent Application No. PCT/EP 03/06483 – Case H-33212A

Ladies and Gentlemen

After having received the International Search Report concerning the above patent application, we should like to file an amended set of claims in accordance with Article 19, which is to become the basis of the International Preliminary Examination. The following amendments have been made:

- claim 1 and 22 to 24 have been changed;
- claim 21 has been deleted;
- claims 2 to 20 and 25 to 31 are unchanged.

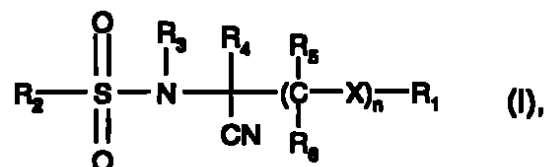
Enclosed please find the accordingly amended set of claims.

Thank you very much for your kind cooperation in this matter.

Yours faithfully,
In the name of Novartis AG

Lip
Bernd Liphardt
Official Representative, GA 36671

Enclosures: Amended set of claims (5 pages)

What is claimed is**1. Compound of the formula**

In which

R₁ is aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted by **R₇**, where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1;

R₂ is C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, halo-C₃-C₆cycloalkyl, NHR₆, aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted by **R₇**, where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1, or pyrrolidinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, indolinyl or isoindolinyl, in each case bonded via N;

R₃ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, benzyl, C₁-C₆alkylheteroaryl, C₁-C₆alkoxycarbonyl or C₁-C₆alkylcarbonyl;

R₄, **R₅** and **R₆** either independently of one another are hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halo-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylthio, halo-C₁-C₆alkylthio, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, unsubstituted or substituted C₃-C₆cycloalkyl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen and C₁-C₆alkyl, or unsubstituted or substituted phenyl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆alkyl and phenyl;

or **R₄** and **R₅**, together with the carbon atoms to which they are bonded, are a five- to seven-membered, saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 heteroatoms from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur;

R₇ is halogen, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halo-C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkylthio, halo-C₁-C₆alkylthio, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl; aryl, phenylacetylenyl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, where the substituents are in each case selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halo-C₁-C₆alkoxy, and can in each case be identical or different if their number is greater than 1;

- 2 -

R_8 is aryl which is unsubstituted or mono- to pentasubstituted, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy and halo- C_1 - C_6 alkoxy, and can be identical or different if their number is greater than 1;

X is O, S, S(O) or S(O)₂; and

n is 1;

and, where appropriate, E/Z isomers, mixtures of E/Z isomers and/or tautomers thereof, in each case in free form or in salt form.

2. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is aryl which is unsubstituted or mono- to pentasubstituted by R_7 , where the substituents in each case can be identical or different if their number is greater than 1.

3. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is aryl which is mono- to trisubstituted by R_7 , where the substituents in each case can be identical or different if their number is greater than 1.

4. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_2 is C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl which is in each case unsubstituted or mono- to polysubstituted by R_7 , where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1.

5. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_2 is C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl or aryl which is unsubstituted or mono- to pentasubstituted by R_7 , where the substituents can be identical or different if their number is greater than 1.

6. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_2 is aryl which is unsubstituted or mono- to trisubstituted by R_7 , where the substituents can be identical or different if their number is greater than 1.

7. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_3 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

8. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_3 is hydrogen or C_1 - C_4 alkyl.

9. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_3 is hydrogen.

10. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_4 , R_5 and R_6 independently of one another are hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo- C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl.

11. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_4 , R_5 and R_6 independently of one another are hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, halo- C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_6 cycloalkyl.
12. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_4 , R_5 and R_6 independently of one another are hydrogen or C_1 - C_2 alkyl.
13. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_7 is halogen, C_1 - C_4 alkyl, halo- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, halo- C_1 - C_4 alkoxy, aryl or phenylacetylenyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo- C_1 - C_6 alkoxy, and can in each case be identical or different if their number is greater than 1.
14. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_7 is halogen, C_1 - C_2 alkyl, halo- C_1 - C_2 alkyl, C_1 - C_2 alkoxy, halo- C_1 - C_2 alkoxy.
15. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_7 is halogen or halo- C_1 - C_2 alkyl.
16. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_8 is unsubstituted or mono- to trisubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_4 alkyl, halo- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy and halo- C_1 - C_4 alkoxy, and can be identical or different if their number is greater than 1.
17. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_8 is mono- to trisubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_2 alkyl, halo- C_1 - C_2 alkyl, and halo- C_1 - C_2 alkoxy, and can be identical or different if their number is greater than 1.
18. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_8 is mono- or disubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen and halo- C_1 - C_2 alkyl, and can be identical or different if their number is greater than 1.
19. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein X is O or S.
20. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein X is O.
22. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is aryl which is unsubstituted or mono- or pentasubstituted by R_7 , where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1; R_2 is C_1 - C_6 alkyl, halo- C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted by R_7 , where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1; R_3 is

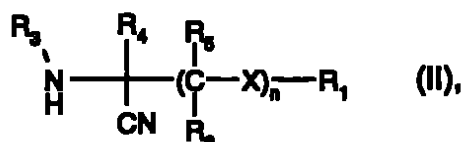
hydrogen or C₁-C₆alkyl; R₄, R₅ and R₆ independently of one another are hydrogen, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halo-C₁-C₆alkoxy, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl; R₇ is halogen, C₁-C₄alkyl, halo-C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, halo-C₁-C₄alkoxy, aryl or phenylacetylenyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halo-C₁-C₆alkoxy, and in each case can be identical or different if their number is greater than 1; R₈ is unsubstituted or mono- to trisubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄alkyl, halo-C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy and halo-C₁-C₄alkoxy, and can be identical or different if their number is greater than 1; and X is O or S.

23. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R₁ is aryl which is mono- or trisubstituted by R₇, where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1; R₂ is C₁-C₆alkyl, halo-C₁-C₆alkyl or aryl which is unsubstituted or mono- to pentasubstituted by R₇, where the substituents can be identical or different if their number is greater than 1; R₃ is hydrogen or C₁-C₄alkyl; R₄, R₅ and R₆ independently of one another are hydrogen, C₁-C₄alkyl, halo-C₁-C₄alkyl or C₃-C₆cycloalkyl; R₇ is halogen, C₁-C₂alkyl, halo-C₁-C₂alkyl, C₁-C₂alkoxy or halo-C₁-C₂alkoxy; R₈ is mono- to trisubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₂alkyl, halo-C₁-C₂alkyl, and halo-C₁-C₂alkoxy, and can be identical or different if their number is greater than 1; and X is O.

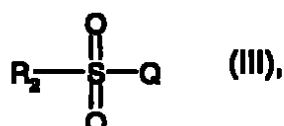
24. Compound of the formula (I) according to claim 1, wherein R₁ is aryl which is mono- to trisubstituted by R₇, where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1; R₂ is aryl which is unsubstituted or mono- to trisubstituted by R₇, where the substituents can in each case be identical or different if their number is greater than 1; R₃ is hydrogen; R₄, R₅ and R₆ independently of one another are hydrogen or C₁-C₂alkyl; R₇ is halogen or halo-C₁-C₂alkyl; R₈ is mono- or disubstituted aryl, where the substituents are selected from the group consisting of halogen and halo-C₁-C₂alkyl, and can be identical or different if their number is greater than 1; and X is O.

25. Compound of the formula (I) according to claim 1, named N-(1-cyano-1-[2,3-dichlorophenoxy]ethyl)-C-phenylmethanesulphonamide.

26. Process for the preparation of compounds of the formula (I), in each case in free form or in salt form, according to Claim 1, characterized in that a compound of the formula



which is known or can be prepared in analogy to corresponding known compounds and in which R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X and n are as defined for the formula (I), is reacted with a compound of the formula



which is known or can be prepared in analogy to corresponding known compounds and in which R_2 are as defined for the formula (I) and Q is a leaving group, if appropriate in the presence of a basic catalyst, and in each case, if desired, a compound of the formula (I), in each case in free form or in salt form, obtainable according to the process or in another manner, is converted into another compound of the formula (I), a mixture of isomers obtainable according to the process is separated and the desired isomer is isolated and/or a free compound of the formula (I) obtainable according to the process is converted into a salt or a salt of a compound of the formula (I) obtainable according to the process is converted into the free compound of the formula (I) or into another salt.

27. Composition for the control of parasites, which, in addition to carriers and/or dispersants, contains as active compound at least one compound of the formula (I) according to Claim 1.

28. Use of compounds of the formula (I) according to Claim 1 for the control of parasites.

29. Process for the control of parasites, characterized in that an efficacious amount of at least one compound of the formula (I) according to Claim 1 is employed against the parasites.

30. Use of a compound of the formula (I) according to Claim 1 in a process for the control of parasites in warm-blooded animals.

31. Use of a compound of the formula (I) according to Claim 1 for the production of a pharmaceutical composition against parasites in warm-blooded animals.

134

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

2020
Bogotá DC

Doctor
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05-3904
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/006483
	Fecha inicio fase nacional	19-01-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6030
	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.

Cumplase
Dado en Bogotá DC

17 FEB. 2005


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

202030