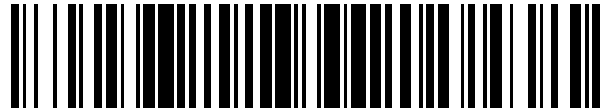


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 942**

51 Int. Cl.:

A01N 43/82 (2006.01)

A01P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11175750 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2412239**

54 Título: **Agente para el control de ectoparásitos animales**

30 Prioridad:

30.07.2010 JP 2010171785

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2014

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

IKARI, KAORI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 460 942 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente para el control de ectoparásitos animales

5 La presente invención se refiere a agentes para el control de ectoparásitos animales adecuados en métodos para controlar ectoparásitos animales.

Hasta la fecha, se han descubierto diversos compuestos para controlar parásitos que viven sobre la superficie corporal o el pelo de animales o en su proximidad, y se han desarrollado métodos para controlar los parásitos que comprenden aplicar agentes que contienen dichos compuestos en la superficie corporal de los animales o administrar oralmente los agentes a los animales (véase, por ejemplo, la literatura de patente 1). Sin embargo, los compuestos convencionales no siempre son suficientemente eficaces y, por lo tanto, sigue habiendo demanda de agentes que comprendan compuestos que tengan excelentes efectos de control sobre los ectoparásitos animales.

15 El documento WO 2010/032437 desvela hidrazidas plaguicidas que contienen un resto de isoxazolina.

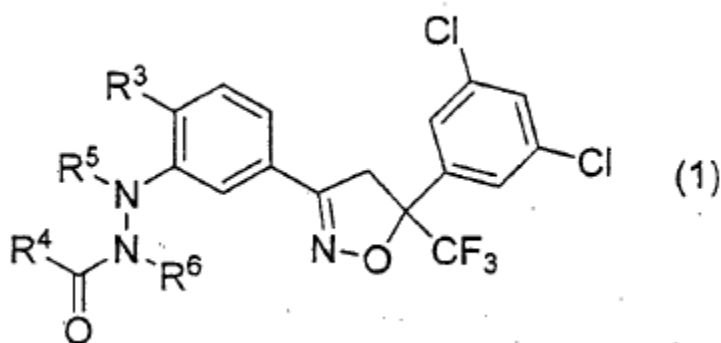
Literatura de patente 1: JP-A-2003-313104.

20 El objeto de la presente invención es proporcionar un agente para el control de ectoparásitos animales que tenga un excelente efecto de control.

Los inventores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para lograr el objeto anterior y, finalmente, han descubierto que un agente que contiene un compuesto de hidrazida representado por la siguiente fórmula (1) como principio activo muestra excelentes efectos de control sobre ectoparásitos animales, logrando de este modo la presente invención.

En concreto, la presente invención incluye lo siguiente:

un compuesto de hidrazida representado por la fórmula (1):



30 donde R³ representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un átomo de hidrógeno;

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno; y R⁴ representa un grupo haloalquilo C₁-C₆ (denominado en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida");

35 para su uso en el control de un ectoparásito animal, comprendiendo dicho uso aplicar el compuesto de hidrazida en un animal, pudiendo, por tanto, estar comprendido el compuesto de hidrazida en un agente de control de ectoparásitos animales como principio activo (denominado en lo sucesivo en el presente documento "el agente de control de la presente invención").

40 En las reivindicaciones anexas, se exponen realizaciones preferidas adicionales de la invención.

El agente de control de la presente invención tiene excelentes efectos de control de ectoparásitos animales.

45 Los ejemplos del "grupo haloalquilo C₁-C₆" usado en el presente documento incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorofluorometilo, un grupo bromofluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y un grupo 1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil)etilo.

50 Los ejemplos del presente compuesto de hidrazida incluyen los siguientes compuestos de hidrazida:

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de hidrógeno;

- R⁶ es un átomo de hidrógeno;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo etilo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
- 5 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
- 10 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de bromo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de hidrógeno, R⁵ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo metilo, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es un grupo metilo;
- 15 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo etilo, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, R⁵ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
- 20 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro, R⁵ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de bromo, R⁵ es un átomo de hidrógeno y R⁶ es un grupo metilo;
- 25 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de hidrógeno, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo metilo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;
- 30 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo etilo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;
- 35 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de bromo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;
- 40 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₁-C₆;
- 45 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₁-C₆ lineal;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₂-C₄ lineal;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;
- 50 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₂-C₄ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;
- 55 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ donde el átomo de carbono terminal está sustituido con tres átomos de flúor;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con tres átomos de flúor;
- 60 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo haloalquilo C₂-C₄ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con tres átomos de flúor;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo o un grupo 6,6,6-trifluorohexilo;
- 65 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo o un grupo 4,4,4-trifluorobutilo;
 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo;
- compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo 3,3,3-trifluoropropilo;
- compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro y R⁴ es un grupo 4,4,4-trifluorobutilo;
- compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de cloro, R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₁-C₆ y R⁵ es un átomo de hidrógeno;

grupo metilo y R⁶ es un grupo metilo;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, R⁴ es un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

5 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, R⁴ es un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, R⁵ es un grupo metilo y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal;

10 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₁-C₆;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₁-C₆ lineal;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo fluoroalquilo C₂-C₄ lineal;

15 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;

20 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo haloalquilo C₂-C₆ lineal donde el átomo de carbono terminal está sustituido con átomo/s de flúor;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ sustituido con tres átomos de flúor;

25 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y R⁴ es un grupo haloalquilo C₁-C₆ lineal sustituido con tres átomos de flúor;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y R⁴ es un grupo haloalquilo C₂-C₆ lineal sustituido con tres átomos de flúor;

30 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R⁴ es un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo o un grupo 6,6,6-trifluorohexilo;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, R⁴ es un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo o un grupo 6,6,6-trifluorohexilo, y R⁵ es un átomo de hidrógeno;

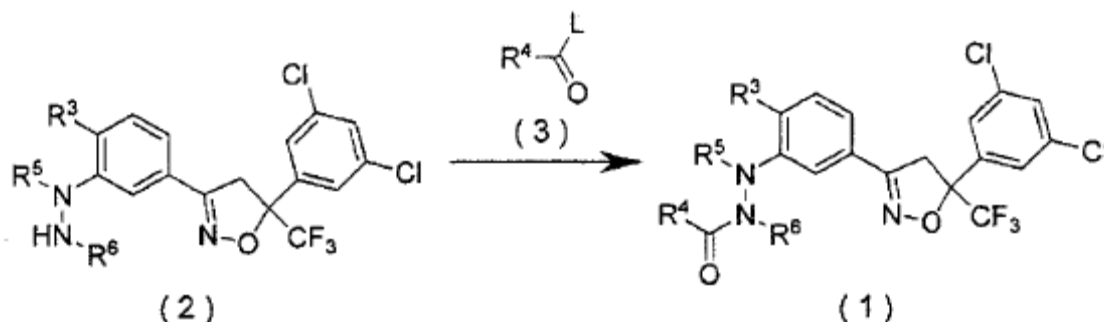
35 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, R⁴ es un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo o un grupo 6,6,6-trifluorohexilo, y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

En lo sucesivo en el presente documento, se explicarán los métodos para la producción del presente compuesto de hidrazida.

45 El presente compuesto de hidrazida se puede producir, por ejemplo, por medio de los siguientes Métodos de Producción 1 a 3.

Método de producción 1:

50 El presente compuesto de hidrazida se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3):

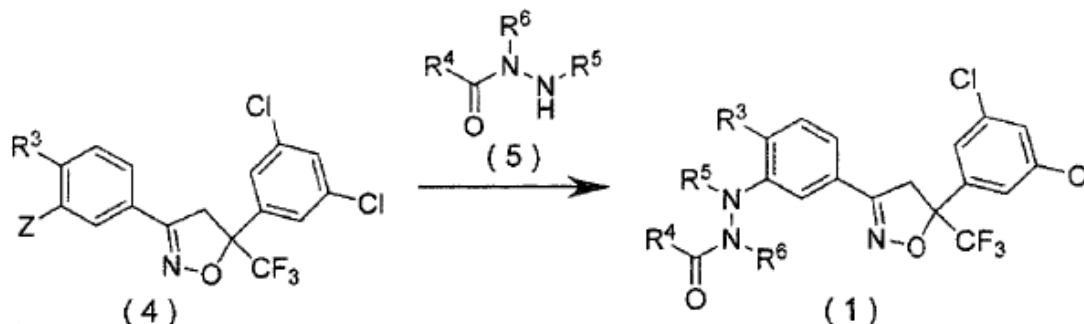


donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, y L representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en

la reacción incluyen éteres tales como tetrahydrofurano, dietiléter, metiléter de *terc*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. Cuando L es un átomo de cloro, la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *terc*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. Cuando L es un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación que se va a usar en la reacción incluyen dicitlohexilcarbodiimida y clorhidrato 1-(3dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. En la reacción, la cantidad del compuesto (3) que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2), y la cantidad de la base o del agente de condensación que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2). La temperatura de reacción se encuentra, por lo general, en el intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción se encuentra, por lo general, en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

20 Método de producción 2:

El presente compuesto de hidrazida se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5):



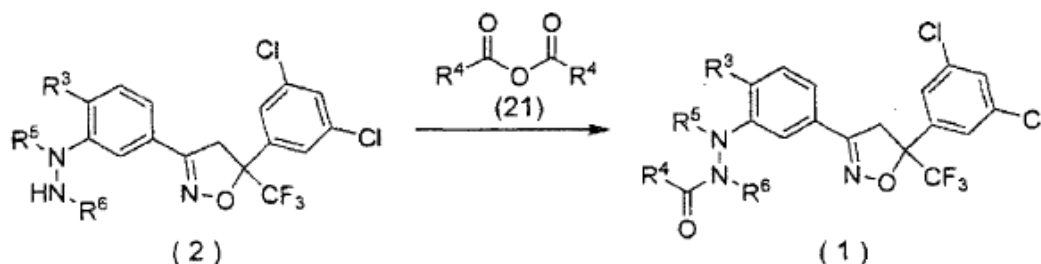
donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, y Z representa un grupo de eliminación tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo *p*-toluenosulfoniloxi y un grupo trifluorometanosulfoniloxi. Por lo general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahydrofurano, dietiléter, metiléter de *terc*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *terc*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. En la reacción, la cantidad del compuesto (5) que se va a usar es, por lo general, de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (4), y la cantidad de la base que se va a usar es, por lo general, de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (4). La temperatura de reacción se encuentra, por lo general, en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción se encuentra, por lo general, en el intervalo de 0,1 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Además, la reacción se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento con un catalizador de metal de transición común según lo descrito en las referencias.

45

Método de producción 3:

El presente compuesto de hidrazida se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (21):

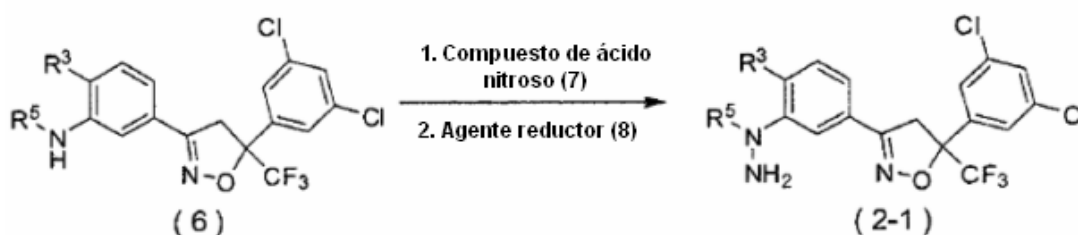


5 donde R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, en general, en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen agua; éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-
 10 dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-
 dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales
 15 alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina e imidazol. En la reacción anterior, la cantidad del compuesto (21) que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles
 con respecto a 1 mol del compuesto (2), y si es apropiado, se puede usar como disolvente. Si se necesita la base anterior, la cantidad de base es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2). La temperatura de reacción se encuentra, por lo general, en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción se encuentra, por lo general, en el intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción
 20 se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los métodos para la producción de los productos intermedios que se van a usar para la producción del presente compuesto de hidrazida:

Método de producción de referencia 1:

El compuesto (2) donde R^6 es un átomo de hidrógeno, es decir, el compuesto (2-1), se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto de ácido nitroso (7) y, seguidamente, haciendo reaccionar la mezcla
 30 de reacción con el agente reductor (8).



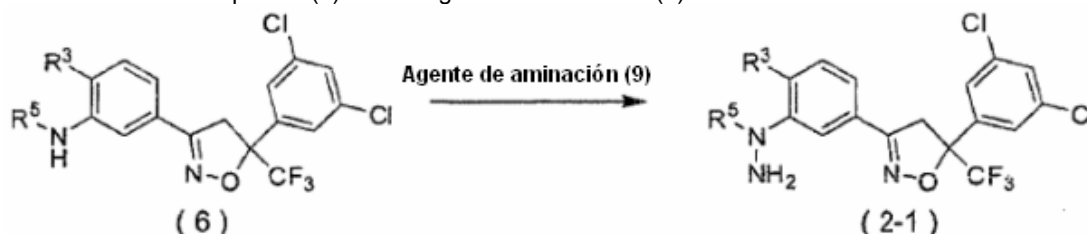
donde R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen agua; éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-
 35 dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. Los ejemplos del compuesto de ácido nitroso (7) que se va a usar en la reacción incluyen sales de ácido nitroso tales como nitrito de sodio, y ésteres de ácido nitroso tales como nitrito de etilo. Los ejemplos del agente reductor (8) que se va a usar en la reacción incluyen sales de ácido sulfuroso tales como sulfito de sodio; metales
 40 como el cinc; y cloruro de estaño (II). En la reacción anterior, la cantidad del compuesto de ácido nitroso (7) que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (6), y la cantidad del agente reductor (8) es, por lo general, de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6). La temperatura de reacción en la reacción del compuesto (6) con el compuesto de ácido nitroso (7), por lo general, se encuentra en un intervalo de -20 a 30 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. La mezcla de
 45 reacción obtenida mediante la reacción del compuesto (6) con el compuesto de ácido nitroso (7) se puede emplear directamente en la reacción con el agente reductor (8). La temperatura de la reacción, generalmente, se encuentra

en un intervalo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el tiempo de reacción es generalmente de hasta 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (2-1). El compuesto (2-1) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

5

Método de producción de referencia 2:

El compuesto (2) donde R^6 es un átomo de hidrógeno, es decir, el compuesto (2-1), también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (6) con un agente de aminación (9).



10

donde R^3 y R^5 son como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen agua; éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. Los ejemplos del agente de aminación (9) que se van a usar en la reacción incluyen cloraminas tales como cloramina; *O*-acil-hidroxilaminas tales como *O*-mesitoil-hidroxilamina; *O*-sulfonil-hidroxilaminas; y ácido hidroxilamin-*O*-sulfónico. En la reacción, el agente de aminación (9) se puede generar en el sistema de reacción. Por ejemplo, cuando se usa cloramina como agente de aminación (9), se pueden mezclar hipoclorito de sodio y amoníaco entre sí como productos de partida en el sistema de reacción para generar cloramina. En la reacción, la cantidad del agente de aminación (9) que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (6), y la cantidad de la base que se va a usar es, por lo general, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (6). La temperatura de la reacción, generalmente, se encuentra en un intervalo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el tiempo de reacción, generalmente, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (2-1). El compuesto (2-1) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

15

20

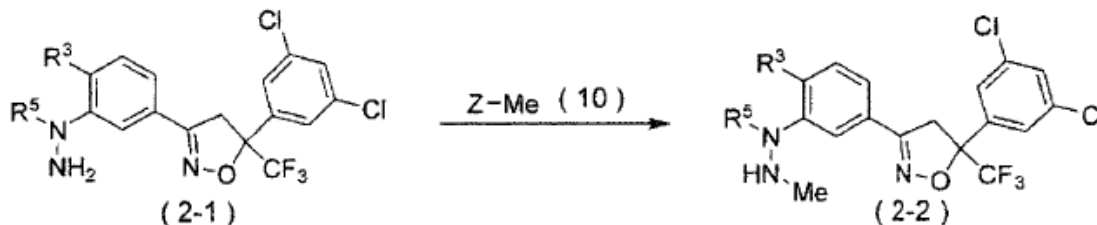
25

30

Método de producción de referencia 3:

35

El compuesto (2) donde R^6 es un grupo metilo, es decir, el compuesto (2-2), se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2-1) con el compuesto (10).



40

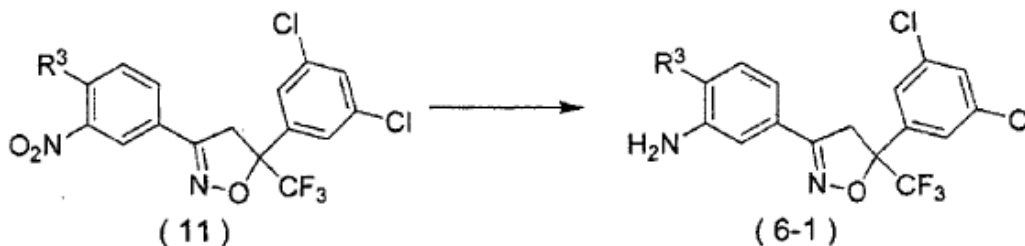
donde R^3 , R^5 y Z son como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y mezclas de los mismos. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. En la reacción, el agente de aminación (9) se puede generar en el sistema de reacción. En la reacción, la cantidad del compuesto (10) que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2-1), y la cantidad de la base que

45

se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (2-1). La temperatura de reacción, generalmente, se encuentra en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción, generalmente, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (2-2). El compuesto (2-2) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, por cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 4:

- 10 El compuesto (6) donde R^5 es un átomo de hidrógeno, es decir, el compuesto (6-1), se puede producir reduciendo el compuesto (11) de acuerdo con uno cualquiera de los siguientes métodos (i) a (iii):



donde R^3 es como se ha definido anteriormente.

- 15 (i) La reacción con un gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición:

La reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como etanol y metanol; agua; ácido acético; ácido clorhídrico; y mezclas de estos. Los ejemplos del catalizador de metal de transición que se va a usar en la reacción incluyen níquel de Raney, paladio-carbono y dióxido de platino y similares. En la reacción, la cantidad del catalizador de metal de transición que se va a usar es, generalmente, de 0,01 a 0,5 moles con respecto a 1 mol del compuesto (11). La cantidad del gas de hidrógeno que se va a usar es, generalmente, de 1 a 100 moles con relación a 1 mol del compuesto (11). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,1 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede filtrar, y si es necesario, elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto (6-1) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

- 30 (ii) La reacción con una hidrazina en presencia de una base:

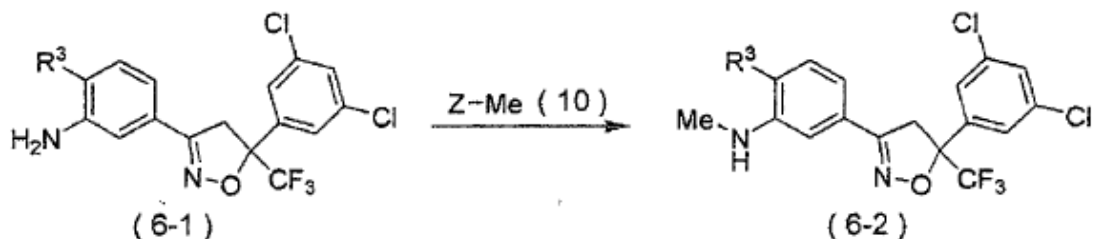
La reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como dietilenglicol y trietilenglicol; agua; y sus mezclas. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio. Los ejemplos de la hidrazina que se va a usar en la reacción incluyen hidrato de hidrazina. En la reacción, la cantidad de la base que se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (11), y la cantidad de la hidrazina que se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (11). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto (6-1) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

- (iii) La reacción con un metal en presencia de un ácido:

- 45 La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen alcoholes tales como etanol; agua; y sus mezclas. Los ejemplos del metal que se va a usar en la reacción incluyen hierro, estaño y cloruro de estaño (II). Los ejemplos del ácido que se va a usar en la reacción incluyen ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. En la reacción, la cantidad de metal que se va a usar es, generalmente, de 2 a 20 moles con respecto a 1 mol del compuesto (11), y la cantidad del ácido que se va a usar es, generalmente, de 0,1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (11). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede filtrar, y si es necesario, elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto (6-1) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 5:

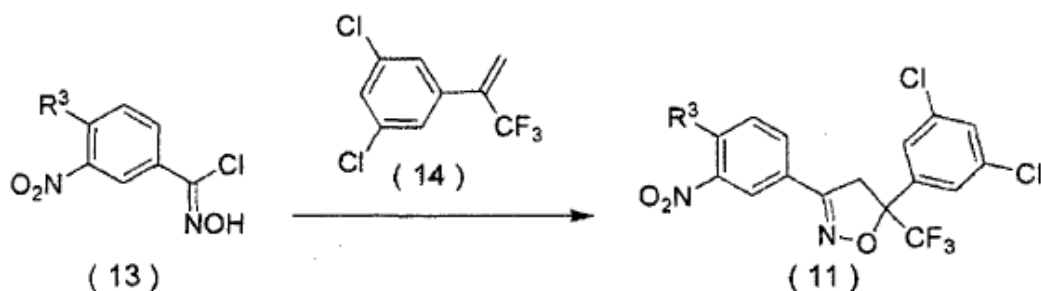
El compuesto (6) donde R^5 es un grupo metilo, es decir, el compuesto (6-2), se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (6-1) con el compuesto (10).



5 donde R^3 y Z son como se han definido anteriormente. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. En la reacción, la cantidad del compuesto (10) que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (6-1), y la cantidad de la base que se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (6-1). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 100 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (6-2). El compuesto (6-2) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 6:

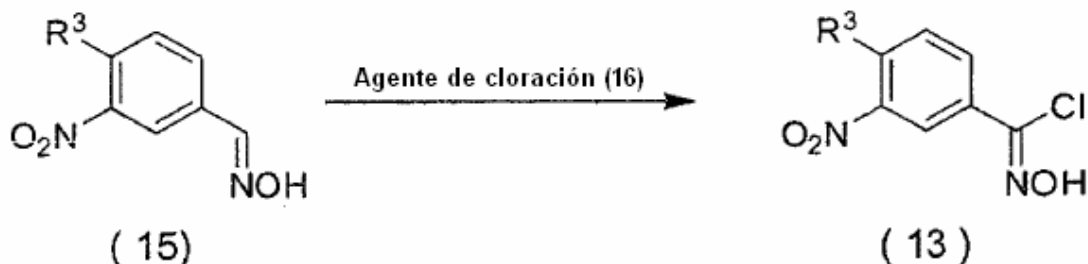
25 El compuesto (11) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (13) con una base y, seguidamente, hacer reaccionar la mezcla de reacción con el compuesto (14).



30 donde R^3 es como se ha definido anteriormente. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *tert*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; y sus mezclas. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. En la reacción, la cantidad del compuesto (14) que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (13), y la cantidad de la base que se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (13). La temperatura de la reacción del compuesto (13) con una base, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. La mezcla de reacción obtenida mediante la reacción del compuesto (13) con la base se puede emplear directamente en la reacción con el compuesto (14). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (11). El compuesto (11) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 7:

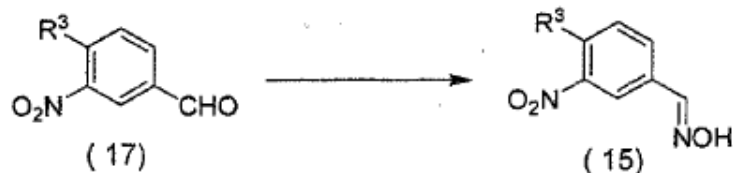
El compuesto (13) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (15) con un agente de cloración (16).



- 5 donde R^3 es como se ha definido anteriormente. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahydrofurano, dietiléter, metiléter de *terc*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; hidrocarburos tales como tolueno; ésteres tales como acetato de etilo; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; y sus mezclas. Los ejemplos del agente de cloración (16) que se va a usar en la reacción incluyen un gas de cloro y *N*-clorosuccinimida. En la reacción anterior, la cantidad del agente de cloración (16) que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (15). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (13). El compuesto (13) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 8:

- 20 El compuesto (15) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (17) con hidroxilamina.

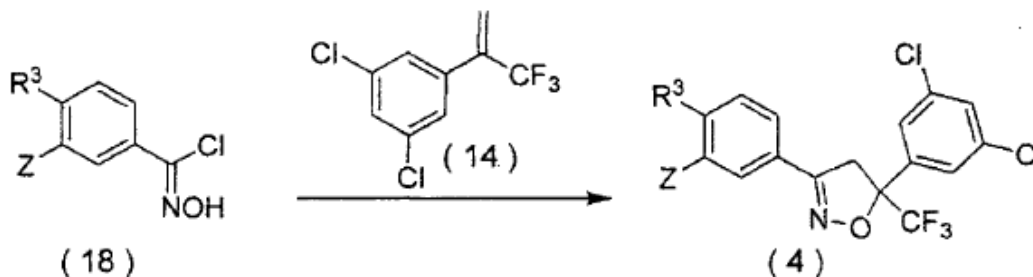


- 25 donde R^3 es como se ha definido anteriormente. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahydrofurano, dietiléter, metiléter de *terc*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; ésteres tales como acetato de etilo; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; y sus mezclas. Los ejemplos de la hidroxilamina que se va a usar en la reacción incluyen sales de hidroxilamina con un ácido mineral tales como clorhidrato de hidroxilamina y sulfato de hidroxilamina, que son capaces de producir hidroxilamina en el sistema de reacción. En este caso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina; carbonatos tales como carbonato de sodio; e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio. En la reacción anterior, la cantidad de la hidroxilamina que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (17). Cuando se usa la sal de hidroxilamina con un ácido mineral, la cantidad de la base es generalmente de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol de la sal de hidroxilamina con un ácido mineral. En la reacción anterior, la temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (15). El compuesto (15) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

40

Método de producción de referencia 9:

El compuesto (4) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (18) con una base y, seguidamente, haciendo reaccionar la mezcla de reacción con el compuesto (14).



5 donde R³ y Z son como se han definido anteriormente. La reacción, generalmente, se lleva a cabo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter, metiléter de *terc*-butilo, dimetiléter de etilenglicol y 1,4-dioxano; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos tales como tolueno; ésteres tales como acetato de etilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; y sus mezclas. Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; carbonatos tales como carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *terc*-butóxido de potasio; y aminas orgánicas tales como trietilamina y piridina. En la reacción anterior, la cantidad del compuesto (14) que se va a usar, generalmente, es de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (18), y la cantidad de la base que se va a usar es, generalmente, de 1 a 10 moles con respecto a 1 mol del compuesto (18). En la reacción del compuesto (18) con una base, la temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0,5 a 24 horas. La mezcla de reacción obtenida mediante la reacción del compuesto (18) con una base se puede usar directamente en la reacción con el compuesto (14). La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en un intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción es, generalmente, de 0,5 a 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede elaborar, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico, el secado y la concentración, para aislar el compuesto (4). El compuesto (4) aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

25 Los ejemplos de los ectoparásitos animales que se van a controlar mediante el presente compuesto de hidrazida o el agente de control de la presente invención incluyen los siguientes:

30 Pulgas (*Aphaniptera*): *Pulex* sp., tales como la pulga de seres humanos (*Pulex irritans*); *Ctenocephalides* sp., tales como la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*); *Xenopsylla* sp., tales como la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); *Tunga* sp., tales como la pulga chigoe (*Tunga penetrans*); *Echidnophaga* sp., tales como la pulga de la gallina (*Echidnophaga gallinacea*); *Nosopsyllus* sp., tales como la pulga del ratón europeo (*Nosopsyllus fasciatus*); y similares.

35 Piojos (*Anoplura*): *Pediculus* sp., tales como el piojo de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*); *Pthirus* sp., tales como las ladillas (*Pthirus pubis*); *Haematopinus* sp., tales como el piojo del ganado vacuno (*Haematopinus eurysternus*) y el piojo de los cerdos (*Haematopinus suis*); *Damalinia* sp., tales como el piojo de las ovejas (*Damalinia ovis*) y *Damalinia bovis*; *Linognathus* sp., tales como el piojo de nariz larga del ganado vacuno (*Linognathus vituli*) y el piojo de las pezuñas de las ovejas (*Linognathus ovillus*); *Solenopotes* sp., tales como el piojo azul de cabeza corta (*Solenopotes capillatus*); y similares.

40 Malófagos: *Menopon* sp., tales como el piojo del raquis de la pluma (*Menopon gallinae*); *Trimenopon* sp.; *Trinoton* sp.; *Trichodectes* sp., tales como el piojo mordedor del perro (*Trichodectes canis*); *Felicola* sp., tales como el piojo del gato (*Felicola subrostratus*); *Bovicola* sp., tales como el piojo mordedor del ganado vacuno (*Bovicola bovis*); *Menacanthus* sp., tales como el piojo mordedor del cuerpo de la gallina (*Menacanthus stramineus*); *Werneckiella* sp.; y *Lepikentron* sp.; y similares.

45 Hemípteros: *Cimix* sp., tales como la chinche de las camas (*Cimex lectularius*) y la chinche de las camas tropical (*Cimex hemipterus*); *Reduvius* sp., tales como *Reduvius senilis*; *Arilus* sp., tales como *Arilus critatus*; *Rhodnius* sp., tales como *Rhodnius prolixus*; *Triatoma* sp., tales como la chinche triatomina (*Triatoma rubrofasciata*); *Panstrongylus* sp.; y similares.

50 Garrapatas (*Acarina*): *Amblyomma* sp., tales como la garrapata estrella solitaria (*Amblyomma americanum*) y *Amblyomma maculatum*; *Boophilus* sp., tales como la garrapata del ganado vacuno (*Boophilus microplus*) y *Boophilus annulatus*; *Dermacentor* sp., tales como la garrapata Americana del perro (*Dermacentor variabilis*), *Dermacentor taiwanicus* y *Dermacentor andersoni*; *Haemaphysalis* sp., tales como la garrapata del matorral (*Haemaphysalis longicornis*), *Haemaphysalis flava* y *Haemaphysalis campanulata*; *Ixodes* sp., tales como *Ixodes ovatus*, la garrapata de la taiga (*Ixodes persulcatus*), la garrapata de patas negras (*Ixodes scapularis*), la garrapata de patas negras occidental (*Ixodes pacificus*) e *Ixodes holocyclus*; *Rhipicephalus* sp., tales como la garrapata café del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y *Rhipicephalus appendiculatus*; *Argas* sp., tales como la

garrapata de las aves de corral (*Argas persicus*); *Ornithodoros* sp., tales como *Ornithodoros hermsi* y *Ornithodoros turicata*; ácaros psoróptidos tales como el arador de la sarna ovina (*Psoroptes ovis*) y el arador de la sarna equina (*Psoroptes equi*); *Knemidocoptes* sp., tales como *Knemidocoptes mutans*; *Notoedres* sp., tales como el ácaro de la dermatitis contagiosa del gato (*Notoedres cati*) y el ácaro de la sarna auricular de la rata (*Notoedres muris*); *Sarcoptes* sp., tales como el ácaro de la sarna (*Sarcoptes scabiei*); *Otodectes* sp., tales como el ácaro de la sarna de la oreja (*Otodectes cynotis*); *Listrophorus* tales como el ácaro del pelaje del conejo (*Listrophorus gibbus*); *Chorioptes* sp.; *Hypodectes* sp.; *Pterolichus* sp.; *Cytodites* sp.; *Laminosioptes* sp.; *Dermanyssus* sp., tales como el ácaro rojo de la gallina (*Dermanyssus gallinae*); *Ornithonyssus* sp., tales como el ácaro de las aves de corral septentrionales (*Ornithonyssus sylviarum*) y el ácaro tropical de los ratones (*Ornithonyssus bacoti*); *Varroa* sp., tales como el ácaro de las abejas (*Varroa Jacobsoni*); *Cheyletiella* sp., tales como el ácaro del pelaje del perro (*Cheyletiella yasguri*) y el ácaro del pelaje del gato (*Cheyletiella blakei*); *Ornithocheyletia* sp.; *Demodex* sp., tales como el ácaro de la sarna folicular del perro (*Demodex canis*) y el ácaro de la sarna folicular del gato (*Demodex cati*); *Myobia* sp.; *Psorergates* sp.; *Trombicula* sp., tales como los ácaros trombicúlidos (*Trombicula akamushi*), *Trombicula paluda* y *Trombicula scutellaris*.

Entre estos ectoparásitos animales, se ilustran concretamente las pulgas, los piojos y las garrapatas.

Los animales diana en los que se aplica el presente compuesto de hidrazida o el agente de control de la presente invención, por lo general, son aquellos que son hospedadores de los anteriores ectoparásitos animales e incluyen, por ejemplo, animales homeotérmicos y animales heterotérmicos que se crían como ganado o animales de compañía. Los ejemplos de los animales homeotérmicos incluyen mamíferos tales como la vaca, el búfalo de agua, la oveja, la cabra, el cerdo, el camello, el ciervo, el gamo, el reno, el caballo, el burro, el perro, el gato, el conejo, el hurón, el ratón, la rata, el hámster, la ardilla y el mono; animales de pieles tales como el visón, la chinchilla y el mapache; y aves tales como la gallina, el ganso, el pavo, el pato, la paloma, el loro y la codorniz. Los ejemplos de los animales heterotérmicos incluyen reptiles tales como la tortuga terrestre, la tortuga marina, *Trachemys scripta*, la tortuga de Reeve, el lagarto, la iguana, el camaleón, el gecko, la serpiente pitón, las culebras y la serpiente cobra; y peces tales como peces de agua dulce y peces de agua salada, por ejemplo, la trucha, la carpa y la anguila. Se prefieren los animales homeotérmicos, y se prefieren más los mamíferos tales como el perro, el gato, la vaca, el caballo, el cerdo, la oveja y la cabra.

En el agente de control de la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede usar solo, pero, por lo general, se formula con vehículos inertes tales como vehículos sólidos y vehículos líquidos, y opcionalmente otros aditivos de formulación tales como tensioactivos y similares. El agente de control de la presente invención es habitualmente una formulación obtenida mezclando los vehículos inertes tales como vehículos sólidos y vehículos líquidos, y opcionalmente añadiendo a los mismos tensioactivos u otros aditivos de formulación. Los ejemplos de la formulación incluyen formulaciones líquidas tales como concentrados emulsionables, formulaciones oleosas, formulaciones líquidas oleosas, formulaciones líquidas acuosas, soluciones, champúes y formulaciones en suspensión; polvos finos; gránulos; formulaciones en pasta; cremas; pomadas; formulaciones microencapsuladas; formulaciones formadoras de espuma; formulaciones en aerosol; formulaciones en gas dióxido de carbono; comprimidos; comprimidos masticables; formulaciones en bolo; formulaciones en cápsulas; premezclas para piensos; jarabes; formulaciones en láminas, formulaciones de tipo película; formulaciones de resina; formulaciones inyectables; formulaciones en implantes; y formulaciones en supositorios. La formulación adecuada se selecciona cuando se emplea la presente invención. El agente de control de la presente invención contiene, generalmente, el presente compuesto de hidrazida en una cantidad del 0,001 al 99,9 % en peso de la composición completa.

Los ejemplos de los vehículos sólidos que se van a usar en la formulación incluyen minerales naturales o sintéticos tales como arcilla, caolín, talco, bentonita, sericita, cuarzo, azufre, carbón activado, carbonato de calcio, tierra de diatomeas, piedra pómez, calcita, sepiolita, mica blanca, sílice, alúmina, vermiculita, y perlita; gránulos pequeños tales como serrín, mazorca de maíz, cáscara de coco y tallo de tabaco; gelatina; vaselina; metilcelulosa; lanolina; manteca de cerdo; parafina líquida; y similares.

Los ejemplos de los vehículos líquidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol y hexanol; alcoholes polihídricos tales como etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerina y polietilenglicol; éteres tales como dietiléter, dimetiléter de etilenglicol, monometiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, monometiléter de propilenglicol, tetrahidrofurano y dioxano; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y carbonato de propileno; ésteres de ácidos grasos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo y miristato de isopropilo; cetonas tales como acetona, metilacetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; hidrocarburos aromáticos o alifáticos tales como xileno, tolueno, alquilnaftaleno, fenilxilitano, queroseno, gasóleo, hexano, ciclohexano y parafina líquida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; amidas de ácido tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; *N*-metil-2-pirrolidona, γ -butirolactona; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino y aceite de palma; aceites esenciales de plantas tales como aceite de naranja, aceite de hisopo y aceite de limón; aceites de silicona tales como aceite de dimetilsilicona, aceite de dimetilsilicona de alto peso molecular, aceite de silicona cíclico, aceite de silicona modificado con poliéter, aceite de silicona modificado con amino y aceite de metilfenilsilicona; agua y similares.

Los ejemplos de los tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfotéricos, tensioactivos aniónicos y tensioactivos catiónicos, concretamente, los siguientes:

Tensioactivos no iónicos: ésteres de ácidos grasos y sorbitán tales como estearato de sorbitán, y oleato de sorbitán; ésteres de ácidos grasos y glicerina tales como estearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, estearato de poliglicerilo, isostearato de poliglicerilo y oleato de poliglicerilo; polioxietilentalquiléteres tales como polioxietilentalquiléter, polioxietilentalquiléter, polioxietilentalquiléter, polioxietilentalquiléter y polioxietilentalquiléter; ésteres de ácidos grasos y polioxietilentalquiléter tales como ésteres de ácidos grasos de aceite de coco y polioxietilentalquiléter, oleato de polioxietilentalquiléter y estearato de polioxietilentalquiléter; ésteres de ácidos grasos y polioxietilentalquiléter tales como tetraoleato de polioxietilentalquiléter; aceite de ricino curado con polioxietilentalquiléter, alquilfenolpoliglicol éter; y similares.

Tensioactivos anfóteros: betaínas tales como laurilbetaína y estearilbetaína; derivados de imidazolina tales como *N*-lauril-*p*-iminodipropionato de sodio; lecitinas; y similares.

Tensioactivos aniónicos: alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de trietanolamina; sulfatos de polioxietilentalquiléter tales como sulfato de laurilpolioxietilentalquiléter de sodio y sulfato de polioxietilentalquiléter y trietanolamina; alquilbencenosulfonatos tales como dodecylbencenosulfonato de sodio; fosfatos de polioxietilentalquiléter tales como dipolioxietilentalquiléterfosfato de sodio y dipolioxietilentalquiléterfosfato de sodio.

Tensioactivos catiónicos: sales de alquilamonio tales como cloruro de cetiltrimetilamonio y cloruro de disteardimetilamonio.

Otros aditivos de formulación incluyen, por ejemplo, agentes dispersantes, antioxidantes, agentes colorantes, estabilizantes de luz, adhesivos, y similares.

Los ejemplos de los agentes dispersantes incluyen lignosulfonato y metilcelulosa.

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen BHT y BHA.

Los ejemplos de los agentes colorantes incluyen colorantes alimentarios de alquitrán tales como Rojo N° 2 (Amaranto), Rojo N° 3 (Eritrosina), Amarillo N° 4 (Tartrazina), Verde N° 3 (Verde Rápido FCF) y Azul N° 1 (Azul Brillante FCF); óxido de hierro, óxido de titanio, azul prusiano, colorantes de alizarina, colorantes azoicos y colorantes de ftalocianina.

Los ejemplos de los estabilizantes de luz incluyen compuestos de benzofenona, compuestos benzoato y compuestos de benzotriazol.

Los ejemplos de los adhesivos incluyen bentonita, ácido silícico coloidal, derivados de celulosa, derivados de almidón, poliácridatos, polímeros naturales, sales de ácido alginico y gelatina.

Los ejemplos de los aglutinantes en los comprimidos y los comprimidos masticables incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa; derivados de proteínas tales como zeína y gelatina; polímeros sintéticos tales como poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona; almidón y celulosas. Además, los comprimidos y los comprimidos masticables pueden contener cargas tales como almidón, celulosa microcristalina, azúcar y lactosa; lubricantes tales como estearato de magnesio y talco; disgregantes tales como almidón, celulosa y carbonatos.

Los comprimidos se pueden producir, por ejemplo, mezclando el presente compuesto de hidrazida, aglutinantes, y similares, y comprimiendo la mezcla resultante hasta un tamaño adecuado. Los comprimidos se pueden recubrir, si se desea. Los ejemplos del agente de recubrimiento que se va a usar para recubrir los comprimidos incluyen los que contienen celulosa con ácido acético-ácido ftálico, ftalato de dietilo, etanol y diclorometano; los que contienen hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, agua y dióxido de titanio; agentes de recubrimiento de película entérica tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato; y otros materiales filmógenos tales como agentes colorantes alimentarios, y disolventes acuosos o no acuosos que contienen hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes de recubrimiento filmógenos pueden contener plastificantes o agentes colorantes.

Los ejemplos de los propulsores para la formulación espumante, la formulación en aerosol o la formulación de gas dióxido de carbono incluyen gases de propano, gas butano, gases de Freón, gases de petróleo licuado, dimetiléter y gases dióxido de carbono.

Los ejemplos de las bases para la formulación de resina incluyen polímeros de cloruro de vinilo, copolímeros de etileno, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos y teraftalato de polietileno. Las bases contienen opcionalmente ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dimetilo y ftalato de dioctilo; y plastificantes tales como ésteres de ácido adípico y ácido esteárico. La formulación de resina se puede conformar, por ejemplo, en collares para animales, etiquetas auriculares para animales, y similares, amasando el presente compuesto de hidrazida en la base con una máquina de amasado común, y formando después la mezcla mediante moldeo por inyección, moldeo por extrusión, moldeo por prensa, o similares. Si es necesario, los productos moldeados se pueden procesar adicionalmente mediante conformado, corte o similares para obtener etiquetas auriculares para animales y similares.

Los ejemplos de cápsulas para la formulación en cápsula incluyen cápsulas de gelatina y cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa.

Los ejemplos de bases para los supositorios incluyen manteca de cacao, manteca de laurina, polietilenglicol, glicerogelatina, estearato de sodio, Witepsol, y sus mezclas.

5 El agente de control de la presente invención se puede usar en una mezcla o combinación con otros insecticidas conocidos comúnmente, agentes para eliminar ácaros parásitos animales, o agentes para eliminar endoparásitos. Además, el agente de control de la presente invención se puede usar también en una mezcla o combinación con repelentes.

10 El método para controlar ectoparásitos animales que incluye el uso del compuesto de hidrazida de acuerdo con la presente invención (denominado en lo sucesivo en el presente documento "método de control posibilitado por la presente invención") comprende la aplicación del presente compuesto de hidrazida a un animal. Se entenderá que el compuesto de hidrazida, por lo general, se ha de aplicar en una cantidad eficaz. De acuerdo con el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida puede actuar terapéuticamente, de manera inhibidora, profiláctica o protectora sobre ectoparásitos animales. Por medio del método de control posibilitado por la presente invención, los ectoparásitos animales se pueden suprimir sistémica o no sistémicamente. 15 El método de control de la presente invención se puede aplicar a ectoparásitos animales en todas o en cualquiera de las etapas del desarrollo.

20 En el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede administrar oral o parenteralmente a un animal hospedador. Los ejemplos del método de administración oral incluyen la administración del presente compuesto de hidrazida en forma de una formulación oral a un animal. Los ejemplos del método de administración parenteral incluyen la aplicación del presente compuesto de hidrazida en forma de una preparación externa para la piel, formulación inyectable, supositorio, formulación implantada o formulación de resina en una forma adecuada tal como un collar o una etiqueta auricular a un animal.

25 (1) Administración oral:

30 En el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede administrar oralmente a un animal en forma de, por ejemplo, formulaciones líquidas tales como un concentrado emulsionable, soluciones oleosas, formulación líquida oleosa, formulación líquida acuosa, solución, formulación en suspensión; gel; polvos finos; gránulos; formulación en pasta; comprimidos; comprimidos masticables; formulación en bolo; formulación en cápsula; premezcla para piensos; o jarabe.

35 (2) Administración parenteral:

(a) Aplicación externa en la piel:

40 En el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede aplicar externamente en la piel de un animal, por ejemplo, en forma de formulaciones líquidas tales como concentrado emulsionable, solución oleosa, formulación líquida oleosa, formulación líquida acuosa, solución, champú o formulación en suspensión; polvos finos; crema; pomada; formulación en aerosol o una formulación en lámina mediante aplicación por medio de unción puntual, mediante aplicación por medio de unción continua, inmersión, pulverización, recubrimiento, baño, lavado, frotado, dispersión, o similares. Los métodos de aplicación preferidos son aplicación por medio de unción puntual y aplicación por medio de unción continua. La aplicación por medio de unción puntual, generalmente, significa la aplicación por goteo o recubrimiento de una formulación líquida sobre de piel desde la cabeza a la cola de un animal hospedador. La aplicación por medio de unción continua generalmente significa la aplicación mediante el vertido de una formulación líquida a lo largo de la línea dorsal de un animal hospedador. En este caso, el presente compuesto de hidrazida se puede formular en una formulación líquida mediante el uso de los vehículos líquidos anteriores.

(b) Aplicación por inyección:

50 En el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida en forma de formulación inyectable se puede aplicar a un animal por inyección intraruminal, inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea.

(c) Otras aplicaciones:

55 En el método de control posibilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede aplicar a un animal en forma de supositorio, formulación implantada o formulación de resina en una forma adecuada tal como un collar o una etiqueta auricular.

60 La cantidad del presente compuesto de hidrazida que se va a aplicar a un animal puede variar dependiendo del tipo de animal diana o del ectoparásito animal que se vaya a controlar, pero es, por lo general, de 1 a 5.000 mg/kg de peso corporal vivo del animal. Cuando el presente compuesto de hidrazida se administra oralmente o se aplica mediante inyección, la cantidad es preferentemente de 1 a 100 mg/kg. Cuando el presente compuesto de hidrazida se aplica externamente a la piel, la cantidad es preferentemente de 1 a 100 mg/kg. En la administración oral, la cantidad es más preferentemente de 1 a 50 mg/kg, y lo más preferentemente de 5 a 50 mg/kg. Cuando el presente compuesto de hidrazida se aplica externamente en la piel, la cantidad es preferentemente de 1 a 1.000 mg/kg, más preferentemente, de 1 mg/kg a 100 mg/kg, y lo más preferentemente de 5 a 50 mg/kg. 65

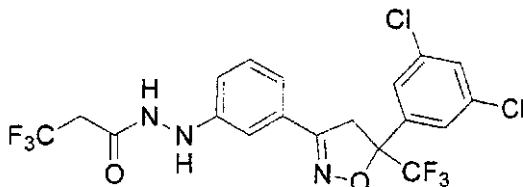
Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará en detalle con referencia a los ejemplos de producción de los presentes compuestos de hidrazida, los ejemplos de producción de referencia de los productos intermedios de la producción de los presentes compuestos de hidrazida, los ejemplos de formulación de los agentes de control de la presente invención y el ejemplo de ensayo. En la presente memoria descriptiva, Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo y Ph representa grupo fenilo.

En primer lugar, a continuación, se describirán los ejemplos de producción de los presentes compuestos de hidrazida:

Ejemplo de producción 1:

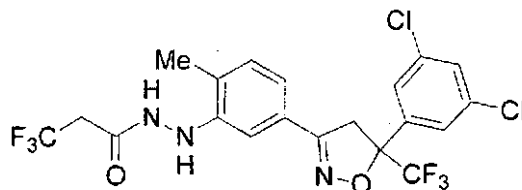
Se disolvieron la 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenilhidrazina (1,04 g) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 3 y trietilamina (269 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (391 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-(3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil)-3,3,3-trifluoropropionohidrazida (639 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (1)"). El presente compuesto de hidrazida (1):



Punto de fusión: 75 °C.

Ejemplo de producción 2:

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilfenilhidrazina (220 mg) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 14 y piridina (43 mg) en acetato de etilo (2 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (80 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-(5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilfenil)-3,3,3-trifluoropropionohidrazida (162 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (2)"). El presente compuesto de hidrazida (2):

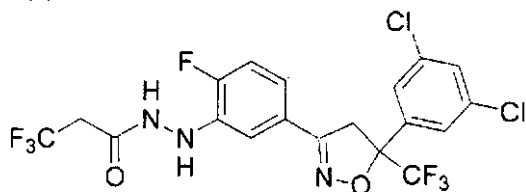


RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,01-7,96 (1H, m a), 7,48-7,42 (3H, m), 7,15-7,04 (3H, m), 6,11-6,00 (1H, m), 4,04-4,00 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,25-3,19 (2H, m), 2,26 (3H, s).

Ejemplo de producción 3:

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluorofenilhidrazina (412 mg) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 18 y trietilamina (102 mg) en tetrahidrofurano (6 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (148 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-(5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluorofenil)-3,3,3-trifluoropropionohidrazida (167 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (3)").

El presente compuesto de hidrazida (3):



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,89-7,55 (1H, m), 7,46-7,42 (3H, m), 7,28 (1H, dd, $J = 7,9; 1,8$ Hz), 7,18-7,00 (2H, m), 6,39-6,29 (1H, m), 4,03-3,98 (1H, m), 3,65-3,60 (1H, m), 3,21 (2H, c, $J = 10,3$ Hz).

5

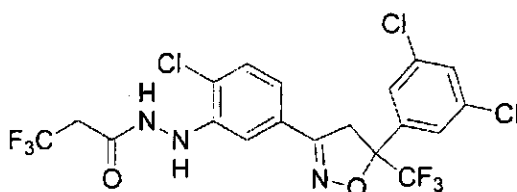
Ejemplo de producción 4:

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina (510 mg) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 21 y trietilamina (123 mg) en tetrahidrofurano (6 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (179 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]-3,3,3-trifluoropropiono-hidrazida (175 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (4)").

10

15

El presente compuesto de hidrazida (4):



Punto de fusión: 89 °C.

20

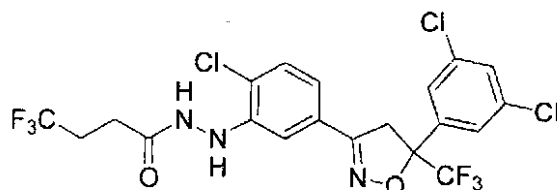
Ejemplo de producción 5:

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina (200 mg) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 21 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 4,4,4-trifluorobutirilo (90 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]-4,4,4-trifluorobutiro-hidrazida (201 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (5)").

25

30

El presente compuesto de hidrazida (5):



Punto de fusión: 82 °C.

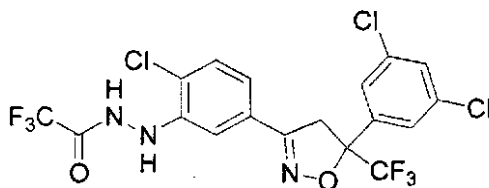
Ejemplo de producción 6

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina (260 mg) en bruto obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 21 y trietilamina (60 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (150 mg) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]-2,2,2-trifluoroaceto-hidrazida (175 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (6)").

35

40

El presente compuesto de hidrazida (6):



Punto de fusión: 64 °C.

5 Ejemplo de producción 7:

Se disolvieron la *N*-metil-*N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina (200 mg) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 28 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (81 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y, a continuación, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*'-metil-*N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3,3,3-trifluoropropiono-hidrazida (241 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (7)").

El presente compuesto de hidrazida (7):

15

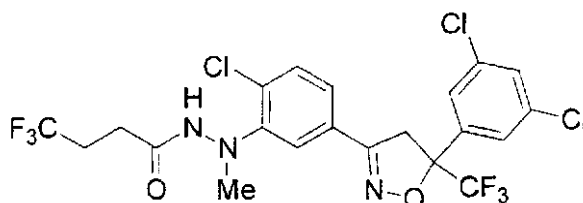
Punto de fusión: 81 °C.

Ejemplo de producción 8:

Se disolvieron la *N*-metil-*N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina (200 mg) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 28 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 4,4,4-trifluorobutirilo (88 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y, a continuación, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*'-metil-*N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-4,4,4-trifluorobutiro-hidrazida (258 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (8)").

25

El presente compuesto de hidrazida (8):



Punto de fusión: 77 °C

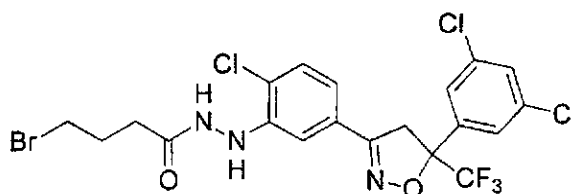
30

Ejemplo de producción 9:

Al *N*'-(4-bromobutil)-*N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazonato de *tert*-butilo (309 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 36, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-4-bromobutiro-hidrazida (573 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (9)").

40

El presente compuesto de hidrazida (9):



Punto de fusión: 59 °C.

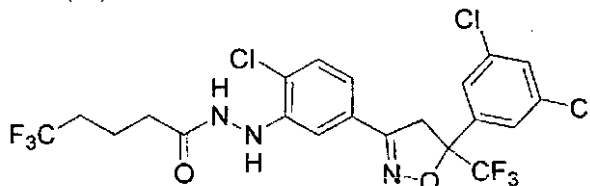
45

Ejemplo de producción 10

Al *N'*-(5,5,5-trifluoropentanoil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-fenil}carbazato de *terc*-butilo (350 mg) en bruto obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 37, se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-5,5,5-trifluoropentano-

hidrazida (269 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (10)").

El presente compuesto de hidrazida (10):



Punto de fusión: 163 °C.

15

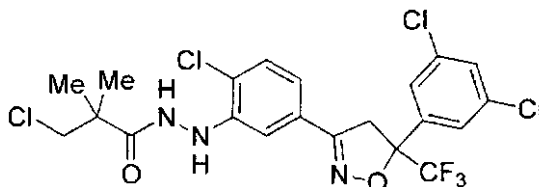
Ejemplo de producción 11:

Al *N'*-(3-cloropivaloil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (643 mg) en bruto obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 38, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N'*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-3-cloropivalo-

hidrazida (520 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (11)").

25

El presente compuesto de hidrazida (11):



RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,47 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2; 2,1 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,00 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,68 (2H, s), 3,63 (1H, d, J = 17,6 Hz), 1,42 (3H, s), 1,41 (3H, s).

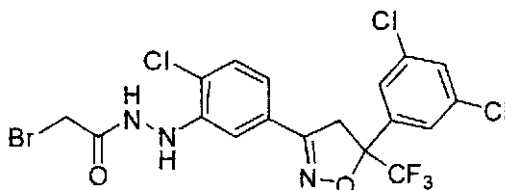
30

Ejemplo de producción 12:

Al *N'*-(2-bromoetil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (332 mg) en bruto obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 39, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N'*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-2-bromoacetohidrazida (520 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (12)").

40

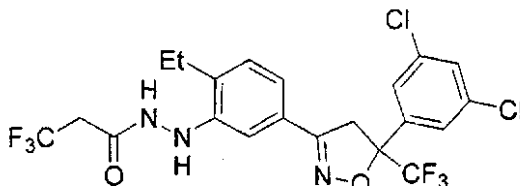
El presente compuesto de hidrazida (12):



Ejemplo de producción 13:

Se disolvieron la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilfenilhidrazina (1,31 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 31 y trietilamina (200 mg) en tetrahidrofurano (4 ml). A la mezcla, se añadió gota a gota cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo (290 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N'*-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilfenil}-3,3,3-propiono-hidrazida (426 mg; denominada en lo sucesivo en el presente documento "el presente compuesto de hidrazida (13)").

El presente compuesto de hidrazida (13):

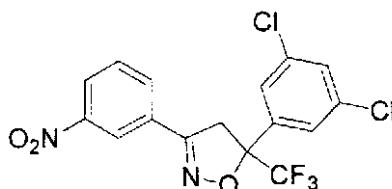


Punto de fusión: 138,7 °C.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los ejemplos de producción de referencia de los productos intermedios para la producción de los presentes compuestos de hidrazida:

Ejemplo de producción de referencia 1:

En *N,N*-dimetilformamida (15 ml), se disolvió 3-nitrobenzaldoxima (249 mg), y a esto, se añadió *N*-clorosuccinimida (201 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadieron 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (362 mg), seguido de trietilamina (152 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nitrobenzoceno (232 mg). 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nitrobenzoceno:



RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (1H, s a), 8,34-8,32 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67-7,65 (1H, m), 7,52 (2H, s), 7,45-7,45 (1H, m), 4,14 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,76 (1H, d, J = 17,3 Hz).

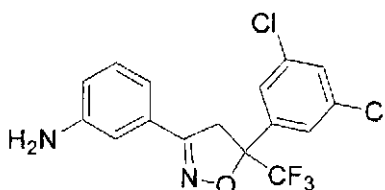
30

Ejemplo de producción de referencia 2:

A una solución acuosa de ácido acético al 2,5 % (1 ml), se añadió hierro en polvo (malla 10-20; 192 mg). A la mezcla, se añadió una suspensión del 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nitrobenzoceno (232 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 1 en etanol (1,5 ml) a 75 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se añadió más hierro en polvo (300 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con acetato de etilo. A continuación, se extrajo el filtrado con agua y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (198 mg). 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina:

35

40

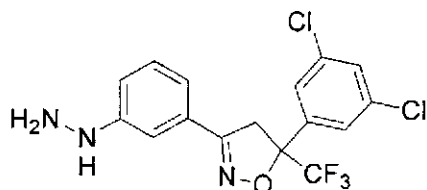


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, s a), 7,42 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,95-6,93 (1H, m), 6,77-6,75 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,77 (2H, s a), 3,66 (1H, d, J = 17,1 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 3:

5 En 1,4-dioxano (4 ml), se disolvió 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (1,0 g), y a esto, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (7 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se enfrió esta solución hasta 0 °C y, a esta, se añadió una solución de nitrito de sodio (184 mg) en agua (4 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta solución de reacción, se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (1,11 g) en un ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se neutralizó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 2 N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenilhidrazina (1,0 g) en bruto.

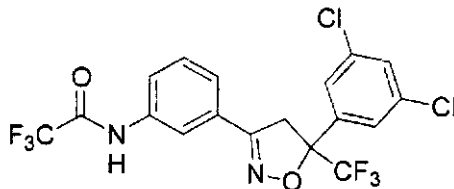
10 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenilhidrazina:



15 Ejemplo de producción de referencia 4:

En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron la 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (3,0 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 2 y trietilamina (971 mg) y, a esto, se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (1,85 g) a 0 °C. A continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos, y a esta, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,84 g).

25 *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida:

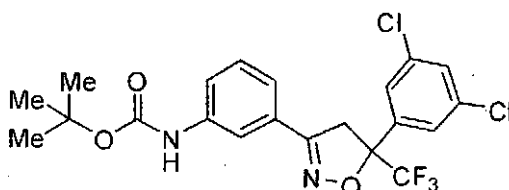


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,02 (1H, s a), 7,94 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,57-7,55 (1H, m), 7,49-7,43 (4H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz).

30 Ejemplo de producción de referencia 5:

En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron la *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,84 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 4 y dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,21 g). A la mezcla, se añadió 4-dimetilpiridina (195 mg) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y, a continuación, se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 2 N, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en metanol (20 ml). A la mezcla, se añadieron agua (10 ml) y carbonato de sodio (2,76 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose {3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo (3,5 g).

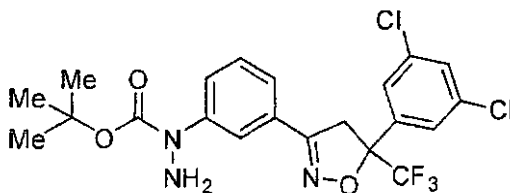
{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,81 (1H, s), 7,51 (2H, s), 7,42-7,39 (2H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 6,55 (1H, s a), 4,11 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 16,9 Hz), 1,53 (9H, s).

Ejemplo de producción de referencia 6:

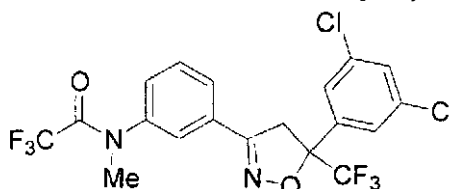
- 5 Se disolvió el {3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *terc*-butilo (3,50 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 5 en de metiléter de *terc*-butilo (22 ml) y, a esto, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio al 28 % (23 ml), amoniaco acuoso (7 ml), cloruro de amonio (2,56 g) y cloruro de trioctilmetilamonio (100 mg). A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5 % (53 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras agitar a la misma temperatura durante 12 horas, se separó la capa orgánica. A la capa acuosa, se añadió metiléter de *terc*-butilo y se volvió a extraer. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (1,52 g).
- 15 *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,87 (1H, s), 7,72-7,29 (6H, m), 4,42 (2H, s a), 4,09 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 1,53 (9H, s).

- 20 Ejemplo de producción de referencia 7:

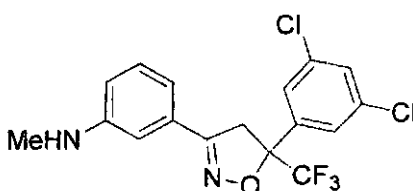
- Se disolvieron la amida de ácido *N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacético (3,71 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 4 y metilioduro (1,34 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y a esto, se añadió carbonato de sodio (1,31 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de ácido clorhídrico 2 N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio por orden. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,70 g).
- 25 *N*-metil-*N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida:



- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,69-7,35 (7H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,46-3,43 (3H, m).

Ejemplo de producción de referencia 8:

- 35 Se disolvió la *N*-metil-*N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,52 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 7 en metanol (15 ml), y a esta, se añadieron carbonato de sodio (2,00 g) y agua (5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió acetato de etilo a la mezcla, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico al 2 %, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,80 g).
- 40 *N*-metil-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina:

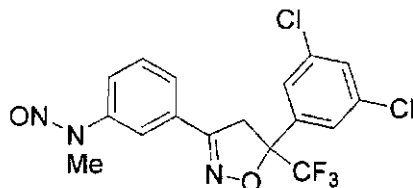


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,95 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,87 (1H, ddd, $J = 7,6; 1,5; 1,0$ Hz), 6,69 (1H, ddd, $J = 8,3; 2,4; 0,7$ Hz), 4,07 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,85 (1H, s), 3,67 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 2,86 (3H, s).

5 Ejemplo de producción de referencia 9:

Se disolvió la *N*-metil-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,6 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 8 en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto, se añadieron un ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y agua (3,0 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (581 mg) en agua (5 ml) a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y, a continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-nitroso-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,78 g).

15 *N*-metil-*N*-nitroso-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina:

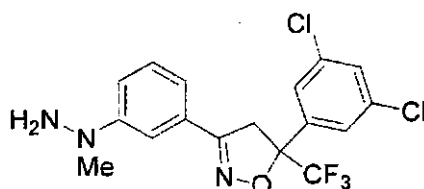


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,89-7,88 (1H, m), 7,67-7,64 (2H, m), 7,56-7,53 (3H, m), 7,43-7,43 (1H, m), 4,14 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,76 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,47 (3H, s).

20 Ejemplo de producción de referencia 10:

A una mezcla de *N*-metil-*N*-nitroso-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (1,00 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 9, etanol (2 ml), agua (2 ml) y ácido acético (2 ml), se añadió cinc (695 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se filtró esta mezcla. Al filtrado, se añadió bicarbonato de sodio anhidro y, a continuación, se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*-metil-*N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina (1,1 g) en bruto.

N-metil-*N*-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina:

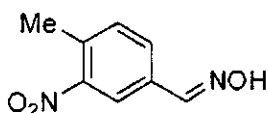


30

Ejemplo de producción de referencia 11:

A una mezcla de 4-metil-3-nitrobenzaldehído (3,00 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,64 g), etanol (30 ml) y agua (15 ml), se añadió acetato de sodio (2,24 g) a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-hidroxiiminometil-2-metilnitrobenzeno (2,77 g).

5-hidroxiiminometil-2-metilnitrobenzeno:

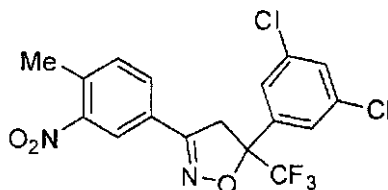


40

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,53 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 8,0; 1,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 2,52 (3H, s).

Ejemplo de producción de referencia 12:

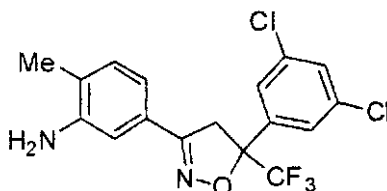
En *N,N*-dimetilformamida (30 ml), se disolvieron el 5-hidroxiiminometil-2-metilnitrobenzoceno (2,77 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 11 y *N*-clorosuccinimida (2,06 g), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y a esta, se añadió 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3- trifluoro-1-propeno (3,71 g), seguido de trietilamina (1,56 g) y, a continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2- metilnitrobenzoceno (4,99 g).
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnitrobenzoceno:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,16 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,1; 1,9$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,45-7,43 (2H, m), 4,11 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,66 (3H, s).

Ejemplo de producción de referencia 13:

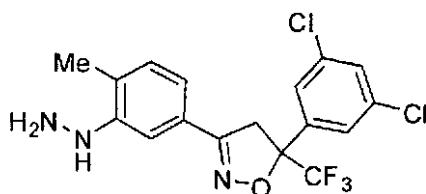
A una solución acuosa de ácido acético al 2,5 % (19 ml), se añadió hierro en polvo (malla 10-20; 1,89 g), seguido de una suspensión de 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnitrobenzoceno (4,62 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 12 en etanol (29 ml) a 75 °C y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla, se añadió además hierro en polvo (1,80 g) a la misma temperatura, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con acetato de etilo. A continuación, se extrajo el filtrado con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5- diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnilina (3,18 g).
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnilina:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 7,8; 1,7$ Hz), 4,04 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,71 (2H, s a), 3,65 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,19 (3H, s) .

Ejemplo de producción de referencia 14:

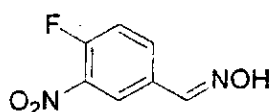
A la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnilina (420 mg) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 13, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se enfrió esta solución hasta 0 °C, y a ella, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (82 mg) en agua (0,5 ml) y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (451 mg) en un ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). A continuación, se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilfenilhidrazina (420 mg) en bruto.
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilfenilhidrazina:



Ejemplo de producción de referencia 15:

5 En una mezcla de etanol (20 ml) y agua (10 ml), se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (2 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,07 g) y acetato de sodio (1,45 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió la mezcla de reacción a agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, obteniéndose 2-fluoro-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno (1,95 g).

2-fluoro-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno:

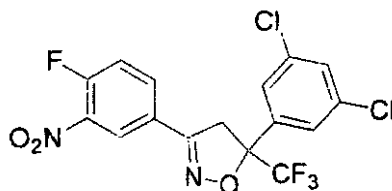


10 RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 11,63 (1H, s), 8,34 (1H, dd, $J = 7,2; 2,2$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,65-7,62 (1H, m).

Ejemplo de producción de referencia 16:

15 En dimetilformamida (20 ml), se disolvieron 2-fluoro-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno (1,95 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 15 y *N*-clorosuccinimida (1,42 g), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y a esta, se añadió 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (2,55 g), seguida de trietilamina (1,07 g) y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitrobenzoceno (1,40 g).

5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitrobenzoceno:

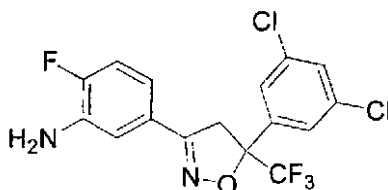


25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,26 (1H, dd, $J = 6,9; 2,3$ Hz), 8,08-8,05 (1H, m), 7,51 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 10,1; 8,7$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 17,9$ Hz).

Ejemplo de producción de referencia 17:

30 Se añadió hierro en polvo (1,85 g) a una mezcla de ácido acético (0,2 g) y agua (7 ml) a temperatura ambiente, y a esto, se añadió una suspensión de 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitrobenzoceno (1,40 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 16 en etanol (15 ml) a 75 °C. Tras agitar a 75 °C durante 20 minutos, se filtró la mezcla de reacción y, a continuación, se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitroanilina (806 mg).

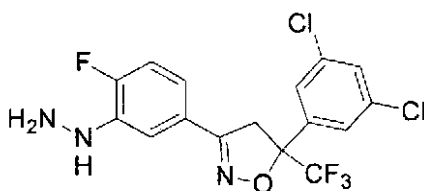
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitroanilina:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,50 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,5; 2,2$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 10,6; 8,5$ Hz), 6,90-6,87 (1H, m), 4,03 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 3,85 (2H, s a), 3,64 (1H, d, $J = 17,0$ Hz).

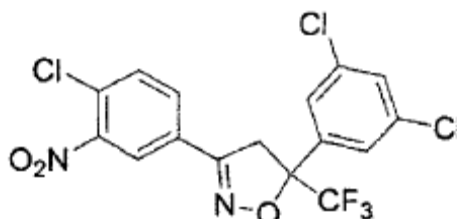
Ejemplo de producción de referencia 18:

- 5 En 1,4-dioxano (2 ml), se disolvió la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluoronitroanilina (500 mg) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 17, y a esto, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se enfrió esta solución hasta 0 °C, y a esta, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (96 mg) en agua (5 ml) y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta reacción, se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (528 mg) en un ácido clorhídrico concentrado (1 ml). Seguidamente, se neutralizó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 2 N, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluorofenilhidrazina (412 mg) en bruto.
- 15 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-fluorofenilhidrazina:



Ejemplo de producción de referencia 19:

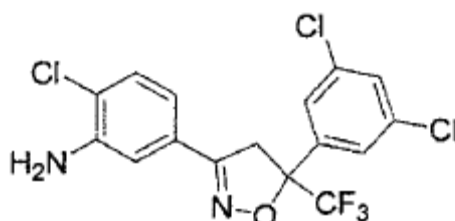
- 20 En dimetilformamida (30 ml), se disolvieron 2-cloro-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno (2,92 g) y *N*-clorosuccinimida (1,94 g), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y a ella, se añadió 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (3,50 g), seguido de trietilamina (1,46 g), y luego se agitó la mezcla durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzoceno (4,42 g).
- 25 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzoceno:



- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,09 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 4,09 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 17,3$ Hz).

Ejemplo de producción de referencia 20:

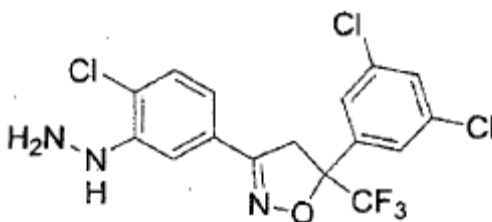
- 35 Se añadió hierro en polvo (3,46 g) a una mezcla de ácido acético (0,38 g), agua (15 ml) y etanol (30 ml) a temperatura ambiente, y a ello, se añadió 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzoceno (2,73 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 19 a 75 °C. Tras agitar a 75 °C durante 50 minutos, se filtró la mezcla de reacción y, a continuación, se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (1,65 g).
- 40 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,49 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 6,89$ (1H, dd, $J = 8,4; 2,0$ Hz), 4,18 (2H, s a), 4,03 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,64 (1H, d, 8,4 Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), $J = 16,4$ Hz).

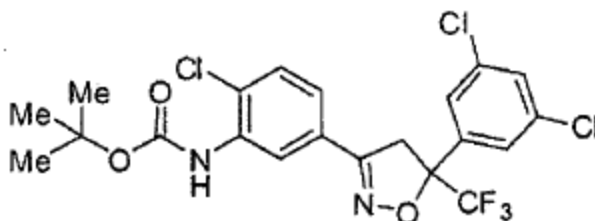
Ejemplo de producción de referencia 21:

- 5 En 1,4-dioxano (2 ml), se disolvió 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (500 mg) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 20, y a ello, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (6 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se enfrió esta solución hasta 0 °C, y a esto, se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (93 mg) en agua (3 ml), y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (507 20 mg) en un ácido clorhídrico concentrado (4 ml). A continuación, se neutralizó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 2 N, y se extrajo la capa acuosa con *t*-butil-metiléter. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (510 mg).
- 15 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina:



Ejemplo de producción de referencia 22:

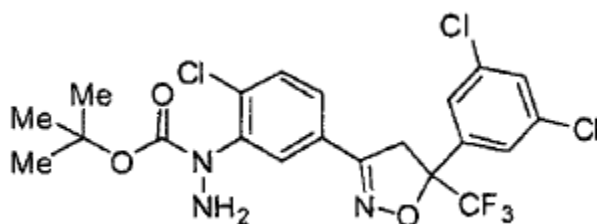
- 20 Se disolvió trifosgeno (6,3 g) en tolueno (50 ml), y a ello, se añadió gota a gota una solución de 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (8,7 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 20 en tolueno (50 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió tolueno (50 ml), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y a esta, se añadió *tert*-butanol (100 ml). A esta solución, se añadió gota a gota trietilamina (14,6 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo (9,81 g).
- 25 {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo:



- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,39 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,09 (1H, s a), 4,11 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 1,55 (9H, s).

Ejemplo de producción de referencia 23:

- 35 Se suspendió hidruro de sodio (oleoso al 60 %; 760 mg) en tetrahidrofurano (200 ml) y, a esto, se añadió gota a gota una solución de {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *tert*-butilo (8,80 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 22 en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla, se añadió *O*-(difenilfosforil)-hidroxilamina (6,0 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 horas. A la mezcla, se añadieron agua y acetato de etilo, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazonato de *tert*-butilo (6,58 g).
- 45 *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazonato de *tert*-butilo:



RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,55-7,44 (6H, m), 4,07 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 1,41 (9H, s a).

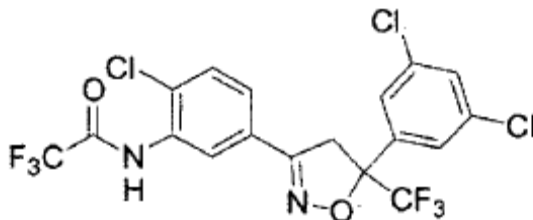
Ejemplo de producción de referencia 24:

5

En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (3,04 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 20 y trietilamina (772 mg), y a esto, se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (1,47 g) a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se diluyó la mezcla de reacción con metiléter de *terc*-butilo. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 2 N, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,63 g).

10

N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida:



15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,53 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,48 (1H, s a), 7,67 (1H, dd, $J = 8,5; 2,0$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (2H, s), 7,43-7,42 (1H, m), 4,09 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 17,3$ Hz).

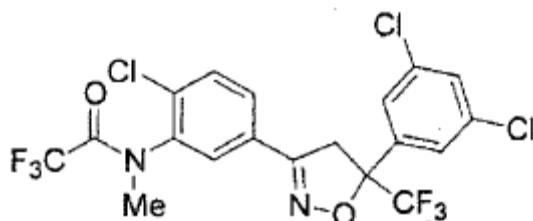
Ejemplo de producción de referencia 25:

20

Se suspendió hidruro de sodio (oleoso al 60 %) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) y, a esto, se añadió gota a gota una solución de {*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (3,6 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 24 en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla, se añadió yoduro de metilo (1,52 g), y se agitó más la mezcla durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N, y se extrajo la mezcla con metiléter de *terc*-butilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (3,73 g).

25

N-metil-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida:



30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,70-7,40 (6H, m), 4,06 (1H, dd, $J = 17,2; 13,0$ Hz), 3,73-3,64 (1H, m), 3,33-3,32 (3H, m).

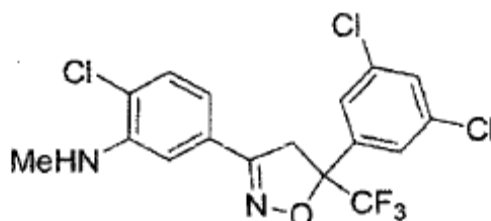
Ejemplo de producción de referencia 26:

35

Se disolvió la *N*-metil-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,6 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 25 en metanol (20 ml), y a ello, se añadió carbonato de potasio (1,97 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Se separó el filtrado por filtración, y al filtrado, se añadió agua, y luego se extrajo la mezcla con metiléter de *terc*-butilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,20 g).

40

N-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina:

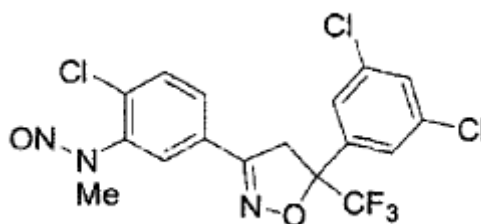


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 8,0; 2,0$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,07 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,94 (3H, d, $J = 5,1$ Hz).

5 Ejemplo de producción de referencia 27:

Se disolvió la *N*-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,55 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 26 en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml), seguido de agua (5,0 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se enfrió esta mezcla hasta 0 °C, y a esta, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (539 mg) en agua (5 ml). Tras agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se neutralizó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*-metil-*N*-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,69 g).

15 *N*-metil-*N*-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina:

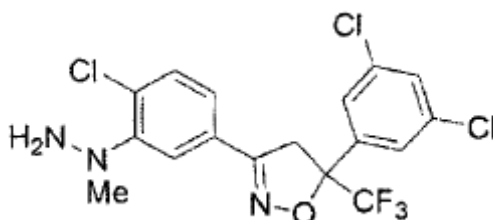


RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,84-7,31 (6H, m), 4,09 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,41 (3H, s).

Ejemplo de producción de referencia 28:

20 Se disolvió la *N*-metil-*N*-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,61 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 27 en tetrahidrofurano (4 ml), y a esta, se añadió etanol (8 ml), agua (8 ml) y ácido acético (8 ml) por orden a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió cinc (695 mg) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró esta mezcla. A continuación, se añadió bicarbonato sódico anhidro al filtrado, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *N*-metil-*N*-[2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]hidrazina (764 mg).

N-metil-*N*-[2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]hidrazina:



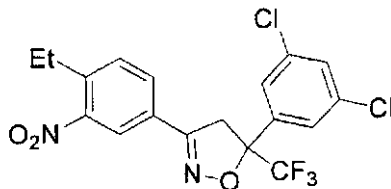
30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,68-7,67 (1H, m), 7,51 (2H, s), 7,42-7,40 (2H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 4,08 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,85 (2H, s a), 3,69 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 3,06 (3H, s).

Ejemplo de producción de referencia 29:

35 En dimetilformamida (40 ml), se disolvieron 2-etil-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno (4,30 g) y *N*-clorosuccinimida (2,97 g), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y a esta, se añadió 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (3,5 g), seguido de trietilamina (1,7 g) y, a continuación, se agitó la mezcla durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de

etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilnitrobenzoceno (5,74 g).

5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilnitrobenzoceno:

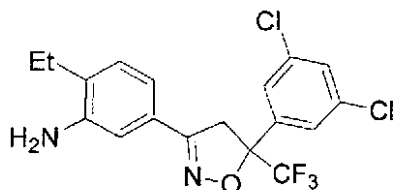


5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,07 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,0; 1,9$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 2,96 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

10 Ejemplo de producción de referencia 30:

Se añadió hierro en polvo (4,33 g) a una mezcla de ácido acético (0,5 ml), agua (22 ml) y etanol (34 ml) a temperatura ambiente, y a esta, se añadió el 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilnitrobenzoceno (5,60 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 29 a 75°C , y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con acetato de etilo. Al filtrado, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilanilina (5,20 g).

5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilanilina:

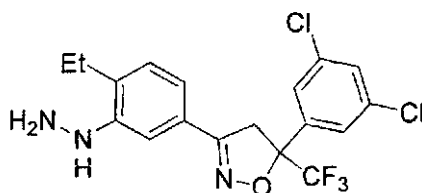


20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 7,8; 1,7$ Hz), 4,05 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,74 (2H, s a), 3,65 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,52 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

25 Ejemplo de producción de referencia 31:

En 1,4-dioxano (2 ml), se disolvió la 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilanilina (1,00 g) obtenida mediante el Ejemplo de producción de referencia 30, y a esto, se añadió un ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. Seguidamente, se enfrió esta solución hasta 0°C , y a ella, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (188 mg) en agua (1 ml) y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (1,03 g) en un ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se neutralizó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 2 N, y se extrajo la capa acuosa con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilfenilhidrazina (1,31 g) en bruto.

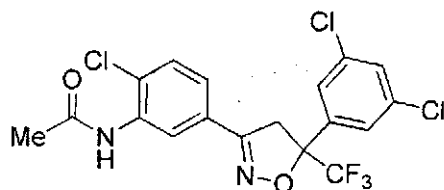
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-etilfenilhidrazina:



Ejemplo de producción de referencia 32:

40 Se disolvió el compuesto resultante (2,0 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 20 en ácido acético anhidro (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y, a continuación, se disolvió el concentrado en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida de una solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la

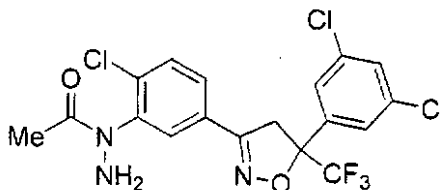
capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto en bruto (3,0 g) representado por la siguiente fórmula:



5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,59 (1H, s a), 7,67 (1H, s a), 7,57 (1H, dd, J = 8,4; 2,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,43-7,42 (2H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,4 Hz), 3,70 (1H, d, J = 17,4 Hz), 2,28 (3H, s).

Ejemplo de producción de referencia 33:

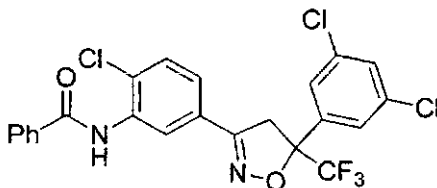
10 Se disolvió el compuesto resultante (2,2 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 32 en metiléter de *tert*-butilo (30 ml), y a esto, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio al 28 % (14 ml), amoniaco acuoso (4,5 ml), cloruro de amonio (1,56 g) y cloruro de trioctilmetilamonio (274 mg). A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5 % (32 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con metiléter de *tert*-butilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto (2,0 g) representado por la siguiente fórmula:



Punto de fusión: 92 °C.

20 Ejemplo de producción de referencia 34:

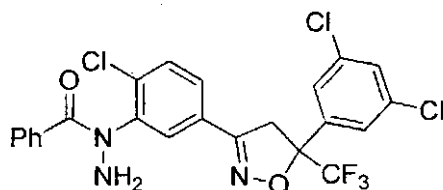
25 Se disolvió el compuesto (2,0 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 20 en piridina (5 ml), y a esto, se añadió cloruro de benzoilo (1,4 g) a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó la mezcla con ácido clorhídrico al 3 %. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto en bruto (2,4 g) representado por la fórmula:



30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,69-7,44 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 4,1; 2,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 5,7; 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (1H, t, J = 2,0 Hz), 4,74 (2H, s), 4,37 (0H, s), 4,07 (1H, dd, J = 17,2; 6,7 Hz), 2,42 (1H, s), 1,92 (2H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de producción de referencia 35:

35 Se disolvió el compuesto (2,4 g) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 34 en tetrahidrofurano (20 ml), y a esto, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio al 28 % (14 ml), amoniaco acuoso (4,5 ml), cloruro de amonio (2,56 g) y cloruro de trioctilmetilamonio (274 mg). A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 5 % (48 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con metiléter de *tert*-butilo. Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto (1,8 g) representado por la siguiente fórmula:



Punto de fusión: 87 °C.

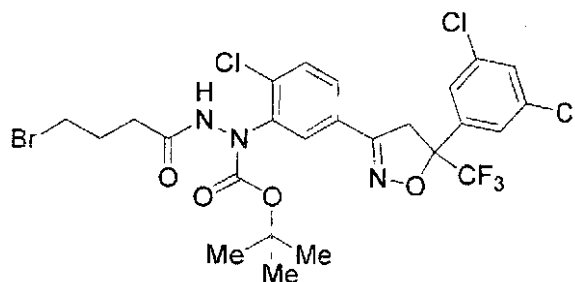
Ejemplo de producción de referencia 36:

5

Se disolvieron el *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (525 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 23 y trietilamina (121 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto, se añadió gota a gota cloruro de 4-bromobutirilo (223 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N'*-(4-bromobutiril)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (699 mg) en bruto.

10

N'-(4-bromobutiril)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo:



15

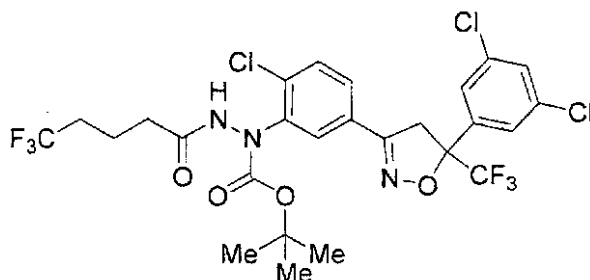
Ejemplo de producción de referencia 37:

Se disolvieron *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (350 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 23 y ácido 5,5,5-trifluoropentanoico (187 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), y a esto, se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (153 mg) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N'*-(5,5,5-trifluoropentanoil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (350 mg) en bruto.

20

25

N'-(5,5,5-trifluoropentanoil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo:



Ejemplo de producción de referencia 38:

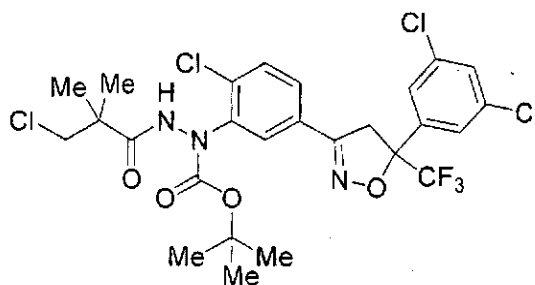
30

Se disolvieron el *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (524 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 23 y trietilamina (121 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto, se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropivaloilo (186 mg) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N'*-(3-cloropivaloilo)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (643 mg) en bruto.

35

N'-(3-cloropivaloilo)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-

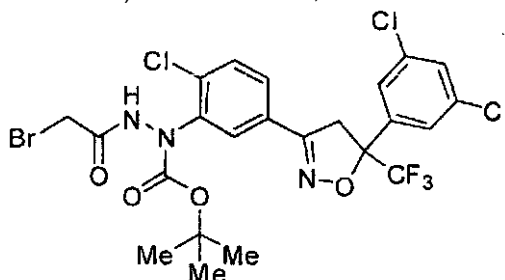
butilo :



Ejemplo de producción de referencia 39:

- 5 Se disolvieron el *N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (2.500 mg) obtenido mediante el Ejemplo de producción de referencia 23 y trietilamina (530 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), y a esto, se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (1058 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose *N*'-(2-bromoetil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (2697 mg) en bruto.

N'-(2-bromoetil)-*N*-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo :



Ejemplo de formulación 1: Comprimidos

- 15 Se mezclan un compuesto de hidrazida (100 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (68,75 mg), un almidón de maíz (237,5 mg), una celulosa microcristalina (43,75 mg), una polivinilpirrolidona (18,75 mg), un carboximetilalmidón de sodio (28,75 mg) y estearato de magnesio (2,5 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 2: Comprimidos

- 20 Se mezclan un compuesto de hidrazida (25 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), D-manitol (73 mg), un almidón de maíz (30 mg), una hidroxipropilcelulosa poco sustituida (7 mg), una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5 % (cantidad apropiada) y estearato de magnesio (cantidad apropiada), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 3: Comprimidos

- 30 Se mezclan un compuesto de hidrazida (400 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), un almidón de maíz (50 mg), una croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 4: Comprimidos

- 35 Se mezclan un compuesto de hidrazida (60 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), una celulosa microcristalina (45 mg), una polivinilpirrolidona (4 mg), un carboximetilalmidón de sodio (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y un talco (1 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 5: Comprimidos

- 40 Se mezclan un compuesto de hidrazida (10 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), un almidón (15 mg), lactosa (127 mg), una carboximetilcelulosa de calcio (15 mg), estearato de magnesio (1 mg) y un talco (2 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 6: Comprimidos

5 Se mezclan un compuesto de hidrazida (100 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), una dextrina (600 mg), un almidón de patata (200 mg), un polvo de pienso (60 mg), un aceite de sésamo (20 mg) y agua (20 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 7: Comprimidos

10 Se mezclan un compuesto de hidrazida (100 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (33 mg), un almidón de maíz (16 mg), una carboximetilcelulosa de calcio (12 mg), una metilcelulosa (6 mg) y estearato de magnesio (2 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos de un tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 8: Comprimidos

15 Se mezclan un compuesto de hidrazida (10 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), partículas finas de compresión directa N° 209 (fabricadas por Fuji Chemical Industry Co., Ltd.) (46,6 mg), aluminometasilicato de magnesio (20 %), un almidón de maíz (30 %), lactosa (50 %), una celulosa cristalina (24 mg), una carboximetilcelulosa de calcio (4 mg) y estearato de magnesio (0,4 mg), y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 9: Comprimidos

25 Se mezclan un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), estearato de magnesio (4,5 mg), un almidón de maíz (22,5 mg), glicolato de almidón sódico (9 mg), laurilsulfato de sodio (4,5 mg) y una celulosa microcristalina (159,5 mg), y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 10: Comprimidos

30 Se mezclan un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (101,5 mg), un almidón de harina de trigo (6,5 mg), polietilenglicol 6000 (5 mg), un talco (5 mg), estearato de magnesio (2 mg) y agua desionizada (cantidad apropiada), y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 11: Comprimidos

35 Se mezclan un compuesto de hidrazida (200 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (200 mg), un almidón de patata (266,5 mg), ácido esteárico (10 mg), un talco (217 mg), estearato de magnesio (2,5 mg), una sílice coloidal (32 mg) y etanol (cantidad apropiada), y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 12: Comprimidos

45 Se mezclan un compuesto de hidrazida (50 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), estearato de magnesio (7,5 mg) y una celulosa microcristalina (17,5 mg), y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de formulación 13: Comprimidos

50 Se recubre cada uno de los comprimidos obtenidos por medio de los Ejemplos de formulación 1 a 12 con un agente de recubrimiento que contiene una mezcla de celulosa con ácido acético y ácido ftálico al 20 %, ftalato de dietilo al 3 %, etanol y diclorometano en cantidades iguales, obteniéndose los comprimidos recubiertos.

Ejemplo de formulación 14: Comprimidos

55 Se recubre cada uno de los comprimidos obtenidos mediante los Ejemplos de formulación 1 a 12 con un agente de recubrimiento obtenido disolviendo hidroxipropilcelulosa 2910 (10,8 g) y polietilenglicol 6000 (2,1 g) en agua purificada (172,5 g) y dispersando en ello dióxido de titanio (2,1 g), obteniéndose los comprimidos recubiertos.

Ejemplo de formulación 15: Formulación de cápsula

60 Se mezclan un compuesto de hidrazida (25 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (60 mg), un almidón de maíz (25 mg), una carmelosa de calcio (6 mg) e hidroxipropilmetilcelulosa al 5 % (cantidad apropiada), y se carga la mezcla resultante en cápsulas con cubierta de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose una formulación en cápsula.

Ejemplo de formulación 16: Formulación de cápsula

5 Se mezclan un compuesto de hidrazida (200 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (148 mg) y estearato de magnesio (2 mg), y se carga la mezcla resultante en cápsulas con cubierta de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose una formulación en cápsula.

Ejemplo de formulación 17: Formulación de cápsula

10 Se mezclan un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), un almidón seco (200 mg) y estearato de magnesio (10 mg), y se carga la mezcla resultante en cápsulas con cubierta de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose una formulación en cápsula.

Ejemplo de formulación 18: Formulación de cápsula

15 Se mezclan un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), una celulosa microcristalina (400 mg), un dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg), y se carga la mezcla resultante en cápsulas con cubierta de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose una formulación en cápsula.

20 Ejemplo de formulación 19: Formulación de cápsula

25 Se mezclan un compuesto de hidrazida (20 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), lactosa (251,8 mg), gelatina (2 mg), un almidón de maíz (10 mg), talco (15 mg) y agua (cantidad apropiada), y se carga la mezcla resultante en cápsulas con cubierta de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose una formulación en cápsula.

Ejemplo de formulación 20: Formulación de suspensión oral

30 Se mezclan un compuesto de hidrazida (1.000 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), ácido fumárico (500 mg), cloruro de sodio (2000 mg), metilparabeno (150 mg), propilparabeno (50 mg), un azúcar granulado (25.000 mg), sorbitol (solución al 70 %; 13.000 mg), VeegumK (Vanderbilt Co.; 100 mg), una fragancia (35 mg), un colorante (500 mg) y agua destilada (añadida hasta el volumen final de 100 ml), obteniéndose una formulación de suspensión oral.

35 Ejemplo de formulación 21: Formulación de suspensión oral

40 Se mezclan un compuesto de hidrazida (50 mg) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), una carboximetilcelulosa de sodio (50 mg), un jarabe (1,25 ml), una solución de ácido benzoico (0,1 ml), una fragancia (cantidad apropiada), un colorante (cantidad apropiada) y agua destilada (añadida hasta el volumen final de 5 ml), obteniéndose una formulación de suspensión oral.

Ejemplo de formulación 22: Formulación líquida oral

45 Se disuelve un compuesto de hidrazida (5 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en polisorbato 85 (5 % en peso), alcohol bencílico (3 % en peso) y propilenglicol (30 % en peso). Se ajusta esta solución a pH 6,0 a 6,5 añadiendo un tampón fosfato, y a esto se añade agua hasta un volumen final deseado, obteniéndose una formulación líquida oral.

Ejemplo de formulación 23: Formulación líquida oral

50 Se disuelve un compuesto de hidrazida (10 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) homogéneamente en un aceite de maíz (90 % en peso), obteniéndose una formulación líquida oral.

55 Ejemplo de formulación 24: Formulación de pasta oral

60 Se dispersa diestearato de aluminio (5 % en peso) calentando en una mezcla de un aceite de palma destilado (57 % en peso) y polisorbato 85 (3 % en peso). Se enfría esta mezcla hasta la temperatura ambiente, y se dispersa sacarina (25 % en peso) en el vehículo oleoso. A la mezcla, se añade un compuesto de hidrazida (10 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), obteniéndose una formulación en pasta oral.

Ejemplo de formulación 25: Gránulos para administración oral

65 Se mezcla un compuesto de hidrazida (5 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) con polvo de piedra caliza (95 % en peso), y la mezcla se somete a granulación en húmedo, obteniéndose

gránulos para su administración oral.

Ejemplo de formulación 26: Premezcla para pienso

- 5 Se agitan y se mezclan suficientemente un compuesto de hidrazida (0,15 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), pienso (95 % en peso) y una mezcla (4,85 % en peso) de fosfato dicálcico, tierra de diatomeas, Aerosil y un carbonato (o creta), obteniéndose una premezcla para pienso.

Ejemplo de formulación 27: Premezcla para pienso

- 10 Se agitan y se mezclan suficientemente un compuesto de hidrazida (0,15 % en peso) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), Aerosil (2,5 % en peso), creta (2,5 % en peso) y pienso (94,85 % en peso), obteniéndose una premezcla para pienso.

15 Ejemplo de formulación 28: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en monometiléter de dietilenglicol (80 g), obteniéndose una formulación líquida.

20 Ejemplo de formulación 29: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en carbonato de propileno (80 g), obteniéndose una formulación líquida.

25 Ejemplo de formulación 30: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en adipato de diisopropilo (80 g), obteniéndose una formulación líquida.

30 Ejemplo de formulación 31: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en adipato de diisobutilo (80 g), obteniéndose una formulación líquida.

35 Ejemplo de formulación 32: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en γ -butirolactona (80 g), obteniéndose una formulación líquida.

40 Ejemplo de formulación 33: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en una mezcla de monoetiléter de dietilenglicol (40 g) y adipato de diisopropilo (40 g), obteniéndose una formulación líquida.

45 Ejemplo de formulación 34: Formulación líquida

Se disuelve un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en una mezcla de aceite de silicona (10 g) y monoetiléter de dietilenglicol (70 g), obteniéndose una formulación líquida.

50 Ejemplo de formulación 35: Concentrado emulsionable

- 55 Se disuelve un compuesto de hidrazida (5 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) en una mezcla de xileno (39,5 g) y *N,N*-dimetilformamida (39,5 g). A la mezcla, se añaden estirilfeniléter polioxietileno (10 g) y dodecibencenosulfonato de calcio (6 g), y se agita la mezcla resultante y se mezcla, obteniéndose un concentrado emulsionable.

Ejemplo de formulación 36: Champú

- 60 A un compuesto de hidrazida (5 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13), se añaden Nikkol TEALS-42 (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.; solución acuosa de laurilsulfato de trietanolamina al 42 %; 60 g) y propilenglicol (20 g). Se agita y se mezcla suficientemente la mezcla resultante hasta obtenerse una solución homogénea, y a esto, se añade agua (19,5 g) y, a continuación, la mezcla resultante se agita y se mezcla suficientemente hasta obtenerse un champú en forma de una solución homogénea.
- 65

Ejemplo de formulación 37: Supositorio

Se disuelven y se mezclan un compuesto de hidrazida (7,2 g) seleccionado de entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (13) y Hosco S-55 (fabricado por Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.; 92,8 g) a 100 °C, y se vierte la mezcla resultante en un molde para supositorios, y se enfría y se solidifica hasta obtenerse un supositorio.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los ejemplos de ensayo que apoyan un efecto de control excelente del agente de control de la presente invención sobre ectoparásitos animales. En algunos ejemplos de ensayo, la *N'*-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil}acetohidrazida: Ejemplo 52 [denominada en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto comparativo (52)"] según lo descrito en el documento WO2010/032437 (Solicitante: Nippon Soda Co., Ltd.) se ensayó de manera similar al ejemplo comparativo, y los resultados del ensayo también se muestran en los ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1: Actividad plaguicida sobre garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) en un ensayo con papel de filtro

Se disolvió cada uno (5 mg) de los presentes compuestos de hidrazida (1), (3) a (5), (8), (10) y (13) en acetona (10 ml), y se aplicó uniformemente esta solución de acetona (1 ml) sobre una cara de un papel de filtro (TOYO N° 2; 5 x 10 cm; la superficie del papel de filtro era de 50 cm², siendo, por tanto, la cantidad aplicada del presente compuesto de hidrazida de 100 mg/m²). Después del secado, se plegó dicho papel de filtro, y se graparon ambas caras del papel, formándose una bolsa. A esta bolsa, se añadieron garrapatas de ensayo (*Haemaphysalis longicornis*, garrapatas jóvenes no alimentadas con sangre, 10 garrapatas/grupo), y se grapó la abertura para cerrar herméticamente la bolsa. Al cabo de dos (2) días, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de garrapatas muertas/número de garrapatas sometidas a ensayo})$$

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (1), (3) a (5), (8), (10) y (13) condujeron a una mortalidad del 90 % o superior.

Ejemplo de ensayo 2: Actividad plaguicida sobre pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) en un ensayo con papel de filtro

Se disolvió cada uno (11,3 mg) de los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) en acetona (5 ml), y se aplicó uniformemente esta solución de acetona (2 ml) sobre una cara de un papel de filtro (TOYO N° 2; diámetro de 3,8 cm; la superficie del papel de filtro era de 11,3 cm², siendo, por tanto, la cantidad aplicada del presente compuesto de hidrazida de 400 mg/m²). Después del secado, se introdujo dicho papel de filtro en el interior de la tapa de un recipiente de viales de 10 ml. Se soltaron 20 pulgas de gato adultas en el recipiente de viales y se cerró la tapa. Se invirtió el recipiente de viales para hacer que las pulgas de gato entraran en contacto con el papel de filtro. Al cabo de dos (2) días, se examinó el número de pulgas muertas y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de pulgas de gato muertas/número de pulgas de gato sometidas a ensayo})$$

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) condujeron a una mortalidad del 90 % o superior.

Ejemplo de ensayo 3: Aplicación por goteo contra garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) que infestan ratones

El día anterior a la aplicación por goteo, se depositaron sobre un ratón 30 garrapatas de ensayo (*Haemaphysalis longicornis*, garrapatas jóvenes). Antes de la aplicación por goteo, se retiraron las garrapatas no infestantes. Se disolvió cada uno (5 mg) de los presentes compuestos de hidrazida (5), (7) y (8) en una mezcla (5 ml) de carbonato de propileno y monoetiléter de dietilenglicol en cantidades iguales para preparar una solución al 0,1 % p/v. Se aplicó gota a gota dicha solución (200 µl) por toda la superficie corporal de un ratón con una pipeta. A un grupo de control, se aplicó la mezcla sola (200 µl). Se repitió cada aplicación 3 veces por grupo. Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de garrapatas muertas/garrapatas infestantes antes de la aplicación por goteo})$$

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5), (7) y (8) condujeron a una mortalidad del 70 % o superior.

Ejemplo de ensayo 4: Aplicación por goteo contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) que infestan ratones

Se disolvió el presente compuesto de hidrazida (8) (25 mg) en carbonato de propileno (5 ml) para preparar una solución al 0,5 % p/v. Se aplicó gota a gota dicha solución (200 µl) a lo largo de la línea dorsal de un ratón con una pipeta. A un grupo de control, se aplicó carbonato de propileno (200 µl) solo. Se repitió cada aplicación 3 veces por

grupo. Tras la aplicación por goteo, se depositaron 20 pulgas de gato en cada ratón. Dos (2) días después, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de pulgas de gato muertas} / \text{número de pulgas de gato sometidas a ensayo})$$

5

Como resultado de ello, el presente compuesto de hidrazida (8) condujo a una mortalidad del 70 % o superior.

Ejemplo de ensayo 5: Administración oral contra garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) que infestan ratones

10 El día anterior a la aplicación por goteo, se depositaron sobre un ratón 30 garrapatas de ensayo (*Haemaphysalis longicornis*, garrapatas jóvenes). Antes de la administración oral, se retiraron las garrapatas no infestantes. Se disolvió cada uno (20 mg) de los presentes compuestos de hidrazida (4), (5), (7), (8) y (10) en dimetilformamida (680 mg), y a esto se añadió agua pura o un aceite de maíz, preparándose una solución de ensayo (10 ml). Se administró dicha solución de ensayo oralmente al ratón a un ritmo de 10 ml por kg de peso corporal del ratón con una sonda gástrica. A un grupo de control, se administró oralmente una solución acuosa de dimetilformamida al 7 % o una solución de dimetilformamida al 7 %/aceite de maíz sola. Se repitió cada administración 3 veces por grupo. Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

15

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de garrapatas muertas} / \text{garrapatas infestantes antes de la administración oral})$$

20

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (4), (5), (7), (8) y (10) condujeron a una mortalidad del 90 % o superior.

25 Ejemplo de ensayo 6: Administración oral contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) que infestan ratones

Se disolvió cada uno (20 mg) de los presentes compuestos de hidrazida (4), (5), (8) y (10) en dimetilformamida (680 mg), y a esto se añadió agua pura o un aceite de maíz para preparar una solución de ensayo (10 ml). Se administró dicha solución de ensayo oralmente al ratón a un ritmo de 10 ml por kg de peso corporal del ratón con una sonda gástrica. A un grupo de control, se administró oralmente una solución acuosa de dimetilformamida al 7 % o una solución de dimetilformamida al 7 %/aceite de maíz sola. Se repitió cada administración 3 veces por grupo. Tras la administración oral, se depositaron 20 pulgas de gato en cada ratón. Dos (2) días después, se examinó el número de pulgas de gato y se calculó la mortalidad mediante la siguiente fórmula:

30

$$\text{Mortalidad (\%)} = 100 \times (\text{número de pulgas de gato muertas} / \text{número de pulgas de gato sometidas a ensayo})$$

35

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (4), (5), (8) y (10) condujeron a una mortalidad del 90 % o superior.

40 Ejemplo de ensayo 7: Aplicación por goteo contra garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) que infestan perros

El día de antes de la aplicación por goteo, se depositaron 100 garrapatas de ensayo (*Haemaphysalis longicornis*, pulgas jóvenes) en un perro (Beagle). Antes de la aplicación por goteo, se contaron las garrapatas infestantes. Se disolvió (1,5 g) cada uno de los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) en monoetiléter de dietilenglicol (6,0 g), preparándose una solución de ensayo. Se añadió dicha solución de ensayo gota a gota directamente sobre la piel del cuello y el dorso del perro mientras se apartaba el pelo a un ritmo de 0,1 ml por 1 kg de peso corporal del perro (cantidad de dosis: 20 mg/kg). A este, se le denomina grupo de ensayo. Por otra parte, se aplicó gota a gota monoetiléter de dietilenglicol solo a un grupo de placebo. Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de garrapatas vivas, que estaban infestando los perros. Una vez completado el examen, se retiraron de los perros todas las garrapatas infestantes. Catorce (14) días y 28 días después, se volvieron a depositar 100 garrapatas de ensayo en cada perro. Dos (2) días después de volver a realizar el depósito, se examinó el número de garrapatas vivas, que estaban infestando los perros. Una vez completado el examen, se retiraron todas las garrapatas infestantes de los perros. La tasa de infestación y la tasa de control se calcularon mediante las siguientes fórmulas:

45

50

55

(i) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control en la fase inicial (2 días) después de la aplicación:

60

Tasa de infestación (%) a los X días de la aplicación = (número de garrapatas vivas a los X días/número de garrapatas vivas antes de la aplicación) x 100

Tasa de control (%) a los X días de la aplicación = (tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la aplicación - tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la aplicación x 100

65

(ii) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control a los 16 días y 30 días de la aplicación:

Tasa de infestación (%) a los X días de la aplicación = (número de garrapatas vivas a los X días/número de garrapatas depositadas) x 100

5 Tasa de control (%) a los X días de la aplicación = (tasa de infestación del grupo de placebo a los X días - tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de placebo a los X días x 100

Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es superior a la del grupo de placebo, se considera que la tasa de control es el 0 %.

10 Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) mostraron excelentes actividades para el control de las garrapatas a una dosis de 20 mg/kg a los 16 días y 30 días de la aplicación (Tabla 1).

Tabla 1

	Tasas de control de garrapatas (%) a los 2, 16 y 30 días de la aplicación		
	2 días	16 días	30 días
Compuesto (5)	51	100	100
Compuesto (8)	31	100	100

15 Ejemplo de ensayo 8: Administración oral contra garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) que infestan perros

Se rellenaron cápsulas de gelatina con cada uno de los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8), y el Compuesto comparativo (52), y se administraron compulsivamente y por vía oral al perro a una dosis de 20 mg por cada kg del peso corporal del perro. A este, se le denomina grupo de ensayo. Por otro lado, a un grupo de placebo, solo se administraron oralmente cápsulas de gelatina. Cuarenta y dos (42) días después, se depositaron 100 garrapatas de ensayo en cada perro. Dos (2) días después del depósito, se examinó el número de garrapatas vivas, que estaban infestando los perros. Una vez completado el examen, se retiraron de los perros todas las garrapatas infestantes. La tasa de infestación y la tasa de control se calcularon mediante las siguientes fórmulas:

25 Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control a los 44 días de la aplicación:

Tasa de infestación (%) a los X días de la administración = (número de garrapatas vivas a los X días/número de garrapatas depositadas) x 100

30 Tasa de control (%) a los X días de la administración = (Tasa de infestación del grupo de placebo a los X días – tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días) /tasa de infestación del grupo de placebo a los X días x 100

Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es superior a la del grupo de placebo, se considera que la tasa de control es el 0 %.

35 Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) mostraron excelentes actividades para el control de las garrapatas a una dosis oral de 20 mg/kg a los 44 días de la administración (Tabla 2)

Tabla 2

	Tasas de control de garrapatas (%) a los 44 días de la administración
Compuesto (5)	89
Compuesto (8)	93
Compuesto comparativo(52)	74

40 Ejemplo de Ensayo 9: Aplicación por goteo contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) que infestan gatos

El día anterior a la aplicación por goteo, se depositaron 50 pulgas de ensayo (pulgas de gato adultas) en un gato. Antes de la aplicación por goteo, se contaron las pulgas infestantes. Se disolvió cada uno (0,375 o 1,5 g) de los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8), y el Compuesto comparativo (52) en monoetiléter de dietilenglicol (6,0 g) para preparar una solución de ensayo. Se añadió dicha solución de ensayo gota a gota directamente sobre la piel del cuello y el dorso del gato mientras se apartaba el pelo a un ritmo de 0,1 ml por kg de peso corporal del gato (cantidad de dosis: 5 o 20 mg/kg). A este se le denomina grupo de ensayo. Por otra parte, a un grupo de placebo, se aplicó gota a gota solo monoetiléter de dietilenglicol. Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando los gatos. Una vez completado el examen, se retiraron de los gatos todas las

pulgas infestantes. Catorce (14) y veintiocho (28) días después, se volvieron a depositar 50 pulgas de ensayo en cada gato. Dos (2) después de repetirse el depósito, se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando los gatos. Una vez completado el examen, se retiraron de los gatos todas las pulgas infestantes. La tasa de infestación y la tasa de control se calcularon mediante las siguientes fórmulas:

5 (i) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control en la fase inicial (2 días) después de la aplicación:

10 Tasa de infestación (%) a los X días de la aplicación = (número de pulgas vivas a los X días/número de pulgas vivas antes de la aplicación) x 100

15 Tasa de control (%) a los X días de la aplicación = (tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la aplicación - tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la aplicación x 100

(ii) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control a los 16 días y 30 días de la aplicación:

20 Tasa de infestación (%) a los X días de la aplicación = (número de pulgas vivas a los X días/número de pulgas depositadas) x 100

Tasa de control (%) a los X días de la aplicación = (tasa de infestación del grupo de placebo a los X días - tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de placebo a los X días x 100

25 Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es superior a la del grupo de placebo, se considera que la tasa de control es el 0 %.

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) mostraron superiores actividades para el control de las garrapatas a las dosis de 5 y 20 mg/kg a los 2 días, 16 días y 30 días de la aplicación (Tabla 3).

Tabla 3

	Cantidad de dosis (mg/kg)	Tasas de control de pulgas (%) a los 2, 16 y 30 días de la aplicación		
		2 días	16 días	30 días
Compuesto (5)	5	83	100	97
	20	100	100	100
Compuesto (8)	5	100	100	97
	20	100	100	100
Compuesto comparativo (52)	5	25	87	58

30 Ejemplo de ensayo 10: Administración oral contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) que infestan gatos

35 El día anterior a la administración oral, se depositaron 50 pulgas de ensayo (pulgas de gato adultas) en un gato. Antes de la administración oral, se contaron las pulgas infestantes. Se mezcló cada uno de los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) con comida para gatos, y se administró oralmente a un gato a una dosis de 5 o 20 mg por cada kg de peso corporal del gato. A este se le denomina grupo de ensayo. Por otro lado, a un grupo de placebo solo se le suministró comida para gatos. Dos (2) días después de la administración, se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando los gatos. Una vez completado el examen, se retiraron todas las pulgas infestantes de los gatos. Cuarenta y dos (42) días después, se volvieron a depositar 50 pulgas de ensayo en cada gato. Dos (2) días después de repetirse el depósito, se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando los gatos. Una vez completado el examen, se retiraron todas las pulgas infestantes de los gatos. La tasa de infestación y la tasa de control se calcularon mediante las siguientes fórmulas.

45 (i) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control en la fase inicial (2 días) después de la administración:

Tasa de infestación (%) a los X días de la administración = (número de pulgas vivas a los X días/número de pulgas vivas antes de la administración) x 100

50 Tasa de control (%) a los X días de la administración = (tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la administración-tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de ensayo antes de la administración x 100

(ii) Método para calcular la tasa de infestación y la tasa de control a los 44 días de la administración:

Tasa de infestación (%) a los X días de la administración = (número de pulgas vivas a los X días/número de pulgas depositadas) x 100

5 Tasa de control (%) a los X días de la administración = (tasa de infestación del grupo de placebo a los X días - tasa de infestación del grupo de ensayo a los X días)/tasa de infestación del grupo de placebo a los X días x 100

10 Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es superior a la del grupo de placebo, se considera que la tasa de control es el 0 %.

Como resultado de ello, los presentes compuestos de hidrazida (5) y (8) mostraron actividades superiores para el control de las pulgas a dosis orales de 5 y 20 mg/kg a los 44 días de la administración (Tabla 4).

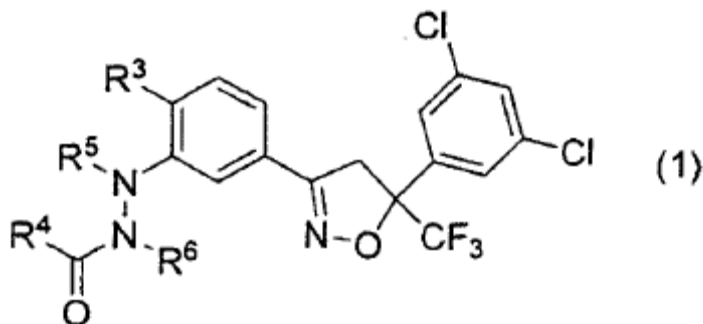
Tabla 4

	Cantidad de dosis (mg/kg)	Tasas de control de pulgas (%) a los 2 y 44 días de la aplicación	
		2 días	44 días
Compuesto (5)	5	100	81
	20	100	100
Compuesto (8)	5	100	90
	20	100	100

15 El agente de control de la presente invención tiene un efecto de control excelente sobre los ectoparásitos animales y, por tanto, es útil para el control de ectoparásitos animales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de hidrazida representado por la fórmula (1):



- 5 donde R³ representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno; y R⁴ representa un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- 10 para su uso en el control de un ectoparásito animal, comprendiendo dicho uso aplicar el compuesto de hidrazida en un animal.
2. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de hidrazida es administrado oralmente.
- 15 3. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de hidrazida es aplicado externamente en la piel.
4. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto de hidrazida es aplicado mediante aplicación de unción puntual o aplicación de unción continua.
- 20 5. El compuesto de hidrazida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el animal es un perro o un gato.
- 25 6. El compuesto de hidrazida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el animal es una vaca, un caballo, un cerdo o una oveja.
7. El compuesto de hidrazida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el ectoparásito animal es una pulga o una garrapata.
- 30 8. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un principio activo comprendido en un agente de control de ectoparásitos animales en forma de una formulación en cápsula, un comprimido o un comprimido masticable.
- 35 9. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un principio activo comprendido en un agente de control de ectoparásitos animales en forma de una formulación en cápsula, un comprimido o un comprimido masticable.
- 40 10. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), R⁶ es un átomo de hidrógeno.
11. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, donde en la fórmula (1), R³ es un átomo de cloro.
- 45 12. El compuesto de hidrazida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10 u 11, donde en la fórmula (1), R⁵ es un átomo de hidrógeno.
13. El compuesto de hidrazida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10 u 11, donde en la fórmula (1), R⁵ es un grupo metilo.