

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-46279

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

**TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENANTIOMEROS DE
COMPUESTOS DE AMIDA ACETONITRILLO A PARTIR DE SUS RACEMATOS**

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A01N37/46

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCION: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 8 de Mayo de 2007

P2007/000012

(SS)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

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-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/011884

Fecha Noviembre 7, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/050887

Fecha Mayo 18, 2006

4

Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ENANTIOMEROS DE
COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO A PARTIR DE SUS RACEMATOS

Clasificación Internacional (51) C07C 319/28; C07B 57/00; A01N 37/46

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 9, 2004

(31) Número de Solicitud

D4026510.0

5

Comprobante de pago No. 07 - 35.784

Fecha Mayo 8, 2007

0

ANEX 5

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-076.505.

x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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 del 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 B.I.D. T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/011864

1. PIERRE DUCRAY

8, rue des alliés,
F-68128 Village-Neuf
France.
Nationalidad: Francesa

2. NOËLLE GAUVRY

8F, rue des buissons,
F-68680 Kembs-Laachle
France.
Nationalidad: Francesa

3. THOMAS GÖBEL

Leitenweg 28B,
79539 Lörrach.
Alemania.
Nationalidad: Alemana

4. FRANÇOIS PAUTRAT

17, rue de Verdun,
F-68100 Mulhouse
France.
Nationalidad: Francesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046279-00000-0000

Fecha: 2007-08-09 18:35:33 Dep. 2020 NUECREACIONES
Fm. 11 PATENTE/NTI Eva: 376 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folio: 64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 33,784
: MAYO 8 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331039	08/05/2007	9,575,000.

CONCEPTO

NT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE CE LN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SEN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Friari y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE L. SIERRA REYES
(Licencia 376 - 1993 Ministerio)

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autorización para ejecutar el documento de Poder y que por este Instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

MI licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RIVAS
Licencia 276 - 1993 Alcantara

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

Podler

El guerrero.

during the re-

domestic/foreign ratio

Liebstueck 35 CH-4056 Basel / Switzerland

by agents of whose presence hereby granted to Carlos R. Olarte and/or J. Luis Ramirez and/or Ana Maria Flores and/or Juan Guillermo Monte and/or Natalia Capria full and sufficient Power of Attorney to file prosecute, obtain defense and enforce any and all of the company's Patents for Inventions Utility Models, Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits Industrial Design; Trademarks, Advertising, Singular Trade Names, Commercial Emblems Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Unfair Competition, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia to which and its successors there is not in any way necessary before any administrative or judicial authority of any class, for the objects stated, to file petitions, resources, replace and opportunities, pay taxes and expenses, request testimonies, resolve documents and writings, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications in behalf of said company to confer powers in those who in to represent the company judicially as it can judicially to answer in court in the manner of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated giving due to likewise power to ratify these powers and revok the such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R Olarte y/o a Ian Ramsbuck y/o Ana Maria Prieto y/o Juan Guillermo Moury y/o Natalia Castro poder especial amplio y suficiente para presentar, tramitar obtener defender y hacer respetar todas y cualesquiera de las Patentes de Las marcas, Modelos de Utilidad Equipos de la Fraseología de Cuellos Integrados Dientes Industriales, Marcas, Letras Comerciales, Nombres Comerciales, Rasgos Comerciales Designaciones de Origen Protecido de Secretos Industriales Certificadas de Obtener Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registro Sanitarios o cualquier otro tipo de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia a cuyo objeto les faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con la encomienda elevada solicitudes recursos respuestas y oposiciones, pagar impuestos y multas, solicitar testamentos, recibir documentos y valores deudas y percibir Se otorga poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía otorga poder a quienes vaya a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente responsable en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado a presenten dándoles cualquier facultad para sustituir al presente y revocar dichos sustituciones.

အိမ်ထောင်ရေးနှင့် မိမိ၏

Date/Tech: June 27, 2006

City Country Capital Park Basel Switzerland

World Trade Center, Torre 1, Calle 100 N. #A-37 Puerto Riquelme, D.C. Colombia
Tel + 57 1 601 7 110, Fax + 57 1 401 7709 office@almintenscheck.com www.almintenscheck.com

9

Attestation

- 1 On this date, the 10th (tenth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. Arthur Camoinca citizen of Cortinasca, Switzerland, residing in Widen/SO Switzerland and of Mr. Pascal Traub citizen of Rheun Switzerland residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have exhibited the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated as currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen) 2006 (two thousand and six), and

- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel City for Novartis AG in Basel, dated January 25 (twenty five) 2006 (two thousand and six)

BASLE, Switzerland this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel City Switzerland

My license expires on March 11 (eleven)
2009 (two thousand and nine)

Leg. Prof. Nr. 971/2006

10

1. Country: နိုင်ငံခြားမှဝယ်ယူမှု/အခြား

2. is signed by W. C. C. C.

3. in his/her function as _____

4. and certify to the fact of the _____

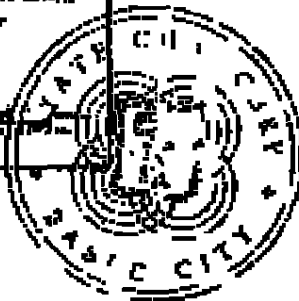
Original & V. S. S. signed

5. in Bayel (File) R. on-.....

7. By the State Clergy of the Canton of Basel-Stadt

F. No. _____ Date _____ 1987

9. Seal/Stamp: _____ 10. Signature: _____

[illegible]

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Pierre DUCRAY, 8 rue des allés, 68128 Village-Neuf, Francia, ciudadano de Francia
2. Noël GAUVRY, 8F rue des buissons, 68680 Kembs-Loeche, Francia, ciudadano de Francia.
3. Thomas GOEBEL, Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, Alemania, ciudadano de Alemania
4. François PAUTRAT, 17, rue de Verdun, 68100 Mulhouse, Francia, ciudadano de Francia

Por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y los Estados Unidos de América, y a NOVARTIS PHARMA GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria, y a Novartis Animal Health US, Inc., una compañía organizada bajo las leyes de Delaware, de 3200 Northline Avenue, Greensboro, North Carolina 27408, Estados Unidos de América, y su sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Estados Unidos de América (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH y Novartis Animal Health, US, Inc., llamados de ahora en adelante colectivamente los "CESIONARIOS")

En y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

presentada en el ROI/IB el _____ en _____, 2005 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de Europa presentada el 9 de noviembre de 2004 y de acuerdo con la solicitud número 04026510.0, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de

patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables), así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 16 de agosto de 2005.
Pierre DUCRAY, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 16 de agosto de 2005.
Noëlle GAUVRY, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 16 de agosto de 2005.
GIORGIO CARAVITTI, (firma ilegible) L.S.

CERTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas el Sr. Pierre Ducray, ciudadano Francés, domiciliado en Village-Neuf, Francia, y la Sra. Noëlle Gauvry, ciudadana Francesa, domiciliado en Kembs-Laechle, Francia.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 20 de septiembre de 2005.

(Firma) Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr.: 744/2005

Ejecutado el 16 de agosto de 2005.
Thomas GOEBEL (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 17 de agosto de 2005.
Francois PAUTRAT, (firma ilegible) L.S.

CERTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas el Sr. Thomas Goebel, ciudadano Alemán, domiciliado en Lörrach, Alemania, y el Sr. Francois Pautrat, ciudadano Francés, domiciliado en Mulhouse, Francia.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 20 de septiembre de 2005.

(Firma) Notario de Basilea

Sello (Dr. Matthias Stachelin)

Leg. Prot.Nr.: 748/2005

ES FIEL COPIA

BASILEA, SUIZA, a los 5 (cinco) días del mes de marzo de 2007.

APOSTILLA**(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

1. PAÍS: SUJZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: DR. M. STAHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
 6. EL 9 DE MARZO DE 2007
 7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
 8. NO.2654/4236
 9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO
 10. FIRMA: HELENA SCHAFFNER (ILEGIBLE)
-

ASSIGNMENT

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

1. Pierre DUCRAY, 8 rue des allées, 68128 Village-Neuf, France, citizen of France
2. Noëlle GAUVRY, 8F, rue des buissons, 68680 Kembs-Loechlo, France, citizen of France
3. Thomas GOEBEL, Leffenweg 26B, 79539 Lörrach, Germany, citizen of Germany
4. Françoise PAUTRAT, 17, rue de Vordun, 68100 Mulhouse, France, citizen of France

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 except Austria and the USA, and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 60, 1230 Vienna, Austria and, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria, and to Novartis Animal Health US, Inc., a company organized under the laws of Delaware, of 3200 Northline Avenue, Greensboro, North Carolina 27408, U.S.A. and, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for the USA (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH and Novartis Animal Health US, Inc. hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES")

in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

ORGANIC COMPOUNDS

filed in the RO/_____ on _____, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT_____, (2) said patent application (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of Europe patent application filed on November 9, 2004 and accorded Application Number 04026510.0, (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 ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, 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 ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefore may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment, sale and transfer had not been made.

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

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, 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 ASSIGNEES, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this assignment, sale and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other

16

1. Pierre DUCRAY L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

2. Noëlle GAUVRY L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

{Seat}

Notary Public

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. Pierre Ducray, French citizen, residing in Village-Neuf, France, and Mrs. Noëlle Gauvry, French citizen, residing in Kembs-Loechle, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 20th (twentieth) day of September 2005 (twothousandandfive).



M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 744 /2005

Executed this 16 day of August, 2025.

3. Thomas GOEBEL L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 11 day of August, 2006.

4. François PAUTRAT L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. Thomas Goebel, German citizen, residing in Lörrach, Germany, and Mr. François Pautrat, French citizen, residing in Mulhouse, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 20th (twentieth) day of September 2005 (twothousandandfive).



M. Stahelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 768 /2005

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 5th (fifth) day of March 2007 (twothousandandseven).



M. Stachon & Note

Leg. Prot. Nr. 448/2007

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

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

2. is signed by M. Stachon

3. in his/her function as Off. Notar

4. and certified by the seal of the Gen. anw.

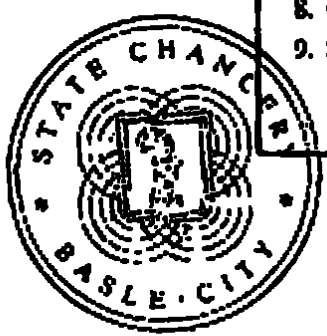
Certified

5. in Basel (113161) 6. on - 9. März 2007

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

8. no. 2654/4236

9. Seal/stamp: 10. Signature: [Signature]
Helena Schenker



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/050887 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 319/28 (2006.01) ABIN 37/46 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/011844

(22) International Filing Date:

7 November 2005 (07.11.2005)

(23) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

04006510.0 9 November 2004 (09.11.2004) EP

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).

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

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

(72) Inventor; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUCRAY, Pierre [FR/FR]; 8, rue des alibis, F-68128 Village-Neuf (FR), GAUVRY, Noëlle [FR/FR]; 8F, rue des haissons, F-68680 Kombe-Loèche (FR), GONHEL, Thomas [DE/DE]; Lattenweg 28B, 79539 Lornach (DE), PAUTRAT, François [FR/FR]; 17, rue de Verdun, F-68100 Mulhouse (FR).

Declaration under Rule 4.17:

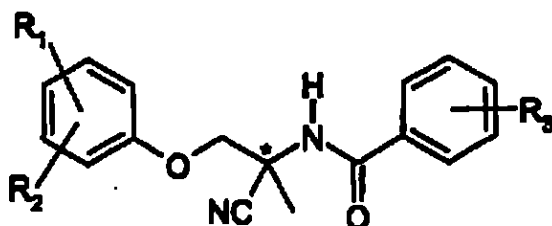
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

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.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERS OF AMIDOACHTONITRILE COMPOUNDS FROM THEIR RACEMATES



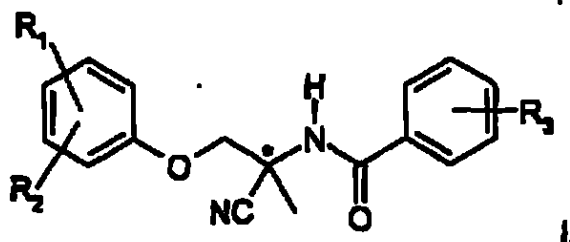
(I)

(57) Abstract: The invention is directed at a new process for the preparation of pure enantiomers from the racemates of amidoacetonitrile compounds of formula (I) wherein R_1 , R_2 and R_3 , independently of each other, signify hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, halogen- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenyl, halogen- C_1 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, halogen- C_2 - C_6 -alkinyl,

C_2 - C_6 -alkonyloxy, halogen- C_2 - C_6 -alkonyloxy, C_2 - C_6 -alkylthio, halogen- C_2 - C_6 -alkylthio, C_1 - C_6 -alkylsulfonyloxy, halogen- C_1 - C_6 -alkylsulfonyloxy, C_1 - C_6 -alkylsulfinyl, halogen- C_1 - C_6 -alkylsulfinyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkenylthio, halogen- C_1 - C_6 -alkenylthio, C_2 - C_6 -alkenylsulfinyl, halogen- C_1 - C_6 -alkenylsulfinyl, C_2 - C_6 -alkenylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 -alkenylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkylamino, di- $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, C_1 - C_6 -alkylaminocarbonyl, di- $(C_1$ - C_6 -alkyl)aminocarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamine, halogen- C_1 - C_6 -alkylsulfonylamine, C_1 - C_6 -alkylcarbonyl, halogen- C_1 - C_6 -alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenyl, unsubstituted or one- to four-fold substituted pyridinyl, unsubstituted or one- to four-fold substituted pyridyl or unsubstituted or one- to seven-fold substituted naphthyl, the substituents in each case being selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 -alkyl, halogen- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy and halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, which are useful in the control of endo- and ectoparasites in and on warm-blooded animals, especially productive livestock and domestic animals, as well as on plants.

PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERS OF AMIDOACETONITRILE COMPOUNDS FROM THEIR RACEMATES

The present invention is directed at a new process for the preparation of pure enantiomers from the racemate of amidoacetoneitrile compounds of formula



wherein

R_1 , R_2 and R_3 , independently of each other, signify hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1 - C_8 alkyl, halogen- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, halogen- C_1 - C_8 alkoxy, C_2 - C_8 alkenyl, halogen- C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, halogen- C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 alkenyloxy, halogen- C_2 - C_8 alkenyloxy, C_1 - C_8 alkylthio, halogen- C_1 - C_8 alkylthio, C_1 - C_8 alkylsulfonyloxy, halogen- C_1 - C_8 alkylsulfonyloxy, C_1 - C_8 alkylsulfinyl, halogen- C_1 - C_8 alkylsulfinyl, C_1 - C_8 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_8 alkylsulfonyl, C_1 - C_8 alkenylthio, halogen- C_1 - C_8 alkenylthio, C_1 - C_8 alkenylsulfinyl, halogen- C_1 - C_8 alkenylsulfinyl, C_1 - C_8 alkenylsulfonyl, halogen- C_1 - C_8 alkenylsulfonyl, C_1 - C_8 alkylamino, di- $(C_1$ - C_8 alkyl)amino, C_1 - C_8 alkylaminocarbonyl, di- $(C_1$ - C_8 alkyl)aminocarbonyl, C_1 - C_8 alkylsulfonylamino, halogen- C_1 - C_8 alkylsulfonylamino, C_1 - C_8 alkylcarbonyl, halogen- C_1 - C_8 alkylcarbonyl, C_2 - C_8 alkoxy carbonyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenoxy, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenylacetylenyl, unsubstituted or one- to four-fold substituted pyridyloxy, unsubstituted or one- to four-fold substituted pyridyl or unsubstituted or one- to seven-fold substituted naphthyl, the substituents in each case being selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_8 alkyl, halogen- C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy and halogen- C_1 - C_8 alkoxy,

which are useful in the control of endo- and ectoparasites in and on warm-blooded animals, especially productive livestock and domestic animals, as well as on plants.

Alkyl - as a group *per se* and as a structural element of other groups and compounds - is, in each case with due consideration of the specific number of carbon atoms in the group or compound in question, either straight-chained, i.e. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl or octyl, or branched, e.g. isopropyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, isopentyl, neopentyl or isohexyl.

Alkenyl - as a group *per se* and as a structural element of other groups and compounds - is, in each case with due consideration of the specific number of carbon atoms in the group or compound in question and of the conjugated or isolated double bonds - either straight-chained, e.g. allyl, 2-butenyl, 3-pentenyl, 1-hexenyl, 1-heptenyl, 1,3-hexadienyl or 1,3-octadienyl, or branched, e.g. isopropenyl, isobutenyl, isoprenyl, *tert.*-pentenyl, isohexenyl, isoheptenyl or isooctenyl.

Alkynyl - as a group *per se* and as a structural element of other groups and compounds - is, in each case with due consideration of the specific number of carbon atoms in the group or compound in question and of the conjugated or isolated double bonds - either straight-chained, e.g. propargyl, 2-butylnyl, 3-pentynyl, 1-hexynyl, 1-heptynyl, 3-hexen-1-ynyl or 1,5-heptadien-3-ynyl, or branched, e.g. 3-methylbut-1-ynyl, 4-ethylpent-1-ynyl, 4-methylhex-2-ynyl or 2-methylhept-3-ynyl.

Alkoxy groups preferably have a chain length of 1 to 6 carbon atoms. Alkoxy is for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec.*-butoxy and *tert.*-butoxy, as well as the isomers pentyloxy and hexyloxy, preferably methoxy and ethoxy. **Halogenalkoxy** groups preferably have a chain length of 1 to 6 carbon atoms. Halogenalkoxy is e.g. fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trichloroethoxy.

Halogen - as a group *per se* and as a structural component of other groups and compounds - is fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine, chlorine or bromine, especially fluorine or chlorine.

Halogen-substituted carbon-comprising groups and compounds can be partially halogenated or perhalogenated, it being possible, in the case of polyhalogenation, for the halogen substituents to be identical or different. Examples of halogenalkyl - as group *per se* and as a structural component of other groups and compounds - are methyl substituted up to three times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as CHF_2 or CF_3 ; ethyl substituted up to five times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as CH_2CF_3 , CF_3CF_3 , CF_3CCl_3 , CF_3CHCl_2 , CF_3CHF_2 , CF_3CFCl_2 , CF_3CHBr_2 , CF_3CHClF , CF_3CHBrF or CClFCHClF ; propyl or isopropyl substituted up to seven times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ or $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butyl or one of its isomers substituted up to nine times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ or $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentyl or one of its isomers substituted up to eleven times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ or $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; and hexyl or one of its isomers substituted up

22

to thirteen times by fluorine, chlorine and/or bromine, such as $(CH_2)_6CHBrCH_2Br$, $CF_2(CHF)_4CF_3$, $CH_2(CF_2)_4CF_3$ or $C(CF_3)_2(CHF)_2CF_3$.

Preferred embodiments within the scope of the invention are:

- (1) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify halogen, C_1 - C_6 halogenalkyl or CN; in particular, independently of each other, C_1 - C_4 halogenalkyl or CN; more particularly, independently of each other, halogenmethyl or CN; most particularly, independently of each other, trifluoromethyl or CN;
- (2) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_3 signifies halogen- C_1 - C_6 alkoxy, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_6 alkylthio; in particular halogen- C_1 - C_2 alkoxy, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_2 alkylthio; more particularly halogenmethoxy, halogenmethylsulfonyl, halogenmethylsulfinyl or halogenmethylthio; most particularly trifluoromethoxy, trifluoromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfinyl or trifluoromethylthio;
- (3) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify halogen, C_1 - C_6 halogenalkyl or CN; and R_3 signifies halogen- C_1 - C_6 alkoxy, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_6 alkylthio;
- (4) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify C_1 - C_4 halogenalkyl or CN; and R_3 signifies halogen- C_1 - C_2 alkoxy, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_2 alkylthio;
- (5) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify halogenmethyl or CN; and R_3 signifies halogenmethoxy, halogenmethylsulfonyl, halogenmethylsulfinyl or halogenmethylthio;
- (6) The preparation of a pure enantiomer of a compound of formula I, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify trifluoromethyl or CN; and

R_3 signifies trifluoromethoxy, trifluoromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfinyl or trifluoromethylthio.

The most preferred embodiment within the scope of the invention is the preparation of a pure enantiomer of N-(1-cyano-2-(6-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfonyl benzamide.

The synthesis of racemates of amidoacetanilide compounds analogous to the one of formula I is well known and has been described in earlier publications, e. g. in EP 0 853 585 A2. Interestingly, it has been found that after separation of the racemates into the two pure enantiomers by standard methods, e. g. by chemical resolution using optically active acid or base or by chromatography on chiral adsorbents, e.g. high-pressure liquid chromatography on acetyl cellulose, one of them has proven to be biologically far less active (the diastomer), whereas the other enantiomer is highly bioactive (the eutomer).

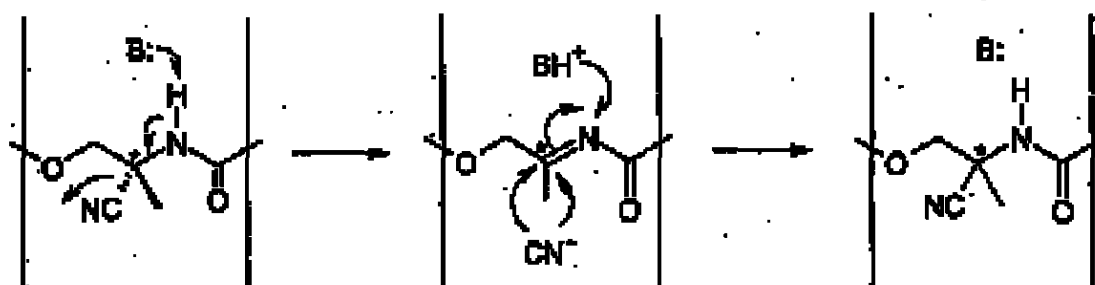
It goes without saying that for a large-scale production of parasitocides it is desirable to avoid the formation of any diastomer during the synthesis of the compound, because these diastomers not only result in a waste of starting material, but also "dilute" the bioactivity of the eutomer with the result of having to apply a higher amount of the parasitocides to achieve the same goal; sometimes even accompanied with undesirable side effects that would not occur with the pure eutomer. However, stereoselective syntheses are generally very expensive and, thus, not economical. Therefore, as an alternative, usually the eutomer is separated from the diastomer and the latter simply discarded, by this means avoiding its dilutive and other side effects. Yet, evidently this alternative is not economical either. It would therefore be highly desirable to transform the diastomer into the eutomer, preferably applying inexpensive means.

The present invention provides a solution to this requirement in that it is directed to the transformation of the diastomer into the eutomer by simple and inexpensive means and subsequent isolation of the latter.

In order to achieve this goal, it is necessary to break one of the four bonds at the chiral carbon center and reform it from the opposite side. If the chiral carbon atom is neighbored by a heteroatom such as halogen, oxygen, nitrogen or sulfur, it is usually a carbon-heteroatom bond which is broken and reformed. Thus, a skilled person would expect that in the present case it is the bond between the starred chiral center in formula I and the nitrogen atom that is broken and reformed. In order to ease this carbon-nitrogen bond breaking mechanism a skilled person would add a Brønsted or Lewis acid as a catalyst, which is

24

known to weaken the carbon-nitrogen bond. Yet, it could be shown that the enantiomeric forms of the compounds of formula I are totally inert to acids with respect to a transformation or Racemization. In contrast to this observation, surprisingly, transformation of the diastomer of formula I into a racemate of two enantiomeric forms proceeds very readily in the presence of a base and/or heating in polar solvents. This may be explained by the increased acidity of the hydrogen atom at the nitrogen of the amide group due to the strong mesomeric and inductive effect of the attached carbonyl function and the moderately inductive effect of the cyano group at the attached chiral substituent. Consequently, the Racemization mechanism is assumed to proceed as follows:



The present invention is therefore directed to a novel method of preparation of a single enantiomer from a racemate of compounds of formula I, characterized in that

- 1) the racemate is separated into two pure enantiomers by standard methods and the eutomer is collected,
- 2) the diastomer is re-racemized using basic catalysis and/or heating in a polar solvent, and
- 3) the resulting racemate is again subjected to the separation procedure of step 1) in a repetitive cycle.

Hence, the invention is directed to the transformation of an diastomeric form of a compound of formula I into the eutomer by a repetitive re-racemization - separation cycle.

The separation of the enantiomers is preferably carried out in a solvent or a mixture thereof. Mention may be made, as examples of such solvents or diluents, of aromatic, aliphatic and alicyclic hydrocarbons and halogenated hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, mesitylene, tetralin, chlorobenzene, dichlorobenzene, bromobenzene, petroleum ether, hexane, cyclohexane, dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, dichloroethane, trichloroethane or tetrachloroethane; alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol or tert. butanol; ethers, such as diethyl ether, dipropyl ether,

diisopropyl ether, dibutyl ether, tert.-butyl methyl ether, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, dimethoxydiethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone or methyl isobutyl ketone; amides, such as N,N-dimethylformamide, N,N-diethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone or hexamethylphosphoramide; nitriles, such as acetonitrile or propionitrile; and sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide. Preferred solvents are alcohols, in particular methanol, ethanol and mixtures thereof.

The separation of the enantiomers of the compounds of formula I is advantageously carried out by chromatography on chiral adsorbents using a Simulated Moving Bed (SMB) system. The SMB technique implies a countercurrent contact between the mobile phase carrying the enantiomers to be separated and the chiral stationary phase. An SMB unit is constituted of a number of chromatographic columns in a circular flow arrangement, separated by ports where inlet and outlet streams can be fed or collected. The countercurrent solid movement is simulated by periodically shifting the feed and withdrawal points of the unit in the same direction as the mobile flow. Four external streams are present:

- a) the racemic feed mixture,
- b) the desorbent, i. e. the eluent or the mixture of eluents constituting the mobile phase,
- c) the extract stream enriched in the enantiomer A and
- d) the raffinate stream enriched in the enantiomer B.

The streams divide the column unit into four sections:

- 1) section 1 between the desorbent inlet and the extract port,
- 2) section 2 between the extract port and the feed inlet,
- 3) section 3 between the feed inlet and the raffinate outlet, and
- 4) section 4 between the raffinate outlet and the desorbent inlet.

Each of these sections plays a specific role in the process. The separation is performed in section 2 and 3, where the less retained enantiomer B must be desorbed and carried by the mobile phase towards the raffinate outlet, whereas enantiomer A is retained by the stationary phase and carried towards the extract port through the simulated solid movement. In section 1, the stationary phase is regenerated by the feed of fresh desorbent, conveying enantiomer A towards the extract port. Finally, in section 4, the mobile phase is regenerated by the adsorption of enantiomer B not collected in the raffinate outlet. This way, both the stationary and the mobile phase can be recycled to section 4 and 1, respectively.

In the present invention, the stationary phase consists of a polysaccharide and the mobile

26

phase is an alcohol, preferably methanol or ethanol, more preferably a mixture of methanol and alcohol, in particular a 1:1-mixture of methanol and alcohol.

The invention especially relates to the separation-re-racemization cycle described in the example.

The re-racemization of the diastomer is preferably carried out in a solvent or a mixture thereof. Mention may be made, as examples of such solvents or diluents, of aromatic, heteroaromatic, aliphatic and alicyclic hydrocarbons and halogenated hydrocarbons, such as benzene, toluene, xylene, mesitylene, tetralin, chlorobenzene, dichlorobenzene, bromobenzene, pyridine, petroleum ether, hexane, cyclohexane, dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, dichloroethane, trichloroethane or tetrachloroethane; alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol or tert.-butanol; ethers, such as diethyl ether, dipropyl ether, diisopropyl ether, dibutyl ether, tert.-butyl methyl ether, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, dimethoxydiethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; esters, such as methyl acetate, ethyl acetate or tert.-butyl acetate; ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone or methyl isobutyl ketone; amides, such as N,N-dimethylformamide, N,N-diethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone or hexamethylphosphoramide; nitriles, such as acetonitrile or propionitrile; and sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide. Preferred solvents are ethers, in particular tetrahydrofuran or dioxane, most preferred dioxane.

Suitable bases for facilitating the re-racemization reaction are e.g. alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, hydrides, amides, alkanoates, acetates, carbonates, cyanides, dialkylamides or alkylsilylamides; alkylamines, alkylenediamines, optionally N-alkylated, optionally unsaturated, cycloalkylamines, basic heterocycles, ammonium hydroxides, as well as carbocyclic amines. Those which may be mentioned by way of example are sodium hydroxide, hydride, amide, methanolate, acetate, carbonate, cyanide, potassium tert.-butanolate, hydroxide, carbonate, hydride, lithium diisopropylamide, potassium bis(trimethylsilyl)-amide, calcium hydride, triethylamine, diisopropylethylamine, triethylenediamine, cyclohexylamine, N-cyclohexyl-N,N-dimethylamine, N,N-diethylaniline, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, quinuclidine, N-methylmorpholine, benzytrimethylammonium hydroxide, as well as 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU). Particularly preferred bases are sodium cyanide, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium carbonate or potassium tert.-butanolate. Most preferred is sodium cyanide.

27

The reaction advantageously takes place in a temperature range of ca. 20°C to ca. 150°C, preferably from ca. 80°C to ca. 120°C.

In a preferred embodiment, an enantiomer of formula I is re-racemized in a temperature range of about 80°C to about 120°C, preferably at about 101°C, in an ether, preferably 1,4-dioxane, preferably in the presence of sodium cyanide.

Preparation examples

a) Separation of Enantiomers of N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide

A feed solution of 4.146 kg of the title compound in 62.22 lt of a 1:1-ethanol/methanol mixture is prepared and stirred under nitrogen until complete dissolution is achieved. This solution is then filtered through an inline filter into a glass vessel which is connected to a Simulated Moving Bed (SMB) system (Novasep Licosep Lab unit) and filled up with a 1:1-ethanol/methanol mixture to a total volume of 120 lt. The feed solution is then continuously injected into the SMB system, which is equipped with eight identical columns of 10.0 cm length, 4.8 cm internal diameter and containing 110 g of a Chiralpak polysaccharide as a stationary phase each in a 2-2-2-2 configuration, and the enantiomers separated using a 1:1-ethanol/methanol mixture as the mobile phase. The target enantiomer is extracted from the stream. The chiral purity of the enantiomer ((-)-(S)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide is 99.65% with a melting point of 126-7°C and an optical rotational angle of -37.8° at a concentration of 20.9 mmol/lt in methylene chloride.

The diastomeric form is re-racemized according to the procedure described in the following.

b) Racemization of (+)-(R)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide

In 3.4 lt of 1,4-dioxane, a mixture of 500 g of (+)-(R)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide and 43.48 g of sodium cyanide are stirred for 7 to 9 h at an internal temperature of 101°C. Then about 60-70% of the solvent is distilled off at 45°C and a pressure of 140 mbar and the oily residue diluted with 3 lt of isopropyl acetate, followed by a semi-saturated aqueous solution of sodium chloride. After stirring the resulting emulsion at 40°C for 15 min, the organic layer is separated, washed with a semi-saturated aqueous solution of sodium chloride and concentrated by distilling off about 15% of its volume. After addition of 3 lt of methylcyclo-

28

hexane the homogeneous mixture is left to cool to 20°C within 4-5 h and then chilled to 0°C within 2 h. The precipitating suspension is then filtered and the filter residue washed with methycyclohexane and finally dried to afford the racemic form of title compound.

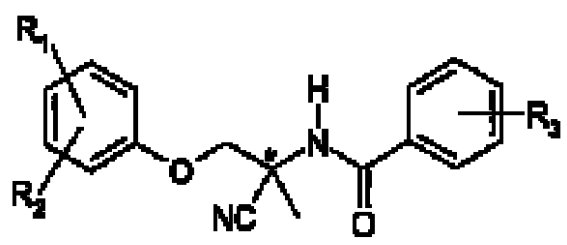
The racemate thus obtained is then again subjected to the separation procedure described above.

This separation-re-racemization cycle is generally applicable to all the compounds of formula I.

29

What is claimed:

1. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of an amidoacetonitrile compound of formula



wherein

R₁, R₂ and R₃ independently of each other, signify hydrogen, halogen, nitro, cyano, C₁-C₆ alkyl, halogen-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, halogen-C₁-C₆alkoxy, C₂-C₆alkenyl, halogen-C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, halogen-C₂-C₆alkynyl, C₂-C₆alkenylloxy, halogen-C₂-C₆alkenylloxy, C₁-C₆alkylthio, halogen-C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfonyloxy, halogen-C₁-C₆alkylsulfonyloxy, C₁-C₆alkylsulfinyl, halogen-C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, halogen-C₁-C₆alkylsulfonyl, C₁-C₆alkenylthio, halogen-C₁-C₆alkenylthio, C₁-C₆alkenylsulfinyl, halogen-C₁-C₆alkenylsulfinyl, C₁-C₆alkenylsulfonyl, halogen-C₁-C₆alkenylsulfonyl, C₁-C₆alkylamino, di-(C₁-C₆alkyl)amino, C₁-C₆alkylaminocarbonyl, di-(C₁-C₆alkyl)aminocarbonyl, C₁-C₆alkylsulfonylamino, halogen-C₁-C₆alkylsulfonylamino, C₁-C₆alkylcarbonyl, halogen-C₁-C₆alkylcarbonyl, C₁-C₆alkoxycarbonyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenyl, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenoxy, unsubstituted or one- to five-fold substituted phenylacetylenyl, unsubstituted or one- to four fold substituted pyridyloxy, unsubstituted or one- to four-fold substituted pyridyl or unsubstituted or one- to seven-fold substituted naphthyl, the substituents in each case being selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, C₁-C₆alkyl, halogen-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy and halogen-C₁-C₆alkoxy.

characterized in that

- 1) the racemate is separated into two pure enantiomers by standard methods and the enantiomer is collected
- 2) the enantiomer is re-racemized using basic catalysis and/or heating in a polar solvent, and
- 3) the resulting racemate is again subjected to the separation procedure of step 1) in a repetitive cycle.

20

2. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 and R_2 independently of each other signify halogen, C_1 - C_6 halogenalkyl or CN
3. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_1 and R_2 independently of each other signify C_1 - C_6 halogenalkyl or CN
4. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 and R_2 independently of each other signify halogenmethyl or CN
5. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_1 and R_2 independently of each other signify trifluoromethyl or CN.
6. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_3 signifies halogen- C_1 - C_6 alkoxy, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_6 alkylthio
7. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_3 signifies halogen- C_1 - C_2 alkoxy, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_2 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_2 alkylthio
8. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_3 signifies halogenmethoxy, halogenmethylsulfonyl, halogenmethylsulfinyl or halogenmethylthio
9. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_3 signifies trifluoromethoxy, trifluoromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfinyl or trifluoromethylthio.
10. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_1 and R_2 independently of each other signify halogen, C_1 - C_6 halogenalkyl or CN; and R_3 signifies halogen- C_1 - C_6 alkoxy, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_6 alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_6 alkylthio.
11. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1 wherein R_1 and R_2 independently of each other signify C_1 -

C_1 halogenalkyl or CN, and R_3 signifies halogen- C_1 - C_2 -alkoxy, halogen- C_1 - C_2 -alkylsulfonyl, halogen- C_1 - C_2 -alkylsulfinyl or halogen- C_1 - C_2 -alkylthio.

12. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 and R_2 independently of each other signify halogenmethyl or CN, and R_3 signifies halogenmethoxy, halogenmethylsulfonyl, halogenmethylsulfinyl or halogenmethylthio.

13. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 and R_2 , independently of each other, signify trifluoromethyl or CN, and R_3 signifies trifluoromethoxy, trifluoromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfinyl or trifluoromethylthio.

14. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfonyl benzamide according to claim 1.

15. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14, characterized in that the separation of the enantiomers is carried out by chromatography on a chiral adsorbent.

16. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14, characterized in that the chromatographical separation is carried out on a chiral polysaccharide as the stationary phase with an alcohol as the mobile phase.

17. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14, characterized in that the chromatographical separation is carried out with a mixture of methanol and alcohol as the mobile phase.

18. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14, characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in an ether.

19. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14, characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in tetrahydrofuran or dioxane.

23

20 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in dioxane

21 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in the presence of sodium cyanide, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium carbonate or potassium tert-butoxide

22 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in the presence of sodium cyanide

23 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in a temperature range of about 80°C to about 120°C

24 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the re-racemization reaction of the diastomer is carried out at about 101°C.

25 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the separation of the enantiomers is carried out by chromatography on a chiral adsorbent and the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in an ether and in the presence of sodium cyanide, sodium bicarbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium carbonate or potassium tert-butoxide in a temperature range of about 80°C to about 120°C.

26 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the chromatographical separation is carried out on a chiral polysaccharide as the stationary phase with an alcohol as the mobile phase and the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in tetrahydrofuran or dioxane and in the presence of sodium cyanide at about 101°C

27 A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 14 characterized in that the chromatographical separation is carried out on a chiral polysaccharide as the stationary phase with a mixture of

methanol and alcohol as the mobile phase and the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in dioxane and in the presence of sodium cyanide at about 101°C

28. A method of preparation of a single enantiomer from the racemate of N-(1 cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide according to claim 14 characterized in that the chromatographical separation is carried out on a chiral polysaccharide as the stationary phase with a mixture of methanol and alcohol as the mobile phase and the re-racemization reaction of the diastomer is carried out in dioxane and in the presence of sodium cyanide at about 101°C

29. A method of preparation of ()-(R)-N-(1 cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide from the racemate according to claim 28

30. A pure enantiomeric form of a compound of formula I obtained by the method of preparation according to claim 1

31. ()-(R)-N-(1 cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide obtained by the method of preparation according to claim 1

32. Use of a pure enantiomeric form of a compound of formula I obtained by the method of preparation according to claim 1 in the control of endo- and ectoparasites in and on warm blooded animals as well as on plants

33. Use of ()-(R)-N-(1 cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide obtained by the method of preparation according to claim 1 in the control of endo- and ectoparasites in and on warm blooded animals as well as on plants

34. Use of ()-(R)-N-(1-cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl)-4-trifluoromethylsulfanyl benzamide obtained by the method of preparation according to claim 1 for preparing a pharmaceutical composition against parasites in warm-blooded animals as well as on plants.

39

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C319/28 C07B57/00 A01N37/46

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)

C07C C07B A01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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	US 3 401 178 A (FIRESTONE RAYMOND A ET AL) 10 September 1968 (1968-09-10) column 2, line 36 - column 4, line 75; claims; examples -----	1-28
X	WO 2004/000793 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; DUCRAY, PIERRE; GOEBEL, THOMAS) 31 December 2003 (2003-12-31) page 15, line 16 - page 16, line 4; claims; examples -----	30-34
A		1
X	WO 02/49641 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; DUCRAY,) 27 June 2002 (2002-06-27) page 5, line 27 - page 20, line 14; claims -----	30-34
A		1
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2006

Date of mailing of the international search report

09/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Zervas, B

25

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 953 565 A (NIHON NOHYAKU CO., LTD) 3 November 1999 (1999-11-03) cited in the application	30-34
A	claims; examples -----	1
P,X	WO 2005/044784 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; GAUVRY, NOELLE; GOEBEL, THOMAS; DUC) 19 May 2005 (2005-05-19)	30-34
P,A	page 30, line 15 - page 38, last line, especially compound 3.16; claims -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/011884

36

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 32 and 33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

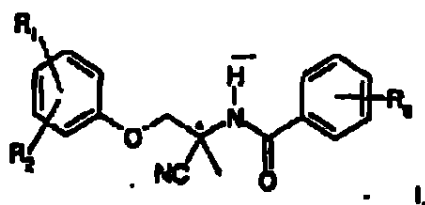
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3401178	A	10-09-1968	DE 1493965 A1	27-02-1969
			FI 41747 B	31-10-1969
			GB 1062334 A	22-03-1967
			NL 143541 B	15-10-1974
WO 2004000793	A	31-12-2003	AU 2003279395 A1	06-01-2004
			BR 0312435 A	19-04-2005
			CA 2489842 A1	31-12-2003
			EP 1517885 A2	30-03-2005
			JP 2005529968 T	06-10-2005
			ZA 200410232 A	23-06-2005
WO 0249641	A	27-06-2002	AU 3458802 A	01-07-2002
			BR 0116326 A	06-07-2004
			CA 2432388 A1	27-06-2002
			CN 1531426 A	22-09-2004
			EP 1392281 A2	03-03-2004
			JP 2004521097 T	15-07-2004
			MX PA03005701 A	06-10-2003
			US 2004082624 A1	29-04-2004
			ZA 200304331 A	28-04-2004
EP 0953565	A	03-11-1999	AU 752112 B2	05-09-2002
			AU 2602799 A	11-11-1999
			CN 1234177 A	10-11-1999
			DE 69919930 D1	14-10-2004
			DE 69919930 T2	08-09-2005
			TW 585849 B	01-05-2004
			US 6239077 B1	29-05-2001
WO 2005044784	A	19-05-2005	NONE	

**PROCESO PARA LA PREPARACION DE ENANTIOMEROS DE
COMPUESTOS DE AMIDOACETONITRILLO A PARTIR DE SUS
RACEMATOS**

5 Descripción de la Invención

La presente invención es dirigida a un nuevo proceso para la preparación de enantiómeros puros a partir del racemato de compuestos de amidoacetonitrilo de la fórmula

10



en donde

13 R_1 , R_2 , y R_3 , independientemente uno del otro, significan
hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -
alquilo, alcoxi C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alcoxi, alquenilo C_2-C_6 ,
halógeno- C_2-C_6 -alquenilo, alquinilo C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_6 -alquinilo,
alqueniloxi C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_6 -alqueniloxi, alquiltio C_1-C_6 ,
halógeno- C_1-C_6 -alquiltio, alquilsulfoniloxi- C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -
20 alquilsulfoniloxi, alquilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfinilo,
alquilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilo, alqueniltio
 C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alqueniltio, alquenilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno-
 C_1-C_6 -alquenilsulfinilo, alquenilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -
alquenilsulfonilo, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)amino,
25 alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)aminocarbonilo,

alquilsulfonilamino C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo C_1-C_6 , insustituido o sustituido una a cinco veces con fenilo, insustituido o sustituido con fenoxi de una a cinco veces, 5 insustituido o sustituido con fenilacetilenilo de una a cinco veces, insustituido o sustituido con piridiloxi de una a cuatro veces, insustituido o sustituido con piridilo de una a cuatro veces o insustituido o sustituido con naftilo de una a siete veces, los sustituyentes en cada caso son seleccionados del grupo que consiste 10 de halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilo, alcoxí C_1-C_6 y halógeno- C_1-C_6 -alcoxí,

los cuales son útiles en el control de endo y ectoparásitos y en animales de sangre caliente, especialmente productividad ganadera y animales domésticos, así como en plantas.

15 Alquilo - como grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración, del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, ya sea cadena lineal, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o 20 ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo.

Alquenilo - como un grupo por sí mismo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración, del número específico de átomos de carbono 25 en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles

aislados o conjugados - ya sea cadena lineal, por ejemplo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o ramificado, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, terc-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoctenilo.

5 Alquinilo - como un grupo por sí mismo y como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración, del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles aislados o conjugados, - ya sea de cadena lineal -, por ejemplo, 10 propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificado, por ejemplo 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo.

Los grupos alcóxido tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxí es por ejemplo metoxi, 15 etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc.-butoxi, así como isómeros de pentiloxi y hexiloxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Los grupos halógenalcoxí tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Halógenalcoxí es 20 por ejemplo fluoro-metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi.

Halógeno - como grupo por sí mismo y como un componente estructural de otros grupos y compuestos - es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

25 Grupos y compuestos que comprenden carbono sustituido-

halógeno pueden ser parcialmente halogenados o per-halogenados, que es posible, en el caso de polihalogenación, para los sustituyentes de halógeno ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de halogenoalquilo - como grupo por sí mismo y como un componente estructural de otros grupos y compuestos - son metilo sustituido hasta tres veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF_2 o CF_3 ; etilo sustituido hasta cinco veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCI_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo sustituido hasta siete veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros sustituido hasta nueve veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCH}_2\text{Br}$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros sustituidos hasta once veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros sustituidos hasta trece veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ o $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Las modalidades preferidas dentro del alcance de la invención son:

(1) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde

R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halógeno, halogenoalquilo C_1 - C_6 o CN ; en particular, independientemente uno de otro, halogenoalquilo C_1 - C_4 o CN ; en forma particular,

independientemente uno de otro, halogenmetilo o CN; en forma más particular, independientemente uno de otro, trifluorometilo o CN;

(2) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde

5 R_1 significa halógeno- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1 - C_6 -alquiltio;

 en particular halógeno- C_1 - C_2 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1 - C_2 -alquiltio;

 más particularmente halogenmetoxi, halogenmetilsulfonilo, halogenmetilsulfinilo o halogenmetiltio;

 más particularmente trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio;

15 (3) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde

R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halógeno, C_1 - C_6 -halogenalquilo o CN; y

R_3 significa halógeno- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1 - C_6 -alquiltio;

(4) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde

R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halógenalquilo C_1 - C_6 o CN; y

R_1 significa halógeno- C_1 - C_2 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfinito o halógeno- C_1 - C_2 -alquiltio;

(5) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde

R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halogenmetilo o CN; y

R_2 significa halogenmetoxi, halogenmetilsulfonilo, halogenmetilsulfinito o halogenmetiltio;

(6) La preparación de un enantiómero puro de un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan trifluorometilo o CN; y

R_2 significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinito o trifluorometiltio.

La modalidades más preferidas dentro del alcance de la invención es la preparación de un enantiómero puro de N-(1-cloro-2-(5-cloro-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4- trifluorometilsulfanilo benzamida.

La síntesis de racematos de compuestos de amidoacetonitrilo análogos a uno de la fórmula I es bien conocida y ha sido descrita en publicaciones anteriores, por ejemplo en EP 0 953 565 A2. De forma interesante, ha sido encontrado que después de la separación de los racematos dentro de dos enantiómeros puros por métodos estándares, por ejemplo por resolución química usando ácido activo ópticamente o base o por cromatografía en adsorbentes quirales, por

ejemplo cromatografía líquida de alta presión en acetilcelulosa, uno de ellos ha probado ser biológicamente mucho menos activo (el distómero), mientras que el otro enantiómero es altamente bioactivo (el eutómero).

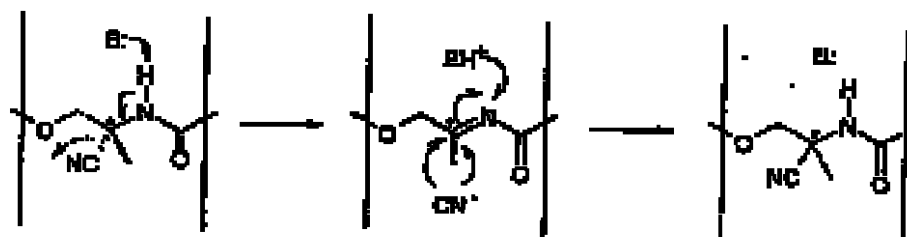
5

Es evidente que para una producción a gran escala de parasiticidas es deseable evitar la formación de cualquier distómero durante la síntesis del compuesto, porque estos distómeros no solo resultan en una pérdida de material de inicio, sino también "diluye" la bioactividad del eutómero con el resultado de tener que aplicar una cantidad mayor de parasiticidas para alcanzar la misma meta, algunas veces acompañada con los efectos laterales no deseados que no ocurrirían con el eutómero puro. Sin embargo, las síntesis estereoselectivas son generalmente muy costosas y, por lo tanto, no económicas. Por lo tanto, como una alternativa, el eutómero es separado usualmente del distómero y el último eliminado simplemente, por este medio evitando su dilución u otros efectos laterales. Todavía, esta alternativa no es evidentemente económica tampoco. Sería por lo tanto altamente deseable transformar el distómero en eutómero, aplicando preferiblemente medios no costosos.

La presente invención proporciona una solución a este requerimiento en que está dirigido para la transformación del distómero en eutómero por medios simples y no costosos y el aislamiento posterior del último.

25

Para lograr esta meta, es necesario romper uno de los cuatro enlaces en el centro de carbono quiral y reformarlo del lado opuesto. Si el átomo de carbono quiral es unido por un heteroátomo tal como halógeno, oxígeno, nitrógeno o sulfuro, usualmente es un enlace de heteroátomo de carbono que es interrumpido y reformado. Por lo tanto, una persona experta esperará que en el presente caso éste sea el enlace entre el centro quiral estrellado en la fórmula I y el átomo de nitrógeno que está interrumpido y reformado. Para facilitar este mecanismo de interrupción en el enlace de nitrógeno-carbono, una persona experta agregaría un ácido de Broensted o Lewis como catalizador, el cual es conocido por debilitar el enlace de nitrógeno-carbono. Todavía, podría ser mostrado que las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula I son totalmente inertes a los ácidos con respecto a una transformación o a una racemización. En contraste a esta observación, de modo sorprendente, la transformación del distómero de la fórmula I en un racemato de dos formas enantioméricas procede muy rápidamente en la presencia de una base y/o calentamiento en solventes polares. Esto puede explicarse por la acidez incrementada del átomo de hidrógeno en el nitrógeno del grupo amida debido al efecto inductivo y fuertemente mesomérico de la función de carbonilo unida y al efecto moderado inductivo del grupo ciano en el sustituyente quiral unido. Por lo tanto, el mecanismo de Racemización es asumido para proceder como sigue:



La presente invención es por lo tanto dirigida a un método nuevo de preparación de un solo enantiómero desde un racemato de compuestos de la fórmula I caracterizado en que

1) el racemato es separado en dos enantiómeros puros por métodos estándares y el eutómero es recogido,

2) el distómero es re-racemizado usando catálisis básica y/o calentamiento en un solvente polar, y

3) el racemato resultante es sometido nuevamente al procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

Por lo tanto, la invención es dirigida a la transformación de una forma diastomérica de un compuesto de la fórmula I en el eutómero por - un ciclo repetitivo de re-racemización-separación.

La separación de los enantiómeros es preferiblemente realizada en un solvente o una mezcla del mismo. La mención puede hacerse, como ejemplos de tales solventes o diluyentes, 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, diiodoetano, tricloroetano o tetracloroetano;

47

alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc. butanol; éteres tales como éter dietilo, éter dipropilo, éter diisopropilo, éter dibutilo, terc.-butilmetiléter, etilenglicolmonometil éter, etilenglicolmonoetil éter, etilenglicoldimetil éter, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforo-amida; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido. Los solventes preferidos son alcoholes, en particular metanol, etanol y mezclas del mismo.

La separación de enantiómeros de los compuestos de la fórmula I es llevada a cabo ventajosamente por la cromatografía en adsorbentes quirales usando un sistema de Lecho Móvil Simulado (CMS). La técnica de CMS implica un contacto contracorriente entre la fase móvil que lleva a los enantiómeros a ser separados y la fase estacionaria quiral. Una unidad CMS está constituida de un número de columnas cromatográficas en un arreglo de flujo circular, separado por puertos donde las corrientes de entrada y salida pueden alimentarse o recolectarse. El movimiento sólido contracorriente es simulado alternando periódicamente los puntos de alimentación y retiro de la unidad en la misma dirección que el flujo móvil. Cuatro corrientes externas están presentes:

a) mezcla de alimentación racémica,

b) el desorbente, es decir, eluyente o mezcla de eluyentes que constituyen la fase móvil,

c) corriente del extracto enriquecido en el enantiómero A y

d) corriente refinada enriquecida en el enantiómero B.

5 Las corrientes dividen la unidad de columnas en cuatro secciones:

1) sección 1 entre la entrada del desorbente y el puerto de extracción,

10 2) sección 2 entre el puerto de extracción y la entrada de alimentación,

3) sección 3 entre la entrada de alimentación y la salida de refinado, y

4) sección 4 entre la salida de refinado y la entrada del desorbente.

15 Cada una de estas secciones juega un papel específico en el proceso. La separación es realizada en la sección 2 y 3, donde el enantiómero menos retenido B debe desorberse y ser trasladado por la fase móvil hacia la salida de refinado, mientras que el enantiómero A es retenido por la fase estacionaria y transportado
20 hacia el puerto de extracción a través del movimiento sólido simulado. En la sección 1, la fase estacionaria es regenerada por la alimentación de desorbente fresco, transportando enantiómero A hacia el puerto de extracción. Finalmente, en la sección 4, la fase móvil es regenerada por la adsorción del enantiómero B no recolectado en la entrada de refinado. De esta forma, ambas, la fase
25

inmóvil y estacionaria puedan reciclarse a la sección 4 y 1, respectivamente.

En la presente invención, la fase estacionaria consiste de un polisacárido y la fase móvil es un alcohol, preferiblemente metanol o etanol, más preferiblemente una mezcla de metanol y alcohol, en particular una mezcla 1:1 de metanol y alcohol.

La invención especialmente se refiere al ciclo de separación-re-racemización descrito en el ejemplo.

La re-racemización del diastómero es llevada a cabo preferiblemente en un solvente o una mezcla del mismo. Puede hacerse mención, como ejemplos de estos solventes o diluyentes, hidrocarburos aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, metileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, piridina, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, trichlorometano, tetrachlorometano, dicloroetano, trichloroetano o tetrachloroetano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc. butanol; éteres, tales como éter dietilo, éter dpropilo, éter diisopropilo, éter dibutilo, terc.butil metil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol dimetil éter, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo o terc.-butil acetato; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutil cetona; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-diethylformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o

hexametilfosforo-amida; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Los solventes preferidos son éteres, en particular tetrahidrofurano o dioxano, más preferiblemente dioxano.

5 Las bases apropiadas para facilitar la reacción de re-racemización son por ejemplo metales alcali o hidróxidos de metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, cianuros, dialquilamidas o alquilsililamidas, alquilaminas, alquillendiaminas, opcionalmente N-alquilados, opcionalmente no
10 saturados, cicloalquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Los que pueden mencionarse a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, cianuro, terc.-butanolato potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio,
15 potasio bis(trimetil-silil)-amida, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N, N-dimetilamina, N,N-dietylamilina, piridina, 4-(N, N-dimetilamina)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benziltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
20 (DBU). Las bases particularmente preferidas son cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc.-butanolato de potasio. El más preferido es cianuro de sodio.

La reacción ventajosamente toma lugar en un intervalo de
25 temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 150°C.

preferiblemente desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C.

En una modalidad preferida, un enantiómero de la fórmula I es re-racemizado en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente a aproximadamente 101°C, y un éter, preferiblemente 1,4-dioxano, preferiblemente en presencia de cianuro de sodio.

Ejemplos de Preparación

a) Separación de Enantiómeros de N-(1-cloro-2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluormetilsulfanilo benzamida

Una solución de alimentación de 4.146 kgs del compuesto del título en 62.22 lt de una mezcla de 1:1 etanol/metanol es preparada y agitada bajo nitrógeno hasta que la disolución completa es alcanzada. Esta solución es entonces filtrada a través de un filtro en línea en un recipiente de vidrio el cual está conectado con un sistema de Lecho Móvil Simulado (CMS) (unidad de Laboratorio Novasep Licosep) y llenado con una mezcla de 1:1 etanol/metanol a un volumen total de 120 lt. La solución de alimentación es entonces inyectada continuamente en el sistema CMS, el cual está equipado con ocho columnas idénticas de 10.0 cm. de longitud, 4.8 cm. de diámetro interno y que contiene 110g de un polisacárido Chiralpak como una fase estacionaria cada una en una configuración 2-2-2-2, y los enantiómeros son separados usando una mezcla de 1:1 etanol/metanol como la fase móvil. El eutómero objetivo es extraído

de la corriente. La pureza quiral del autómero de benzamida ((-)-(S)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo es 99.65% con un punto de fusión de 126-7°C y un ángulo de giro óptico de -37.8° a una concentración de 20.9 mmol/lit en cloruro de metileno.

La forma diastomérica es re-racemizado de acuerdo al procedimiento descrito a continuación.

b) Racemización de (+)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida

En 3.4 lt. de 1,4-dioxano, una mezcla de 500g de (+)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluoro-metil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida y 43.48g de cianuro de sodio son agitados de 7 a 9 h a una temperatura interna de 101°C. Entonces aproximadamente de 60 a 70% del solvente es destilado a 45°C y una presión de 140 mbar y el residuo aceitoso es diluido con 3lt de acetato de isopropilo, seguido por una solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio. Después de agitar la emulsión resultante a 40°C por 15 minutos, la capa orgánica es separada, lavada con una solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio y concentrada por destilación de aproximadamente 15% de su volumen. Después de la adición de 3lt de metilciclo-hexano la mezcla homogénea se deja enfriar a 20°C durante 4-5 h y entonces enfriada a 0°C durante 2 h. La suspensión precipitada es entonces filtrada y el residuo filtrado lavado con metilciclohexano y finalmente secado para suministrar la

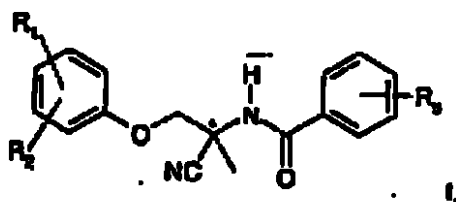
forma racémica del compuesto del título.

El racemato así obtenido es entonces sometido una vez más vez al procedimiento de separación descrito arriba.

Este ciclo de separación-re-racemización es generalmente aplicable a todos los compuestos de fórmula I.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de amidoacetonitrilo de fórmula



en donde

- 10 R_1 , R_2 , y R_3 , independientemente uno del otro, significan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_3 -alquilo, alcoxi C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_2 -alcoxi, alquenilo C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_6 -alquenilo, alquinilo C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_6 -alquinilo, alqueniloxi C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_3 -alqueniloxi, alquiltio C_1-C_6 ,
 15 halógeno- C_1-C_6 -alquiltio, alquilsulfoniloxi- C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfoniloxi, alquilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfinilo, alquilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilo, alqueniltio C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alqueniltio, alquenilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquenilsulfinilo, alquenilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquenilsulfonilo,
 20 alquilsulfonilo, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)amino, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , insustituido o sustituido una a cinco veces con fenilo,
 25 insustituido o sustituido con fenoxi de una a cinco veces.

SS
45

insustituido o sustituido con fenilacetilenilo de una a cinco veces,
insustituido o sustituido con piridiloxi de una a cuatro veces,
insustituido o sustituido con piridilo de una a cuatro veces o
insustituido o sustituido con naftilo de una a siete veces, los
5 sustituyentes en cada caso son seleccionados del grupo que consiste
de halógeno, nitró, ciano, alquilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilo,
alcoxi C_1-C_6 y halógeno- C_1-C_6 -alcoxi,

caracterizado porque:

1) el racemato es separado en dos enantiómeros puros por
10 métodos estándares y el eutómero es recolectado,

2) el distómero es re-racemizado usando catálisis básica y/o
calentamiento en un solvente polar, y

3) el racemato resultante es sometido una vez más al
procedimiento de separación de la etapa 1) en un ciclo repetitivo.

15 2. Método de preparación de un solo enantiómero a partir
del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la
reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro,
significan halógeno, halogenalquilo C_1-C_6 o CN.

20 3. Método de preparación de un solo enantiómero a partir
del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la
reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro,
significan halogenalquilo C_1-C_6 o CN.

25 4. Método de preparación de un solo enantiómero a partir
del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la
reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro,

significan halogenmetilo o CN.

5. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan trifluorometilo o CN.

6. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 significa halógeno- C_1 - C_6 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_6 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1 - C_6 -alquiltio.

7. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 significa halógeno- C_1 - C_2 -alcoxi, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1 - C_2 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1 - C_2 -alquiltio.

8. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 significa halogenmetoxi, halogenmetilsulfonilo, halogenmetilsulfinilo o halogenmetiltio.

9. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_3 significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

10. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la

reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan halógeno, halogenoalquilo C_1-C_6 o CN; y R_3 significa halógeno- alcoxí C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1-C_6 -alquiltio.

11. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 independientemente uno de otro, significan halogenoalquilo C_1-C_4 o CN; y R_3 significa halógeno- C_1-C_2 -alcoxí, halógeno- C_1-C_2 -alquilsulfonilo, halógeno- C_1-C_2 -alquilsulfinilo o halógeno- C_1-C_2 -alquiltio.

12. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 independientemente uno de otro, significan halogenmetilo o CN; y R_3 significa halogenmetoxi, halogenmetilsulfonilo, halogenmetilsulfinilo o halogenmetiltio.

13. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan trifluorometilo o CN; y R_3 significa trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometiltio.

14. Un método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida de conformidad con la reivindicación 1.

15. Método de preparación de un solo enantiómero a partir

del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación de los enantiómeros es llevado a cabo por cromatografía en un adsorbente quiral.

3 16. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con un alcohol como la fase móvil.

iv 17. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil.

15 18. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en un éter.

20 19. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en tetrahidrofurano o dioxano.

23 20. Método de preparación de un solo enantiómero a partir

del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo en dioxano.

3 21. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la
10 reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo en presencia de cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc.-butanolato de potasio.

 22. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la
15 reacción de re-racemización del diastómero es llevado a cabo en presencia de cianuro de sodio.

 23. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la
20 reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo a un intervalo de temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente a 120°C.

 24. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la

reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo a aproximadamente 101°C.

25. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación de los enantiómeros es llevado a cabo por la cromatografía en un adsorbente quiral y la reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo en un éter y en la presencia de cianuro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o terc.-butanolato de potasio en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C.

26. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionario con un alcohol como la fase móvil y la reacción de re-racemización del diastómero es llevada a cabo en tetrahidrofurano o dioxano en presencia de cianuro de sodio a aproximadamente 101°C.

27. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con una mezcla de metanol y alcohol

como la fase móvil y la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en dioxano y en presencia de cianuro de sodio a aproximadamente 101°C.

28. Método de preparación de un solo enantiómero a partir del racemato de N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la separación cromatográfica es llevada a cabo en un polisacárido quiral como la fase estacionaria con una mezcla de metanol y alcohol como la fase móvil y la reacción de re-racemización del distómero es llevada a cabo en dioxano y en presencia del cianuro de sodio a aproximadamente 101°C.

29. Método de preparación de (-)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida a partir del racemato de conformidad con la reivindicación 28.

30. Forma enantiomérica pura de un compuesto de la fórmula I obtenido por el método de preparación de conformidad con la reivindicación 1.

31. (-)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida obtenida por el método de preparación de conformidad con la reivindicación 1.

32. Uso de una forma enantiomérica pura de un compuesto de la fórmula I obtenido por el método de preparación de conformidad con la reivindicación 1 en el control de endo y

ectoparásitos en y en animales de sangre caliente así como en plantas.

33. Uso de (-)-(R)-N-(1-ciano-2-trifluorometil-fenoxi)-1-metil-
etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida obtenida por el método de
preparación de conformidad con la reivindicación 1, en el control de
5 endo y ectoparásitos en y en animales de sangre caliente así como
en plantas.

34. Uso de (-)-(R)-N-(1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilo-
fenoxi)-1-metil-etil)-4-trifluorometilsulfanilo benzamida obtenida por el
método de preparación de conformidad con la reivindicación 1 para
10 preparar una composición farmacéutica contra parásitos en animales
de sangre caliente así como en plantas.

RESUMEN

La invención es dirigida en un nuevo proceso para la preparación de enantiómeros puros a partir del racemato de compuestos amidoacetónitrilo de la fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , y R_3 , independientemente uno del otro, significan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_3 , halógeno- C_1-C_3 -alquilo, alcoxi C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_3 -alcoxi, alquenilo C_2-C_5 , halógeno- C_2-C_5 -alquenilo, alquinilo C_2-C_5 , halógeno- C_2-C_5 -alquinilo, alqueniloxi C_2-C_6 , halógeno- C_2-C_5 -alqueniloxi, alquiltio C_1-C_3 , halógeno- C_1-C_3 -alquiltio, alquilsulfoniloxi- C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfoniloxi, alquilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfinilo, alquilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilo, alqueniltio C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alqueniltio, alquenilsulfinilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquenilsulfinilo, alquenilsulfonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquenilsulfonilo, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)amino, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6)aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo C_1-C_6 , halógeno- C_1-C_6 -alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , insustituido o sustituido una a cinco veces con fenilo, insustituido o sustituido con fenoxi de una a cinco veces, insustituido o sustituido con fenilacetilenilo de una a cinco veces, insustituido o sustituido con piridiloxi de una a cuatro veces, insustituido o sustituido con piridilo de una a cuatro veces o insustituido o sustituido con nafilo de una a siete veces, los sustituyentes en cada caso son seleccionados del grupo que consiste

de halógeno, nitró, ciano, alquilo C_1-C_8 , halógeno- C_1-C_8 -alquilo, alcoxil C_1-C_8 y halógeno- C_1-C_8 -alcoxil, los cuales son útiles en el control de endo y ectoparásitos en y en animales de sangre caliente, especialmente productividad ganadera y animales domésticos, así como en plantas.



No. 07-046279- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 15:35:33 Dep: 2020 NUECHACIONES
Tm: 11 PATENTCIVL Evt: 376 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folio: 54

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

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 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 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 []

- ♦ Indicación de que se 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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 66

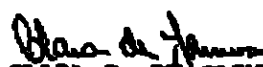
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	07 46279
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/011884
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2007
	Trámite	11
	Evento	178
	Actuación	416
	Oficio No.	3333
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, ; 13 JUL. 2007


CLARA C. DE JAIMÉS
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (K)

adpall