



No. 12-077082- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILO QUE TIENEN ACTIVIDAD PESTICIDA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A01N 37/34

71. SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DOMICILIO: BASEL, SUIZA

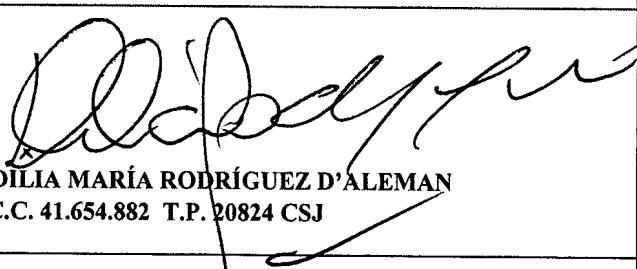
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-077082- -00000-0000 Fecha: 2012-05-10 14:58:22 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 39
--	---

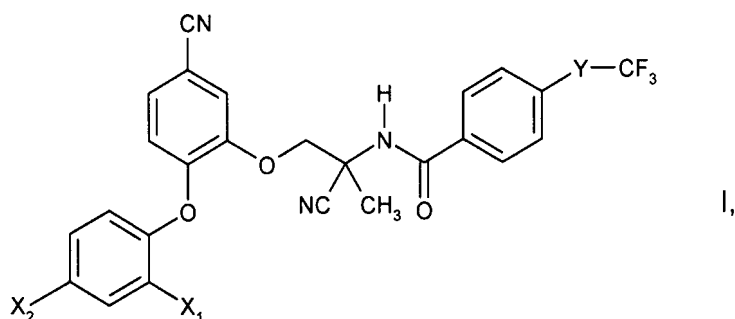
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2010/067924	Fecha 22 de Noviembre de 2010
	Publicación Internacional No.	WO 2011/061326 A1	Fecha 26 de mayo de 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILO QUE TIENEN ACTIVIDAD PESTICIDA		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A01N 37/34		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	NOVARTIS AG		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056,		No. TELÉFONO:
	CIUDAD: Basel,		CORREO ELECTRONICO:
	PAÍS DE RESIDENCIA: Suiza		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Suiza
7	INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. GOEBEL,	Thomas	Alemán
	2. GAUVRY,	Noëlle	Francés
	3. SAGER,	Heinz	Suizo
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	ESTADO	CIUDAD
	1. Suiza		Basel,
	2. Suiza		Basel,
	3. Suiza		Saint-Aubin,
	DIRECCIÓN		
	Schwarzwaldallee 215, CH-4058,		
	Schwarzwaldallee 215, CH-4058,		
	CH-1566,		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	RODRÍGUEZ D'ALEMAN	DILIA MARÍA	C.C. 41.654.882 T.P.20824 CSJ
	DIRECCIÓN	Carrera 11 No. 86-53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co
	PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	1. Europa	EP	09176738.4
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2009/11/23

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-43377 // 12-0045414	Fecha 03/05/2012 10/05/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 24		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 13		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO QUE TIENEN ACTIVIDAD PESTICIDA

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de amidoacetonitrilo de fórmula



en donde

5 X_1 es halógeno;

X_2 es CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , $S(O)CF_3$, $S(O_2)CF_3$, o SF_5 , y

Y es O, S, $S(O)$ o $S(O_2)$,

cada uno respectivamente en forma libre o en forma de sal, con su preparación y uso en el control de endo- y ectoparásitos, especialmente helmintos, en y de animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo y animales domésticos, así como en plantas, además con los
10 pesticidas que contienen al menos uno de estos compuestos.

Los compuestos de amidoacetonitrilo sustituidos que tienen actividad pesticida se describen, por ejemplo, en WO 2003/104187 o WO 2005/58802. Sin embargo, los ingredientes activos específicamente revelados en este, no siempre pueden satisfacer los requisitos relativos a la
15 potencia y al espectro de actividad. Por lo tanto existe una necesidad de ingredientes activos con propiedades pesticidas mejoradas. Se ha encontrado ahora que los compuestos de amidoacetonitrilo de fórmula I, tienen excelentes propiedades pesticidas, especialmente contra endo- y ecto-parásitos en y de animales de sangre caliente y en plantas.

En los compuestos de fórmula I, aplican los siguientes significados y preferencias.

20 Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, en particular cloro.

X_1 preferiblemente es flúor (F), cloro (Cl) o bromo (Br), en particular Cl.

X_2 preferiblemente es CF_3 o OCF_3 , en particular OCF_3 .

Y preferiblemente es O, S o $S(O_2)$, en particular O o $S(O_2)$.

25 Las modalidades preferidas son, por ejemplo:

000002

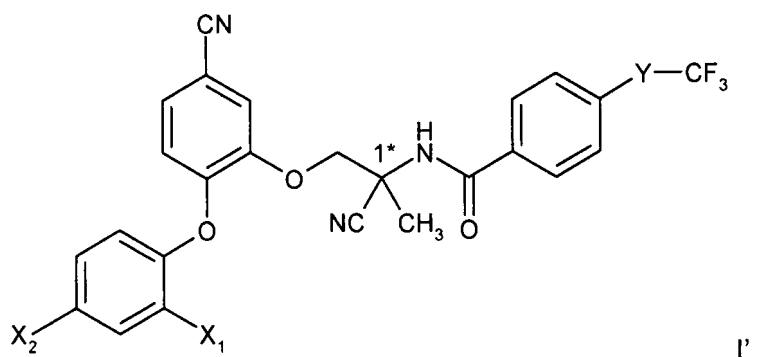
(i) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es halógeno, X_2 es CF_3 o OCF_3 , y Y es O, S, S(O) o S(O₂).

(ii) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es Cl, X_2 es CF_3 o OCF_3 , y Y es O, S o S(O₂).

5 (ii) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es Cl, X_2 es OCF_3 , y Y es O, S S(O) o S(O₂).

(iii) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es Cl, X_2 es OCF_3 , y Y es O o S(O₂).

Los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición-1, marcada con (1*) en la fórmula I', a continuación



Por consiguiente, los compuestos de fórmula I, pueden existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula I y las mezclas de estos, incluyendo racematos. Además, se ha encontrado que después de la separación de los racematos en los dos enantiómeros puros, mediante métodos estándar, por ejemplo por resolución química utilizando ácidos o bases ópticamente activos o por cromatografía en absorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución en acetil celulosa, o por el proceso como se revela en WO 2006/50887, uno de estos ha demostrado ser biológicamente menos activo (el distómero), mientras que el otro enantiómero es altamente bioactivo (el eutómero). En general, el o los enantiómeros-(1S) de la fórmula (I') son altamente bioactivos, mientras que los enantiómeros-(1R) son menos bioactivos.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención abarca todos los tautómeros, así como las mezclas de estos.

Ciertos compuestos de fórmula I, pueden ser capaces de formar sales con ácidos o bases. La presente invención incluye dichos compuestos de fórmula I, en forma de una sal en la medida en que sean farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

000003

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. El término solvato en este documento describe un complejo molecular que comprende el compuesto de fórmula I y uno o más solventes farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, por ejemplo etanol o agua. En el caso de agua. Se utiliza el término "hidrato".

5 Las modalidades preferidas dentro del alcance de la invención son:

(1) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es F, Cl o Br, X_2 es CF_3 o OCF_3 y Y es O, S, S(O) o S(O₂);

(2) Un compuesto de la anterior fórmula I, en donde X_1 es Cl, X_2 es OCF_3 y Y es O o S(O₂);

(3) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-
10 fenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida;

(4) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-
fenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

(5) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-
fenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;

15 (6) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-
fenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida;

(7) El enantiómero-(1S) de cada uno de los compuestos mencionados en los anteriores puntos
(1) – (6);

(8) El enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-
20 metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida;

(9) El enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-
metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, en analogía a los procesos como se revela en WO 2003/104187 o WO 2005/58802.

25 Las sales de los compuestos I, se pueden producir de manera conocida. Las sales de adición de ácido de los compuestos I, por ejemplo, son obtenibles mediante el tratamiento con un ácido apropiado o un reactivo de intercambio iónico apropiado, y las sales con bases son obtenibles mediante el tratamiento con una base apropiada o un reactivo de intercambio iónico apropiado.

Las sales de los compuestos I, por los métodos usuales se pueden convertir en los compuestos
30 libres I, las sales de adición de ácido por ejemplo mediante el tratamiento con una composición,

000004

básica apropiada o con un reactivo de intercambio iónico apropiado, y la sales con bases por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido apropiado o un reactivo de intercambio iónico apropiado.

De una manera conocida, las sales de los compuestos I, se pueden convertir en otras sales de los compuestos I; las sales de adición de ácido se pueden convertir por ejemplo en otras sales de adición de ácido, por ejemplo mediante el tratamiento de una sal de un ácido inorgánico, tal como un hidrocloreto, con una sal de metal apropiado, tal como una sal de sodio, bario, o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente apropiado, en el cual una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y de esta manera precipita de la mezcla de reacción.

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

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

Como se menciona anteriormente, opcionalmente los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de estos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros y a todas las posibles mezclas isoméricas, y de ahora en adelante y anteriormente se entiende cómo hacerlo así, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

Las mezclas diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, que son obtenibles mediante el proceso o de otra manera, se pueden separar de manera conocida, sobre la base de las diferencias fisicoquímicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

El fraccionamiento de las mezclas de enantiómeros, que son obtenibles por consiguiente, en los isómeros puros, se puede lograr por métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización de un solvente ópticamente activo, por cromatografía sobre absorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) sobre acetil celulosa, con la ayuda de microorganismos apropiados, por división con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la

000005

formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona quirales, por lo cual solo un enantiómero está formando un complejo. Un proceso preferido para la separación de enantiómeros se revela en WO 2006/50887.

- 5 Los compuestos I, de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos, para utilizar en el control de plagas, incluyendo en particular el control de endo- y ecto-parásitos, especialmente helmintos, en y de animales de sangre caliente, especialmente ganado y animales domésticos, mientras que son bien tolerados por animales de sangre caliente y peces.
- 10 En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros y garrapatas. Estos incluyen insectos del orden: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* y *Hymenoptera*. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que molestan a los seres humanos o a los
- 15 animales y llevan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya cloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans* y mosquitos (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*,
- 20 pero también parásitos chupadores de sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas del perro y del gato), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piojos, tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas mordedoras y moscas del caballo (*Tabanidae*), *Haematopota spp.*, tal como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea spp.*, tal como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae spp.* tales como
- 25 *Chrysops caecutiens*, moscas tse-tsé, tales como especie de *Glossinia*, insectos mordedores, particularmente cucarachas, tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y por último pero no menos importantes las garrapatas. Las últimas pertenecen al orden *Acarina*. Conocidos representativos de las garrapatas son, por ejemplo,
- 30 *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*,

000000

Rhipicentor, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, las cuales preferiblemente infestan animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como bovinos, porcinos, ovinos y caprinos, aves de corral tales como gallinas, pavos y gansos, animales de peletería tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos tales como gatos y perros, pero también humanos.

Los compuestos I de acuerdo con la invención también son activos contra todos o los estadios individuales de desarrollo de plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como aquellos que muestran resistencia, tales como insectos y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se puede manifestar por sí mismo directamente, i.e. matando las plagas, ya sea inmediatamente o después de que algún tiempo ha transcurrido, por ejemplo cuando la muda ocurre, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, una buena eficacia correspondiente a una velocidad de actividad pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

Los compuestos I, también se pueden utilizar contra las plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo, la familia *Blattidae*) y *Hymenoptera* (por ejemplo, la familia *Formicidae*).

En particular, los compuestos son efectivos contra helmintos, en el cual los tremátodos y nemátodos endoparásitos pueden ser la causa de enfermedades serias de mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovinos, porcinos, caprinos, bovinos, equinos, burros, perros, gatos, cobayas o aves exóticas, en particular ovinos o especialmente bovinos. Los nemátodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

También se podría demostrar sorprendente e inesperadamente que los compuestos de fórmula I, tienen excepcionalmente alta eficacia contra nemátodos que son resistentes a muchas

000007

sustancias activas. Esto se puede demostrar *in vitro* mediante la prueba LDA e *in vivo* por ejemplo en jerbos de Mongolia y ovinos. Se demostró que cantidades de la sustancia activa que matan las cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, también son suficientemente efectivas en el control de las cepas correspondientes que son resistentes a los benzimidazoles, levamisol y lactonas macrocíclicas (por ejemplo ivermectina).

Algunas plagas de la especie *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal huésped, mientras que otras de la especie *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitos en el estómago y aquellos de la especie *Dictyocaulus* son parásitos en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de fórmula I, son altamente efectivos contra estos parásitos.

Las plagas que pueden ser controladas por los compuestos de fórmula I, también incluyen aquellas de la clase de *Cestoda* (tenias), por ejemplo las familias *Mesocestoidae*, especialmente del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dilepididae*, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium* spp., y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., más preferiblemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, así como *Multiceps multiceps*.

Los compuestos de fórmula I, también son apropiados para el control de *Coccidiose*, que puede aparecer especialmente en lechones y gallinas. Aparte de la bacteria *Coli* y *Clostrididae*, *Coccidiae* son una de las causas más importantes de la diarrea de los lechones destetados. El tipo más importante en el caso de los lechones es *Isospora suis*. Los lechones se infectan con los ooquistes (esporas) de *Isospora suis* a través de la boca. Los ooquistes migran en el intestino delgado, donde penetran en la mucosa del intestino delgado. Allí, pasan a través de diferentes estadios de desarrollo. Entre el quinto y el noveno y el once a catorce días después de la infección, el *Coccidiae* emerge de la mucosa intestinal y luego son detectables otra vez en

000008

las heces. Este brote causa gran daño a la mucosa intestinal. Los lechones reaccionan mostrando una diarrea pastosa a acuosa, parcialmente amarillenta. Esta tiene un pequeño rancio. En ocasiones, algunos lechones vomitan. Es habitual que la diarrea ocurra entre el octavo y décimo quinto día de edad.

5 Más particularmente, *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides spp.*, *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* se controlan sobre o en perros y gatos simultáneamente con *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma ssp.*, *Toxocara ssp.* y/o *Trichuris vulpis*. Igualmente se prefiere, controlar simultáneamente *Ctenocephalides felis* y/o *C.canis* con los nemátodos y cestodos
10 mencionados anteriormente.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I son apropiados para el control de parásitos patogénicos humanos. De estos, los representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo son aquellos de la especie *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra
15 parásitos de la especie *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y Los de la familia de *Filariidae*, que aparecen en la sangre, en el tejido y en varios órganos, y también contra *Dracunculus* y parásitos de la especie *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tracto gastrointestinal en particular.

Además, los compuestos de la fórmula I, también son efectivos contra hongos nocivos y
20 patogénicos en humanos y animales.

La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos 50-60% de las plagas mencionadas. En particular, los compuestos de fórmula I son notables por la duración excepcionalmente larga de la eficacia.

25 Los compuestos de fórmula I, se emplean preferiblemente de forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y por lo tanto pueden ser procesados de una manera conocida para proveer, por ejemplo, concentrados emulsificables, soluciones diluibles directamente, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con las
30 composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos

000000

propuestos y las circunstancias prevalentes.

La formulación, i.e. los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el ingrediente activo de fórmula I, o las combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se producen de una manera conocida *per se*, por ejemplo mezclando íntimamente y/o moliendo los ingredientes activos con composiciones de dispersión, por ejemplo con solventes, portadores sólidos, y opcionalmente compuestos de superficie activa (agentes tensoactivos).

Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propileno glicol, dipropileno glicol éter, etileno glicol, etileno glicol monometil o -etil éter, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol, solventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, tales como aceite de colza, castor, coco, o soja, y también, si es apropiado, aceites de silicona.

Las formas de aplicación preferidas, para utilizar sobre animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (pócimas), aditivos para alimentos, polvos, comprimidos incluyendo comprimidos efervescentes, bolos, cápsulas, micro-cápsulas y formulaciones de unción dorsal continua, por lo cual se debe tener en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación.

Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos también contienen agentes de carga (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), deslizantes y desintegrantes.

Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados para piensos, entonces los portadores utilizados son, por ejemplo piensos de rendimiento, granos de pienso o concentrados de proteína. Tales concentrados para piensos o composiciones pueden contener, además de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o incluso

preparaciones de hormonas, sustancias que tienen acción anabólica o sustancias que promueven el crecimiento, que afectan la calidad de la carne de animales de sacrificio o de otra manera que son beneficiosas para el organismo. Si las composiciones o los ingredientes activos de fórmula I contenidos en estas se adicionan directamente al pienso o a los bebederos, entonces la bebida o el alimento formulado contiene los ingredientes activos preferiblemente en una concentración de aprox. 0.0005 a 0.02 % en peso (5-200 ppm).

Los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con pesticidas que tienen el mismo ámbito de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otro ámbito de actividad por ejemplo, para ampliar el rango de actividad. También puede ser sensato adicionar los así llamados repelentes. Si el rango de actividad se extiende a endoparásitos, por ejemplo antihelmínticos, los compuestos de fórmula I se combinan apropiadamente con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con composiciones antibacterianas. Dado que los compuestos de fórmula I son adulticidas, i.e. ya que son efectivos en particular contra las fases adultas de los parásitos diana, la adición de pesticidas que más bien atacan las fases juveniles de los parásitos, puede ser muy ventajoso. De esta manera, la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico estará cubierta. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, i.e. la cantidad total de ingrediente activo se puede reducir, lo cual es deseable a partir de un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de socios de combinación y especialmente los socios de combinación preferidos se denominan a continuación, por lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos socios, además de un compuesto de fórmula I.

Los socios apropiados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que son conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo inhibidores de la síntesis de la quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda ancha, acaricidas de banda ancha y nematicidas; y también los antihelmínticos bien conocidos y sustancias para evitar insectos y/o ácaros, repelentes, desprendedores y sinergistas.

Ejemplos no-limitantes de apropiados insecticidas y acaricidas, se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21.

Ejemplos no-limitantes de apropiados antihelmínticos, se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (A1) – (A31) en la página 21.

5 Ejemplos no-limitantes de apropiados repelentes y desprendedores, se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (R1) –(R3) en la página 21 y 22.

Ejemplos no-limitantes de apropiados sinergistas, se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (S1) –(S3) en la página 22.

10 Por consiguiente, otro aspecto esencial de la presente invención se relaciona con las preparaciones de combinación para el control de parásitos de animales de sangre caliente, caracterizadas porque contienen, además de un compuesto de fórmula I, al menos otro ingrediente activo que tiene el mismo o diferente ámbito de actividad y al menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos veces.

15 En una modalidad de la invención, el compuesto de fórmula I, se utiliza en combinación con uno o más agentes antihelmínticos adicionales. Tal combinación puede reducir además la probabilidad de desarrollar resistencia. Los agentes antihelmínticos apropiados adicionales incluyen:

20 (A) una lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina o un derivado de estos, por ejemplo milbemicina oxima.

Las combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:

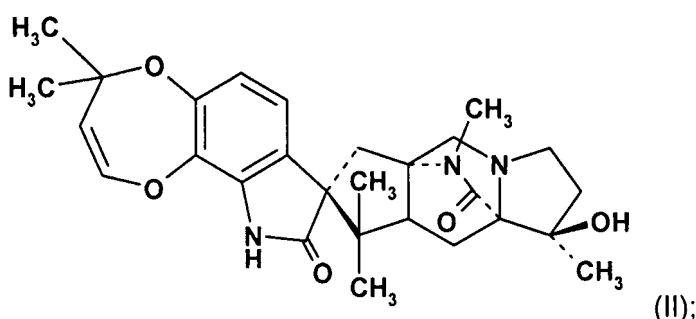
- (ia) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y doramectina;
- (ib) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y milbemicina oxima;
- 25 (ic) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y abamectina;
- (iia) el enantiómero-(1S) de un compuesto de la anterior fórmula I y doramectina;
- (iib) el enantiómero-(1S) de un compuesto de la anterior fórmula I y milbemicina oxima;
- (iic) el enantiómero-(1S) de un compuesto de la anterior fórmula I y abamectina;
- (iii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-
- 30 trifluorometoxibenzamida y doramectina;

- (iv)) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y milbemicina oxima;
- (v) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y abamectina;
- 5 (vi) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y doramectina;
- (vii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)- (1-metiletil)-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y milbemicina oxima;
- (viii)) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)- (1-metiletil)-
- 10 4-trifluorometilsulfonilbenzamida y abamectina;
- ix) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina oxima;
- 15 (x) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina oxima;
- (xi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-
- 20 metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y doramectina;
- (xii) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y milbemicina oxima;
- (xiii) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y doramectina;
- 25 (xiv) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y milbemicina oxima.
- (B) un benzimidazol, por ejemplo albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol o parbendazol.
- (C) un imidazotiazol o tetrahidropirimidina, por ejemplo tetramisol, levamisol, pirantel, pamoato,
- 30 oxantel o morantel.

Las combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:

- (i) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y levamisol;
- (ii) el enantiómero-(1S) de un compuesto de la anterior fórmula I y levamisol;
- (iii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y levamisol;
- (iv) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y levamisol;
- (v) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y levamisol;
- (vi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y levamisol;
- (D) un depsipéptido cíclico, por ejemplo emodepsido.
- (E) paraherquamida A o un derivado o análogo de estos.

Paraherquamida A, Numero de Registro CAS 77392-58-6, tiene la estructura de fórmula (II)



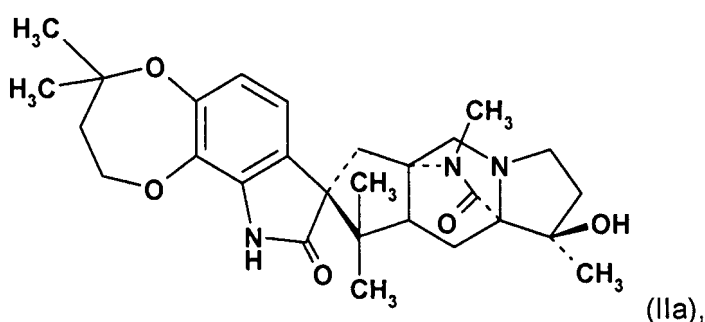
y el nombre químico: [1'R-(1'α,5'aβ,7'β,8'aβ,9'aβ)]-2',3',8'a,9'-tetrahidro-1'-hidroxi-1',4,4,8',8',11'-hexametilspiro[4H,8H-[1,4]dioxepino[2,3-g]indol-8,7'(8'H)-[5H,6H-5a,9a](iminometano)[1H]ciclopent[f]indolizina]-9,10'(10H)-diona.

La paraherquamida A es comercialmente disponible; el compuesto se puede aislar, por ejemplo, como un metabolito fúngico del *Penicillium paraherquei*, ahora comúnmente llamado *Penicillium brasilianum*, utilizando técnicas de aislamiento y fermentación estándar. Otras especies de *Penicillium* se han descrito para producir el compuesto.

Los derivados apropiados de la paraherquamida A, útiles en combinación con un compuesto de fórmula I son, por ejemplo,

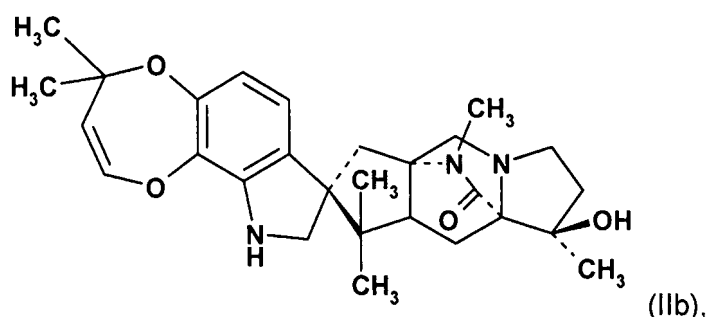
(E1) dihidroparaherquamida, el compuesto de fórmula

000014



obtenible de la paraherquamida A, por ejemplo, por hidrogenación catalítica sobre paladio en un soporte de carbono, como se revela, por ejemplo, en EP-A-31742 A; o

- 5 (E2) 2-deoxoparaherquamida, el compuesto de fórmula



que tiene el nombre químico derquantel o (1'*R*-(1' α ,5' $\alpha\beta$,7' β ,8' $\alpha\beta$,9' $\alpha\beta$)]-2',3',8'a,9,9',10-hexahidro -1'-hidroxi- 1',4,4,8',11'-hexametilspiro [4*H*,8*H*-[1,4]dioxepino[2,3-*g*]indol- 8,7'(8'*H*)-[5*H*,6*H*-5*a*,9*a*](iminometano)[1*H*]ciclopent[*f*]indolizina]-10'-ona.

- 10 2-deoxoparaherquamida se conoce, por ejemplo, de US 5,750,695, y se puede obtener de acuerdo con los procesos descritos en esta.

Los análogos apropiados de la paraherquamida A son, por ejemplo, los marcfortines; Ejemplos son Marcfortine A, conocidos de J.Chem.Soc. Chem. Commun. 1980, 601-602, o Marcfortines B y C, conocidos de Tetrahedron Letters 22, 1977-1980 (1981).

- 15 Las combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:

- (i) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y paraherquamida A;
- (ii) un compuesto de acuerdo con la anterior fórmula I y 2-deoxoparaherquamida;
- (iii) el enantiómero-(1*S*) de un compuesto de la anterior fórmula I y paraherquamida A;
- (iv) el enantiómero-(1*S*) de un compuesto de la anterior fórmula I y 2-deoxoparaherquamida;

- 20 (v) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y paraherquamida A;

- (vi) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-

trifluorometoxibenzamida y 2-deoxoparaherquamida;

(vii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y paraherquamida A;

(viii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-

5 trifluorometilsulfonilbenzamida y 2-deoxoparaherquamida;

(ix) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y paraherquamida A;

(x) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y 2-deoxoparaherquamida;

10 (xi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y paraherquamida A;

(xii) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y 2-deoxoparaherquamida.

En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula I se utiliza en combinación con uno

15 o más compuestos ectoparasitcidas. Los compuestos ectoparasitcidas apropiados incluyen:

(i) aril pirazoles, por ejemplo fipronil, piriprol o pirafluprol;

(ii) piretroides;

(iii) reguladores de crecimiento de insectos, por ejemplo lufenuron, fluabenzuron;

(iv) espinosinas, por ejemplo espinosad, espinetoram;

20 (v) neonicotinoides, por ejemplo imidacloprid, dinotefuran; y

(vi) varios otros insecticidas, por ejemplo metaflumizona, flubendiamida, indoxacarb, 4,6-bis-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-pirimidin-5-ilamina y los derivados de estos como se revela en WO2005/85211, 2-(3-N,N-dimetilamino-fenil)-4,6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin - 5-ilamina y los derivados de este, como se revela en WO 2008/009691.

25 En el caso de mezclas de dos o más ingredientes activos, los diferentes ingredientes activos se pueden administrar de forma simultánea, por ejemplo en una sola unidad de dosificación tal como una única solución de unción dorsal continua; secuencialmente o por separado. Las combinaciones de diferentes ingredientes activos también pueden estar presentes en la forma de kit.

30 Como regla general, las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención contienen

000016

0.1 a 99 % en peso, especialmente 0.1 a 95 % en peso del ingrediente activo de fórmula I o mezclas de estos, 99.9 a 1 % en peso, especialmente 99.8 a 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo 0 a 25 % en peso, especialmente 0.1 a 25 % en peso de un agente tensoactivo.

- 5 La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se tratan se puede realizar por vía tópica, peroral, parenteral o por vía subcutánea, la composición que está presente, por ejemplo, en la forma de una solución, emulsión, suspensión, (pócimas), polvos, comprimidos, bolos, cápsula o formulación de unción dorsal continua- o unción dorsal puntual. Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención se aplican por vía oral o como
- 10 un inyectable, las composiciones que están presentes en la forma de una solución, emulsión, suspensión o suspoemulsión.

El método unción dorsal continua o unción dorsal puntual consiste en la aplicación del compuesto de fórmula I a una localización específica de la piel o el pelaje, de manera ventajosa en el cuello o columna vertebral del animal. Este ocurre por ejemplo, mediante la aplicación de

15 un hisopo o un aerosol de la formulación de la unción dorsal continua o unción dorsal puntual en una zona relativamente pequeña del pelaje, desde donde la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre las zonas extensas del pelaje, debido a la naturaleza de dispersión de los componentes en la formulación y ayudada por los movimientos del animal.

Ejemplos de portadores apropiados dentro de las formulaciones líquidas están por ejemplo

20 soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas, tales como soluciones de 2-octildodecanol o oleil alcohol; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido láurico oxalato, ácido oleico oleil éster, ácido oleico decil éster, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres del ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{12} - C_{18} ; soluciones de ésteres de ácidos

25 dicarboxílicos, tales como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, ácido adípico diisopropil éster, di-n-butil adipato o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso, que adicionalmente un agente dispersante esté presente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilen glicol y los éteres y ésteres de estos, propileno glicol o triglicéridos sintéticos.

- 30 En el caso de soluciones oleosas, dichas soluciones pueden incluir por ejemplo aceites

vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de castor. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidada. Las parafinas y aceites de silicona también se pueden utilizar.

Mientras que se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones diluidas.

Tales composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o fijadores, así como otros ingredientes activos, con el fin de lograr efectos especiales.

De manera similar, las composiciones antihelmínticas de este tipo, que se utilizan por el usuario final, forman un constituyente de la presente invención.

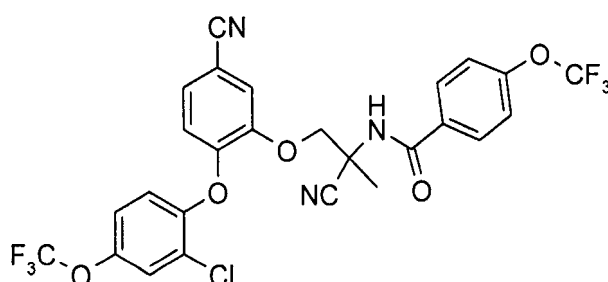
En cada uno de los procesos, de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones para el control de plagas, de acuerdo con la invención, los ingredientes activos de fórmula I, se pueden utilizar en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de estos.

La invención también incluye un método de protección profiláctica de animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra parásitos helmintos, que se caracteriza porque los ingredientes activos de la fórmula o las formulaciones del ingrediente activo preparadas de los mismos, se administran a los animales como un aditivo para el pienso, o para las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o por inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención para utilizar en uno de los citados procesos.

Adicionalmente, los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida [Compuesto No. 1.1]



000018

a) 18.3 g de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo, 30.0 g de 2-cloro-4(trifluoro-metoxi)fenol y 47.3 g de carbonato de cesio se disuelven en 300 mL de dimetilformamida y se agitan a 120 °C, durante 16 horas. Después de enfriar, la solución se diluye con dietil éter, se lava con agua, una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y finalmente con salmuera. La fase orgánica se
5 seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-metoxi-benzonitrilo crudo, se utiliza en la etapa b) sin otra purificación.

b) 30.6 g del producto a partir de la etapa a), se disuelven en 150 mL de diclorometano. La solución se enfría a 10 °C y se adicionan 270 mL de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, lentamente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se agita,
10 durante 20 horas a temperatura ambiente y se vierte en 1 litro de agua enfriada con hielo. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y con salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo crudo se utiliza sin otra purificación en la etapa c).

c) 27.6 g del producto a partir de la etapa b), 15 mL de cloroacetona, 17.4 g de carbonato de potasio y 0.14 g de yoduro de potasio se disuelven en 300 mL de acetona y se hierve bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el precipitado se filtra y el filtrado se concentra por evaporación, se vuelve a disolver en acetato de etilo y se lava con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El residuo se cristaliza a partir de éter dietílico, para producir el 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo.
15
20

d) 21.2 g de 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo, 3.4 g de cianuro de sodio y 3.7 g de cloruro de amonio se suspenden en 250 mL de etanol, a continuación se adicionan 170 mL de una solución al 25% de amoníaco. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra con vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El residuo se vuelve a cristalizar a partir de éter/hexanos para producir el 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo.
25

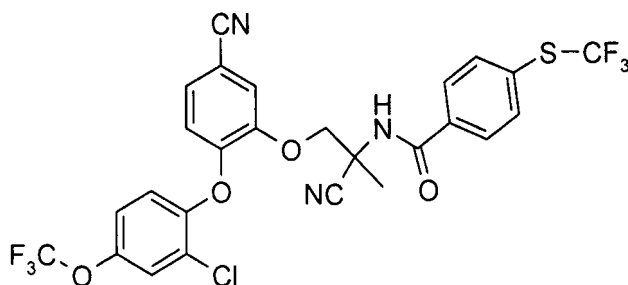
e) 24.0 g de 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo y 12.0 mL de N, N-diisopropilamina se disuelven en 160 mL de diclorometano y se adicionan lentamente 14.2 g de 4-(trifluorometoxi)-benzoilcloruro. La mezcla de reacción se agita a
30

temperatura ambiente, durante 20 horas y se lava con agua, con una solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El residuo se purifica por recristalización a partir de éter dietílico para producir el compuesto base como un sólido incoloro.

Ejemplo 2: N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida [Compuesto No. 1.2] y N-[(1R)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida [Compuesto No. 1.3]

Compuesto No 1.1 (2g) se disuelven en una mezcla diclorometano y etanol (20 mL) y los enantiómeros se separan, mediante cromatografía líquida preparativa (Gilson system, Chiralpak IC 200x50mm, 20µm, 60 mL/min, inyección 2 mL), utilizando como fase móvil n-heptano:diclorometano:etanol (70:25:5) y detección UV. Las fracciones apropiadas se combinan y concentran para proveer el compuesto No 1.2 enantioméricamente puro (tiempo de retención 6.90 min, Chiralpak AD-H 150x4.6 mm, 5µm, hexano: isopropanol 9:1, 1.2 mL/min, ee>99%) y el compuesto No 1.3 (tiempo de retención 9.0 min, Chiralpak AD-H 150x4.6 mm, 5µm, hexano: isopropanol 9:1, 1.2 mL/min, ee>99%)

Ejemplo 3: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida [Compuesto No. 1.7]

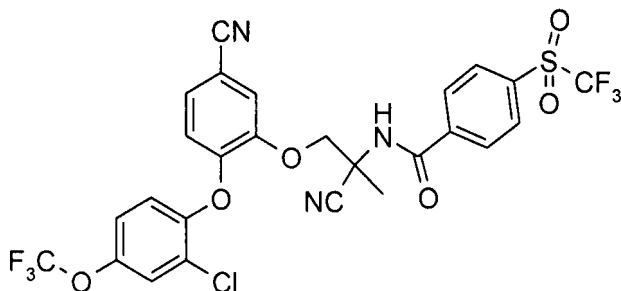


21.5 g de 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo (descrito en el ejemplo 1, etapa d)) y 11.4 mL de N, N-diisopropilamina se disuelven en 250 mL de diclorometano y se adicionan lentamente 14.5 g de 4-(trifluorometiltio)-benzoylcloruro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 20 horas y se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El residuo se purifica por recristalización a partir de éter

000020

dietílico/hexanos, para producir la N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida, como un sólido incoloro.

Ejemplo 4: N-[1- ciano-1- metil-2-(5- ciano-2-{ 2-cloro-4- trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida [Compuesto No. 1.12]

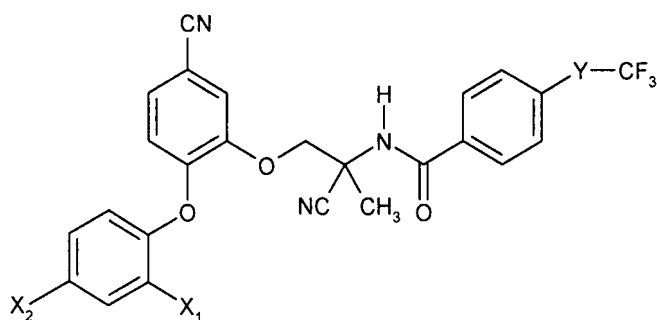


26.9 g de N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanil benzamida (descrito en el ejemplo 3), se disuelven en una mezcla de 500 mL de acetonitrilo, 120 mL de tetracloruro de carbono y 200 mL de agua y se adicionan 28.0 g de peryodato de sodio y 450 mg de tricloruro de rutenio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1.5 horas y se diluye con éter dietílico y agua. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora con vacío. El residuo se purifica por recristalización a partir de éter dietílico, para producir el compuesto base como un sólido de color gris pálido.

Los compuestos mencionados en la Tabla 1 a continuación, también se pueden preparar de forma análoga al método descrito anteriormente. Los valores de los puntos de fusión se dan en °C.

000022

Tabla 1



5

No.	Y	X ₁	X ₂	datos fisicos	configuración
1.1	O	Cl	OCF ₃	m.p. 120-121°C	racemato
1.2	O	Cl	OCF ₃	espuma	enantiómero 1S
1.3	O	Cl	OCF ₃	espuma	enantiómero 1R
1.4	O	Cl	CF ₃	m.p. 122-124°C	racemato
1.5	O	F	CF ₃	m.p. 107-108°C	racemato
1.6	O	Br	OCF ₃	espuma	racemato
1.7	S	Cl	OCF ₃	m.p. 136-137°C	racemato
1.8	S	Cl	CF ₃	m.p. 137-138°C	racemato
1.9	S	F	CF ₃	m.p. 128-129°C	racemato
1.10	S	Br	OCF ₃	m.p. 140-142°C	racemato
1.11	SO	Cl	OCF ₃	m.p. 132-134°C	racemato
1.12	SO ₂	Cl	OCF ₃	m.p. 128-130°C	racemato
1.13	SO ₂	Cl	OCF ₃	espuma	enantiómero 1S
1.14	SO ₂	Cl	OCF ₃	espuma	enantiómero 1R

000021

Ejemplos Biológicos:

1. Actividad *in vitro* contra *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* (prueba LDA)

5 Huevos de nemátodos recién cosechados y limpios se utilizan para sembrar una placa de 96 pozos formateada apropiadamente, que contiene las sustancias de prueba para ser evaluadas para actividad antiparasitaria. Cada compuesto se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su MED. Los compuestos de prueba se incrustan en un medio nutritivo basado en agar, permitiendo el desarrollo pleno de los huevos hasta larvas del tercer estadio. Las placas
10 se incuban durante 6 días a 25°C y 60% de humedad relativa (HR). La eclosión de los huevos y el consiguiente desarrollo de las larvas, se registran para identificar una posible actividad nematodocida. La eficacia se expresa en porcentaje de eclosión de huevos reducida, desarrollo reducido de L3, o parálisis & muerte de larvas de todos los estadios.

Los siguientes compuestos a partir de la Tabla 1, mostraron más del 90% de eficacia (EC₉₀)
15 contra ambos gusanos a 0.1 ppm: 1.1, 1.2, 1.4-1.13

2. Prueba in-vivo en *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) utilizando una aplicación peroral

Jerbos de Mongolia de seis a ocho semanas de edad, se infectan a través de un tubo estomacal con aprox. 2000 larvas del tercer estadio cada uno de *T. colubriformis* y *H. contortus*. 6 días
20 después de la infección, los jerbos se tratan por aplicación peroral con los compuestos de prueba, disueltos en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilen glicol (PEG 400). El día 9 (3 días después del tratamiento), cuando la mayoría de los *H. contortus* que están aún presentes son larvas del último cuarto estadio y la mayor parte de los *T. colubriformis* son adultos inmaduros, los jerbos se sacrifican con el fin de contar los gusanos. La eficacia se
25 calcula como el % de reducción del número de gusanos en cada jerbo, en comparación con la media geométrica del número de gusanos de 6 jerbos infectados y sin tratar.

En esta prueba, se logra una gran reducción en la infestación de nemátodos con los compuestos de fórmula I. En particular, a una dosis de 0.32 mg/kg de los compuestos 1.1, 1.4, 1.6 y 1.7 de la Tabla 1, cada uno muestra un 100% de eficacia y el compuesto 1.12 una eficacia
30 del 98% contra ambos gusanos.

000023

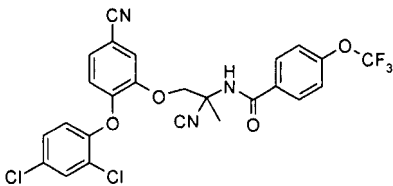
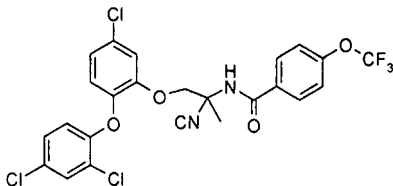
3. Prueba in-vivo sobre *Teladorsagia circumcincta* en ovinos utilizando una aplicación peroral

Los ovinos se infectan con 6,000 a 8,000 larvas del tercer estadio de *Teladorsagia circumcincta* (Tca) 7 a 5 días, antes del tratamiento. Los animales en los grupos tratados se tratan por vía oral con una dosis de 2 o 5 mg por kg de peso corporal. Los animales control no recibieron ningún tratamiento. Los animales se sacrificaron 19 a 21 días después del tratamiento y se examina la carga de gusanos en el abomaso. Se determina la evaluación de la eficacia de los compuestos por comparación de los recuentos del número de gusanos de los grupos tratados y sin tratar, calculados utilizando la siguiente, fórmula de Abbott:

$$\% \text{ de eficacia} = 100 \times (C - T) / C;$$

- 10 donde C es la media geométrica del recuento de gusanos de cada especie para el grupo control sin tratar y T, la media geométrica del recuento de gusanos de cada especie para el grupo tratado.

Los resultados para algunos compuestos de la Tabla 1, se muestran en la Tabla 2:

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Eficacia contra Tca [%]
Ejemplo 1.1	2	99
Ejemplo 1.4	2	88
Ejemplo 1.5	2	96
Ejemplo 1.7	2	99
Ejemplo 1.12	2	99
Ejemplo Comparativo WO 2005/058805, Ejemplo 1.47 	5	0
Ejemplo Comparativo WO 2003/104187, Ejemplo 1.62 	5	15

000024

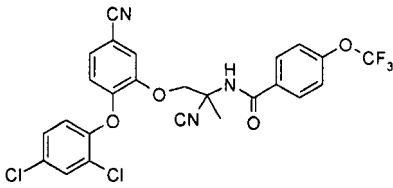
4. Prueba in-vivo sobre *Ostertagia ostertagi* en bovinos, utilizando una aplicación peroral

Los bovinos se infectan con 7,000 a 10,000 larvas del tercer estadio de *Ostertagia ostertagi* (Oo) 7 a 5 días antes del tratamiento. Los animales en los grupos tratados se tratan por vía oral con una dosis de 5 o 20 mg por kg de peso corporal. Los animales control no recibieron ningún tratamiento. Los animales se sacrificaron 23 a 28 días después del tratamiento y se examina la carga de gusanos en el abomaso. Se determina la evaluación de la eficacia de los compuestos por comparación de los recuentos del número de gusanos de los grupos tratados y sin tratar, calculados utilizando la siguiente, fórmula de Abbott:

% de eficacia = 100 x (C-T) / C;

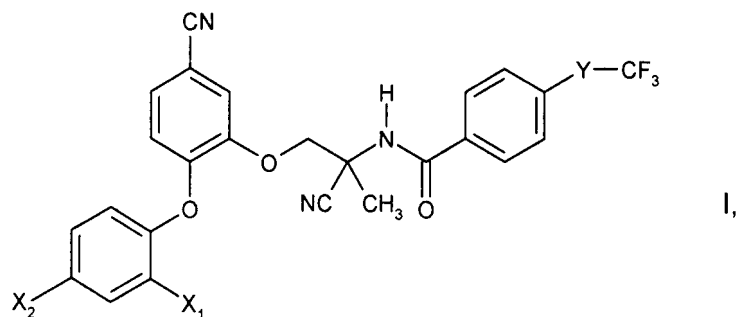
donde C es la media geométrica del recuento de gusanos de cada especie para el grupo control sin tratar y T, la media geométrica del recuento de gusanos de cada especie para el grupo tratado.

Los resultados para algunos compuestos de la Tabla 1, se muestran en la Tabla 3:

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Eficacia contra Oo [%]
Ejemplo 1.1	5	100
Ejemplo 1.4	5	100
Ejemplo 1.7	5	100
Ejemplo 1.12	5	100
Ejemplo Comparativo WO 2005/058805, Ejemplo 1.47 	20	55

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula



en donde

- 5 X_1 es halógeno;
- X_2 es CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , $S(O)CF_3$, $S(O_2)CF_3$, o SF_5 , y
- Y es O, S, $S(O)$ o $S(O_2)$.
2. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O, S o $S(O_2)$.
3. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O.
- 10 4. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es $S(O_2)$.
5. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X_1 es Cl.
6. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X_2 es CF_3 o OCF_3 .
- 15 7. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_1 es Cl, X_2 es OCF_3 y Y es O, S, $S(O)$ o $S(O_2)$.
8. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, que es
N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-
benzamida; o
- 20 N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4--
trifluorometilsulfanilbenzamida; o
- N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinil-
benzamida; o
- N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-
- 25 trifluorometilsulfonilbenzamida.
9. El enantiómero-(1S) de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las

000020

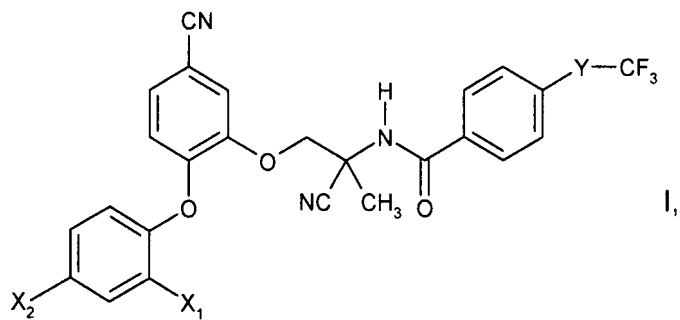
reivindicaciones 1 a 8.

- 5 10. Composición para el control de parásitos, que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, además de portadores y/o dispersantes.
11. Uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el control de parásitos en animales de sangre caliente.
- 10 12. Método para controlar los parásitos, a través del cual se utiliza sobre los parásitos una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en animales de sangre caliente.

000027

27
RESUMEN

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula general



en donde las variables tienen los significados según se indica en las reivindicaciones, y
5 opcionalmente los enantiómeros de estos. Los ingredientes activos tienen ventajosas
propiedades pesticidas. Son especialmente apropiados para controlar los endoparásitos en
animales de sangre caliente.

000028

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 May 2011 (26.05.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/061326 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 37/34 (2006.01) C07C 255/54 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/067924

(22) International Filing Date:
22 November 2010 (22.11.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09176738.4 23 November 2009 (23.11.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GOEBEL, Thomas [DE/CH]; Novartis Animal Health Inc., Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). GAUVRY, Noëlle [FR/CH]; Novartis Animal Health Inc., Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). SAGER, Heinz [CH/CH]; Novartis Centre de Recherche Santé Animale SA, CH-1566 Saint-Aubin (CH).

(74) Agent: LIPHARDT, Bernd; Novartis Animal Health, Inc., Patent and Trademark Group Werk Rosental, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

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

Declarations under Rule 4.17:

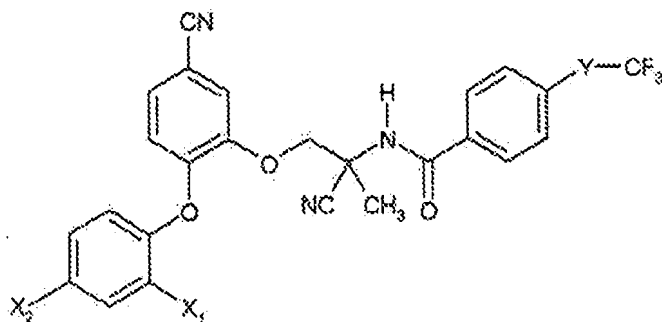
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

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

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

(54) Title: AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS HAVING PESTICIDAL ACTIVITY



000029

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I), wherein the variable have the meanings as indicated in the claims, and optionally the enantiomers thereof. The active ingredients have advantageous pesticidal properties. They are especially suitable for controlling endoparasites on warm-blooded animals.

WO 2011/061326 A1



50054-10-PCT

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Steve Braithwaite y Bernd Liphardt

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Novartis AG.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Suiza

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Lichtstrasse 35, 4052 Basel, Suiza

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Basilea, Suiza

a los 1 días de Octubre de 2008

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

STEVE BRAITHWAITE and BERND LIPHARDT

legal representative(s) of

NOVARTIS AG

an organization existing under the laws of

SWITZERLAND

and in present execution of its business activity, domiciled at

LICHTSTRASSE 35, 4052 BASEL, CH

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

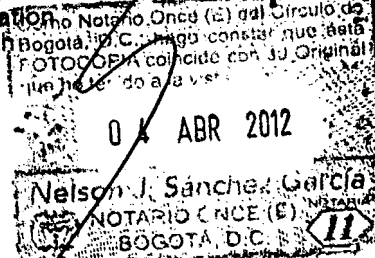
Basel, CH

on this 01st day of October of 2008

Novartis AG
Steve Braithwaite
Head of Patent Administration
Novartis Animal Health

000030

B. Liphardt



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight), the undersigned Notary Public at Basel, Switzerland, Dr. Thomas Gelzer,

CERTIFIES

1. That Mr. Steve Braithwaite, British citizen, residing in Basel, Switzerland, and Mr. Bodo Liphardt, German citizen, residing in Reinach/BL, Switzerland, (the "grantors"), both of legal age, set their hand on the foregoing document.

2. That the authenticity of the signatures of the grantors has been established by means of comparison and that they have the legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantors have executed the foregoing document as proxy holders on behalf of Novartis AG, in Basel, Switzerland ("the corporate person"), with joint signature at two.

4. That the corporate person, having its home office in Basel, Switzerland, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantors have in fact the referred to authority and that their representation is legal.

6. That I have based certifications 3 (three), 4 (four) and 5 (five) above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:

- Online Extract from the Register of Commerce of the Canton Basel-City/Switzerland, for Novartis AG of today.

- Power of Attorney dated December 20 (twenty), 2007 (two thousand and seven).

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Al 10 (diez) del mes de octubre de 2008 (dos mil y ocho), el suscrito Notario Publico de Basilea, Suiza, Dr. Thomas Gelzer,

DA FE

1. Que los Señores Steve Braithwaite, de Gran Bretaña, en Basilea, Suiza, y Bodo Liphardt, de Alemania, en Reinach/BL, Suiza (los "otorgantes"), mayor de edad, firmen de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que la autenticidad de las firmas de los otorgantes fué verificada por comparación y que ellos tienen capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que los otorgantes han suscrito el referido documento en su carácter de mandatarios de Novartis AG (la "persona jurídica"), facultados para hacer uso conjuntamente de la firma social.

4. Que la persona jurídica con sede en Basilea, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que los otorgantes tienen efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

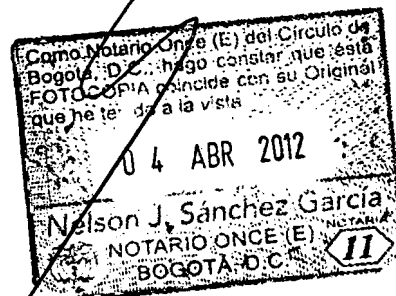
6. Que he basado las certificaciones 3 (tres), 4 (cuatro) y 5 (cinco) anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Online Extracto del registro mercantil de Basilea-Ciudad/Suiza, para Novartis AG de hoy.

- Poder del 20 (veinte) de diciembre de 2007 (dos mil y siete).

Leg.Prot.Nr. 943/2008

T. Gelzer, Notar
Dr. Th. Gelzer
Notar



000031

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. in seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Bestätigt

10. Okt. 2008

5. in Basel (Bâle)

6. am

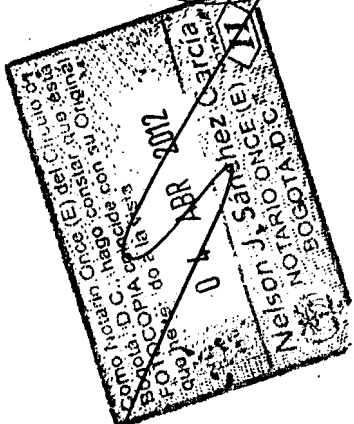
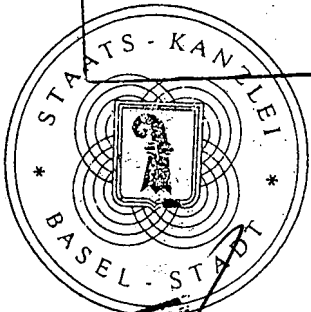
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 8925/15089

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Helena Schaffner



APOSTILLA

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

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por el Dr. Ins. M. Gelzer

3. en su calidad de Notario publico

4. está provisto con el timbre del notario nombrado

confirmado

5. en Basilea

6. el 10 de octubre de 2008

7. por la cancellería estatal del cantón de ciudad Basilea

8. bajo el numero 8925 - 15089

9. Sello

10. Firma

cancillería estatal del cantón

Firma

de ciudad Basilea

Helena Schaffner

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
200 FEB 29 A 10:59
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
006805
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas.

Como Notario Onco (E) del Circulo de
Bogotá, D.C., hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista
04 ABR 2012
Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCO (E)
BOGOTÁ D.C.

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia



P-3332 414
CO

Case No. 53928

1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

- (1) Thomas GOEBEL,
- (2) Noëlle GAUVRY,
- (3) Heinz SAGER,

respectively residing at

- (1) Novartis Animal Health, Inc., Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland,
- (2) Novartis Animal Health, Inc., Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Switzerland,
- (3) Novartis Centre de Recherche Santé Animale SA, CH-1566 Saint-Aubin FR, CH,

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world, (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Amidoacetone nitrile compounds having pesticidal activity

filed* in the RO/ EP on 22 November 2010, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2010/067324 (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European patent application filed on 23 Nov 2009 and accorded Application Number 09176738.4, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

000033

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 06 day of August, 2010.

Thomas Goebel L.S.
Name: Thomas GOEBEL

Executed this 04 day of August, 2010.

Noëlle Gauvry L.S.
Name: Noëlle GAUVRY

Executed this 29 day of July, 2010.

Heinz Sager L.S.
Name: Heinz SAGER

000034

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled

"Amidoacetone-trile compounds having pesticidal activity"
signed by (1) Thomas GOEBEL, (2) Noëlle GAUVRY, (3) Heinz SAGER; this will certify that **NOVARTIS AG**
accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By:

Name:

Function:

Date:

B. Liphardt

Bernd Liphardt

Authorized Signatory

6 August 2012

C. Stark

Cornelia Stark

Authorized Signatory

000035

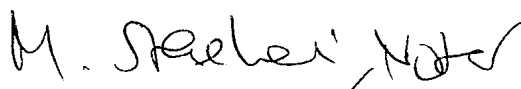
ATTESTATION

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Thomas Göbel**, citizen of Germany, residing in Lörrach, Germany and of **Ms. Noëlle Gauvry**, citizen of France, residing in Kembs-Loechle, France, and of **Mr. Heinz Sager**, citizen of Neuenkirch, Switzerland, residing in Wohlen bei Bern, Switzerland.

I further certify that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Bernd Liphardt**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, and of **Ms. Cornelia Stark**, citizen of Appenzell/AI, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 24th (twenty-fourth) day of September 2010 (two thousand and ten)


Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 2118 12/2010

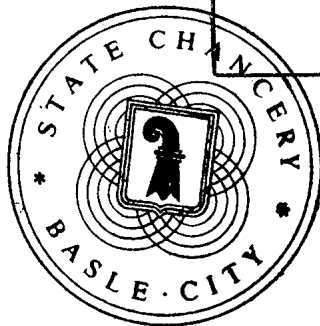
000036

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Conradin Cramer, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original document.

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of April 2012 (two thousand and twelve)

Leg.Prot.Nr. 404/2012



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>Dr. iur. Conradin Cramer</i>	
3. in his/her function as <i>notary public</i>	
4. and certified by the seal of the <i>above mentioned</i>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>10. April 2012</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>2522/5026</i>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>H. Lauener</i>
	Hanna Lauener

000037

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0043377
		Bogotá D.C., Mayo 03 de 2012 - 14:30:53

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	43216	03/05/2012		205.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43250	03/05/2012		3.600.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43255	03/05/2012		1.274.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43256	03/05/2012		750.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43258	03/05/2012		555.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43261	03/05/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43268	03/05/2012		87.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43327	03/05/2012		160.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43328	03/05/2012		185.500.00
RECIBO DE CA	999999999	43329	03/05/2012		100.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-077082- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

000038

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0046414
		Bogotá D.C., Mayo 10 de 2012 - 14:50:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	39188	23/04/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39189	23/04/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	39190	23/04/2012		30.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	90.000.00
			\$90.000.00

SON: ~~NOVENTA MIL~~ PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-077082- -00000-0000
Fecha: 2012-05-10 14:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39



No. 12-077082- -00000-0000

Fecha: 2012-05-10 14:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐