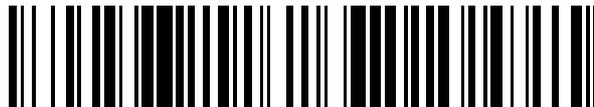


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 769**

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 11175759 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2412240**

54 Título: **Agente de control de ectoparásitos de los animales**

30 Prioridad:

30.07.2010 JP 2010171784

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

04.06.2014

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 2 464 769 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 de control de ectoparásitos de los animales.

- 5 La presente invención se refiere a agentes de control de ectoparásitos de los animales, adecuados para métodos de control de ectoparásitos de los animales.

Hasta ahora, se han descubierto varios compuestos para el control de los parásitos que viven en la superficie corporal o el pelo de los animales o en la vecindad de los mismos, y se han desarrollado métodos para controlar los parásitos que comprenden la aplicación de agentes que contienen dichos compuestos en la superficie de los animales o la administración vía oral de los agentes a los animales (véase, por ejemplo, Documento Patente 1). Sin embargo, los compuestos convencionales no siempre son lo suficientemente eficaces, y por tanto aún existe una demanda para agentes que comprendan compuestos que tengan excelentes efectos sobre el control de los ectoparásitos de los animales.

15 El documento 2010/032437 desvela pesticidas hidrazidas que contienen un resto isoxazolina.

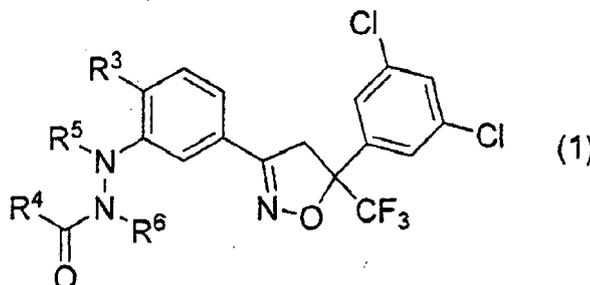
Documento Patente 1: JP- A- 2003 -313104

- 20 El objetivo de la presente invención es proporcionar un agente de control de ectoparásitos de los animales que tienen un excelente efecto de control.

Los inventores de la presente invención han estudiado intensamente para alcanzar el objetivo 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 sobre control de los ectoparásitos de los animales, y de esta manera se consigue la presente invención.

Concretamente, la presente invención incluye los siguientes:

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



35 donde R^3 representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un átomo de hidrógeno, R^5 y R^6 son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, y R^4 representa un grupo alquilo C_2-C_6 (en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida"), para su uso en el control de un ectoparásito de animales, comprendiendo dicho uso aplicar el compuesto de hidrazida a un animal.

40 Por lo tanto, el compuesto de hidrazida puede estar comprendido en un agente de control de ectoparásitos de animales como un ingrediente activo (en lo sucesivo en este documento denominado como "el agente de control de la presente invención").

Se exponen realizaciones preferidas adicionales en las reivindicaciones adjuntas.

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

Los ejemplos del "grupo alquilo C_2-C_6 " usados en este documento incluyen un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo y un grupo 1,3-dimetilbutilo.

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

55 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R^3 es un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo;

metilo, y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo 2-metilpropilo, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es un grupo metilo;

5 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo 2-metilpropilo, R⁵ es un grupo metilo, y R⁶ es un grupo metilo;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, y R⁵ es un átomo de hidrógeno;

10 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, y R⁵ es un grupo metilo; compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, y R⁶ es un grupo metilo;

15 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, R⁵ es un grupo metilo, y R⁶ es un átomo de hidrógeno;

compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y R⁶ es un grupo metilo;

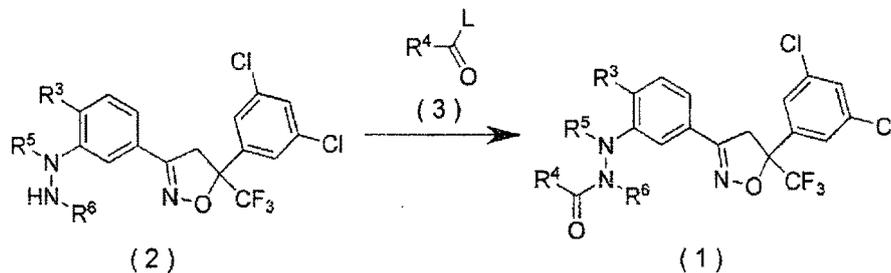
20 compuestos de hidrazida representados por la fórmula (1), donde R⁴ es un grupo pentilo, R⁵ es un grupo metilo, y R⁶ es un grupo metilo.

En lo sucesivo en este documento, se explicarán métodos para producir el presente compuesto de hidrazida:

El presente compuesto de hidrazida puede producirse, por ejemplo, mediante los siguientes Métodos de producción 1 a 3.

25 Método de producción 1:

El presente compuesto de hidrazida puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3):



30 donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente y L representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro.

35 La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

40 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

Cuando L es un átomo de cloro, la reacción se realiza generalmente en presencia de una base.

45 Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

Cuando L es un grupo hidroxilo, la reacción se realiza en presencia de un agente de condensación.

50 Los ejemplos del agente de condensación que se va a usar en la reacción incluyen dicitlohexilcarbodiimida y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida.

55 En la reacción, la cantidad del compuesto (3) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2), y la cantidad de la base o el agente de condensación que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2).

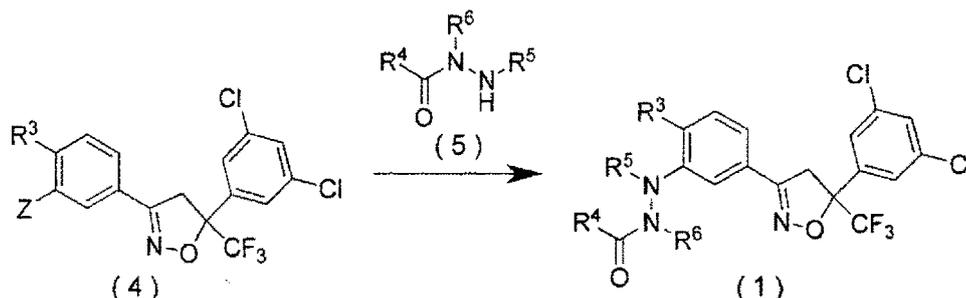
La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

- 5 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado puede purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción 2:

10

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



- 15 donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ 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.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

20

Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

25

La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base.

Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

30

En la reacción, la cantidad del compuesto (5) que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol con respecto a 1 mol del compuesto (4), y la cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 5 mol con respecto a 1 mol del compuesto (4).

35

La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,1 a 24 horas.

- 40 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado puede purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

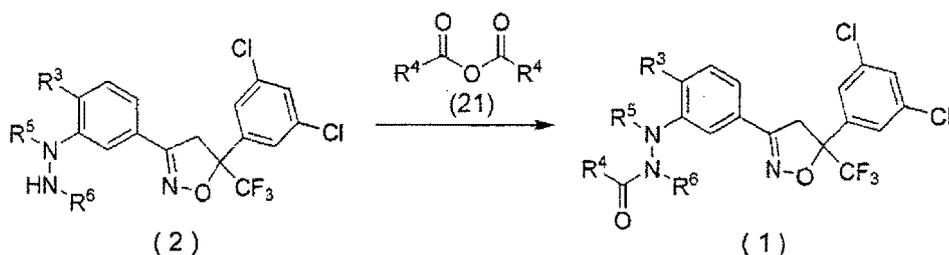
Además, la reacción puede realizarse por una reacción de acoplamiento con un catalizador de metal de transición común como se describe en las referencias.

45

Método de producción 3

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

50



donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

5 La reacción se realiza opcionalmente en un disolvente.

Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base.

15 Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina, 4-(dimetil amino)piridina e imidazol.

20 En la reacción anterior, la cantidad del compuesto (21) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2), y si es apropiado, puede usarse como un disolvente. Si es necesaria la base anterior, la cantidad de la base es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2).

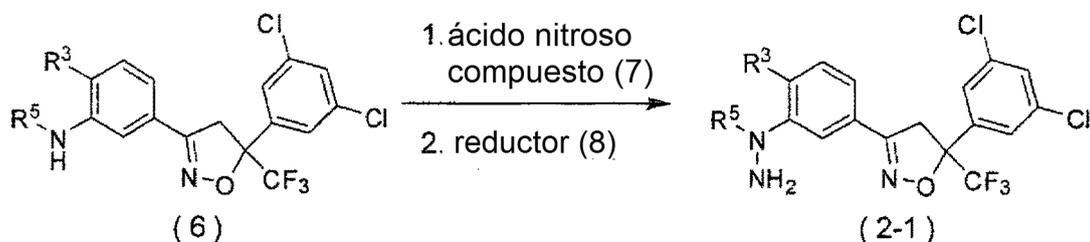
La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

25 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el presente compuesto de hidrazida. El presente compuesto de hidrazida aislado puede purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

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

Método de producción de referencia 1:

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



40 donde R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

45 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen agua; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos

halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

Los ejemplos del compuesto de ácido nitroso (7) que se va a usar en la reacción incluyen sales de ácido nitroso, tales como nitrito sódico y ésteres de ácido nitroso, tal como nitrito de etilo.

5 Los ejemplos del reductor (8) que se va a usar en la reacción incluyen sales de ácido sulfuroso, tal como sulfito sódico; metales, tales como cinc; y cloruro de estaño (II).

10 En la reacción anterior, la cantidad del compuesto de ácido nitroso (7) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6), y la cantidad del reductor (8) es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6).

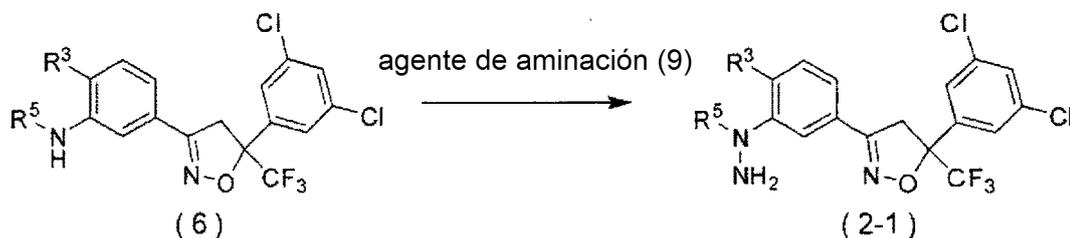
15 La temperatura de reacción en la reacción del compuesto (6) con el compuesto de ácido nitroso (7) está generalmente dentro de un intervalo de -20 °C a 30 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

20 La mezcla de reacción obtenida por la reacción del compuesto (6) con el compuesto de ácido nitroso (7) puede emplearse directamente en la reacción con el reductor (8). La temperatura de reacción en la reacción está generalmente dentro de un intervalo de -20 °C a 50 °C, y el tiempo de reacción es generalmente hasta 24 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (2-1). El compuesto aislado (2-1) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

25 Método de producción de referencia 2:

El compuesto (2) donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, es decir el compuesto (2-1), también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (6) con un agente de aminación (9).



30 donde R³ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

35 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen agua; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

40 La reacción se realiza generalmente en presencia de una base.

45 Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; hidróxidos metálicos, tal como hidróxido sódico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

Los ejemplos del agente de aminación (9) que se va a usar en la reacción incluyen cloraminas, tal como cloramina; O-acil hidroxilaminas, tal como O-mesitoil hidroxilamina; O-sulfonil hidroxilaminas; y ácido hidroxilamina-O-sulfónico.

50 En la reacción, el agente de aminación (9) puede generarse en el sistema de reacción. Por ejemplo, cuando se usa cloramina como el agente de aminación (9), pueden mezclarse juntos hipoclorito sódico y amoniaco como materiales de partida en el sistema de reacción para generar cloramina.

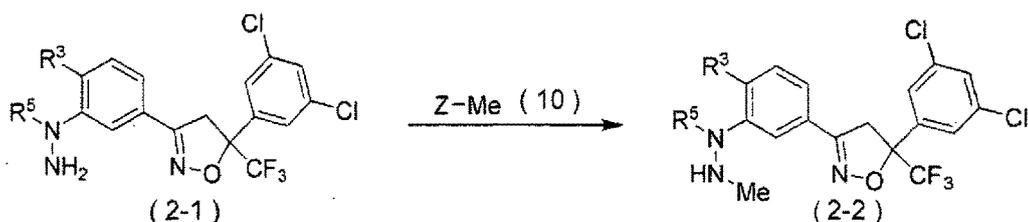
55 En la reacción, la cantidad del agente de aminación (9) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6), y la cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6).

La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

- 5 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (2-1). El compuesto aislado (2-1) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 3:

- 10 El compuesto (2) donde R⁶ es un grupo metilo, es decir el compuesto (2-2), puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (2-1) con el compuesto (10).



- 15 donde R³, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

- 20 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

- 25 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, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

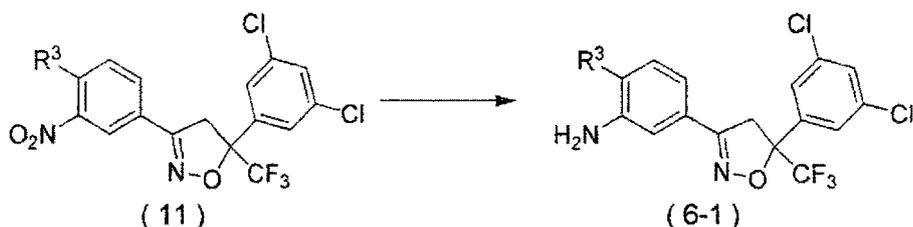
- 30 En la reacción, la cantidad del compuesto (10) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2-1), y la cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (2-1).

- 35 La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

- 40 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (2-2). El compuesto aislado (2-2) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 4:

- 45 El compuesto (6) donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, es decir el compuesto (6-1), puede producirse 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.

(i) Reacción con un gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición:

5 La reacción se realiza 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 estas mezclas.

10 Los ejemplos del catalizador de metal de transición que se va a usar en la reacción incluyen níquel 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 mol con respecto a 1 mol del compuesto (11).

15 La cantidad del gas hidrógeno que se va a usar es generalmente de 1 a 100 mol con respecto a 1 mol del compuesto (11).

20 La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,1 a 24 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede filtrarse, y si es necesario, tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto aislado (6-1) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

(ii) Reacción con una hidrazina en presencia de una base:

30 La reacción se realiza 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.

35 Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido potásico.

Los ejemplos de la hidrazina que se va a usar en la reacción incluyen hidrazina hidrato.

40 En la reacción, la cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol 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 mol con respecto a 1 mol del compuesto (11).

45 La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto aislado (6-1) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

50 (iii) Reacción con un metal en presencia de un ácido:

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

55 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen alcoholes, tal 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).

60 Los ejemplos del ácido que se va a usar en la reacción incluyen ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

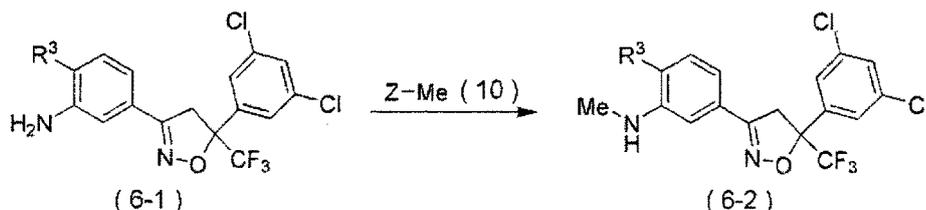
En la reacción, la cantidad del metal que se va a usar es generalmente de 2 a 20 mol con respecto a 1 mol del compuesto (11), y la cantidad del ácido que se va a usar es generalmente de 0,1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (11).

65 La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 12 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede filtrarse y, si es necesario, tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (6-1). El compuesto aislado (6-1) puede purificarse 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), puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (6-1) con el compuesto (10).



donde R^3 y Z son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; sulfolano; hidrocarburos halogenados, tales como 1,2-dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; y sus mezclas.

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, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

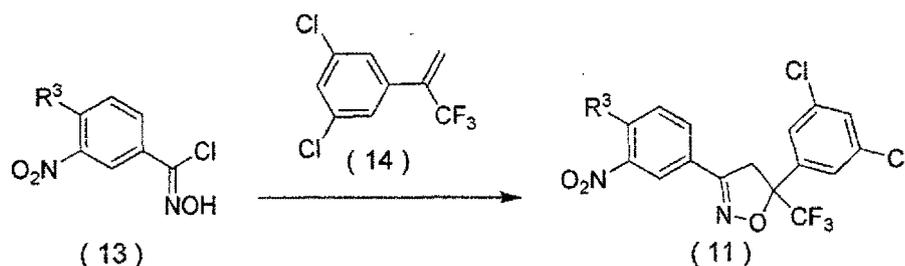
En la reacción, la cantidad del compuesto (10) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6-1), y la cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (6-1).

La temperatura de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 100 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (6-2). El compuesto aislado (6-2) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 6:

El compuesto (11) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (13) con una base, y después haciendo reaccionar la mezcla de reacción con el compuesto (14).



donde R^3 es como se ha definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

5 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; y sus mezclas.

10 Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *terc*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

15 En la reacción, la cantidad del compuesto (14) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol 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 mol con respecto a 1 mol del compuesto (13).

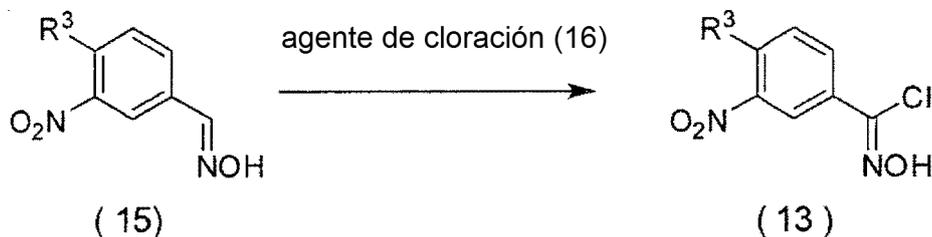
La temperatura de reacción en la reacción del compuesto (13) con una base está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

20 La mezcla de reacción obtenida por la reacción del compuesto (13) con la base puede emplearse directamente en la reacción con el compuesto (14). La temperatura de reacción en la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

25 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (11). El compuesto aislado (11) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 7:

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



35 donde R³ es como se ha definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

40 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos, tal como tolueno; ésteres, tales como acetato de etilo; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; y sus mezclas.

45 Los ejemplos del agente de cloración (16) que se va a usar en la reacción incluyen un gas cloro y N-clorosuccinimida.

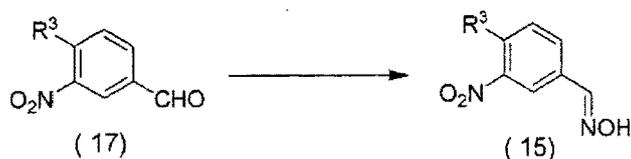
En la reacción anterior, la cantidad del agente de cloración (16) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol del compuesto (15).

50 La temperatura de reacción en la reacción está generalmente dentro de un intervalo de -20 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

55 Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (13). El compuesto aislado (13) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

Método de producción de referencia 8:

El compuesto (15) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (17) con hidroxilamina.



5 donde R^3 es como se ha definido anteriormente.

La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

10 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; ésteres, tales como acetato de etilo; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; alcoholes, tales como etanol y metanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; agua; y sus mezclas.

15 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 realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas, tales como trietilamina; carbonatos, tales como carbonato sódico; y hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido sódico.

20 En la reacción anterior, la cantidad de la hidroxilamina que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol 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 mol con respecto a 1 mol de la sal de hidroxilamina con un ácido mineral.

25 En la reacción anterior, la temperatura reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

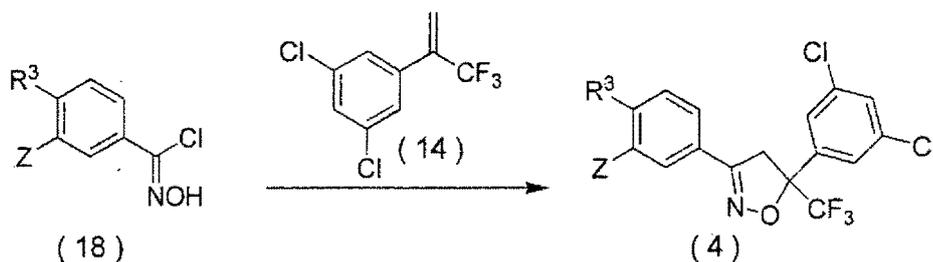
Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (15). El compuesto aislado (15) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

30

Método de producción de referencia 9:

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

35



donde R^3 y Z son como se han definido anteriormente.

40 La reacción se realiza generalmente en un disolvente.

45 Los ejemplos del disolvente que se va a usar en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, *tert*-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter y 1,4-dioxano; amidas de ácido, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarburos, tal como tolueno; ésteres, tales como acetato de etilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; y sus mezclas.

Los ejemplos de la base que se va a usar en la reacción incluyen hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro sódico; carbonatos, tal como carbonato potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tal como *tert*-butóxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trietilamina y piridina.

50

En la reacción anterior, la cantidad del compuesto (14) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 mol 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 mol con respecto a 1 mol del compuesto (18).

- 5 En la reacción del compuesto (18) con una base, la temperatura reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0,5 a 24 horas.

La mezcla de reacción obtenida por la reacción del compuesto (18) con una base puede usarse directamente en la reacción con el compuesto (14). La temperatura de reacción en la reacción está generalmente dentro de un intervalo de 0 °C a 80 °C, y el tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 24 horas.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico, secado y concentración, para aislar el compuesto (4). El compuesto aislado (4) puede purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o similares.

15 Ejemplos de los parásitos de los animales que se controlan por el presente compuesto de hidrazida o el agente de control de la presente invención incluyen los siguientes:

20 Pulgas (Aphaniptera): *Pulex* spp., tales como la pulga del ser humano (*Pulex irritans*); *Ctenocephalides* spp., tales como la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*); *Xenopsylla* spp., tales como la pulga oriental de la rata (*Xenopsylla cheopis*); *Tunga* spp., tales como la nigua (*Tunga penetrans*); *Echidnophaga* spp., como la pulga del pollo (*Echidnophaga gallinacea*); *Nosopsyllus* spp., tales como la pulga europea del ratón (*Nosopsyllus fasciatus*); y similares.

25 Piojos (Anoplura): *Pediculus* spp., tales como el piojo de la cabeza (*Pediculus humanus capitis*); *Phtirus* spp., tales como el piojo ladilla (*Phtirus pubis*); *Haematopinus* spp., tales como los piojos del ganado (*Haematopinus eurysternus*) y el piojo del cerdo (*Haematopinus suis*); *Damalinia* spp., tales como el piojo de la oveja (*Damalinia ovis*) y *Damalinia bovis*; *Linognathus* spp., tales como el piojo de nariz larga del ganado (*Linognathus vituli*) y el piojo de la cara de las ovejas (*Linognathus ovillus*), *Solenopotes* spp., tales como el pequeño piojo azul del ganado (*Solenopotes capillatus*), y similares.

30 Malófagos: *Menopon* spp., tales como el piojo del pollo (*Menopon gallinae*); *Trimenopon* spp.; *Trinoton* spp.; *Trichodectes* spp., tales como el piojo mordedor del perro (*Trichodectes canis*); *Felicola* spp., tales como el piojo del gato (*Felicola subrostratus*); *Bovicola* spp., tales como el piojo mordedor del ganado (*Bovicola bovis*); *Menacanthus* spp., tales como el piojo del cuerpo del pollo (*Menacanthus stramineus*); *Werneckiella* spp.; y *Lepikentron* spp.; y similares.

35 Hemípteros: *Cimex* spp., tales como el chinche (*Cimex lectularius*) y el chinche tropical (*Cimex hemipterus*); *Reduvius* spp., tales como *Reduvius senilis*; *Arilus* spp., tales como *Arilus critatus*; *Rhodnius* spp., tales como *Rhodnius prolixus*; *Triatoma* spp., tales como el chinche triatomino (*Triatoma rubrofasciata*); *Panstrongylus* spp.; y similares.

40 Garrapatas (Acarina): *Amblyomma* spp., tales como la garrapata estrella solitaria (*Amblyomma americanum*) y *Amblyomma maculatum*; *Boophilus* spp., tales como la garrapata del ganado y *Boophilus annulatus*; *Dermacentor* spp., tales como la garrapata americana del perro (*Dermacentor variabilis*), *Dermacentor taiwanicus* y *Dermacentor andersoni*; *Haemaphysalis* spp., tales como la garrapata de matorral (*Haemaphysalis longicornis*), *Haemaphysalis flava* y *Haemaphysalis campanulata*; *Ixodes* spp., tales como el *Ixodes ovatus*, garrapata de la taiga (*Ixodes persulcatus*), garrapata de patas negras (*Ixodes scapularis*), garrapata de patas negras occidental (*Ixodes pacificus*) e *Ixodes holocyclus*; *Rhipicephalus* spp. tales como la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) y *Rhipicephalus appendiculatus*; *Argas* spp., tales como la garrapata de las aves (*Argas persicus*); *Ornithodoros* spp., tales como *Ornithodoros hermsi* y *Ornithodoros turicata*; ácaros psoróptidos tales como el ácaro de las costras de la oveja (*Psoroptes ovis*) y el ácaro de la sarna psoróptica del caballo (*Psoroptes equi*); *Cnemidocoptes* spp., tales como *Cnemidocoptes mutans*; *Notoedres* spp., tales como el ácaro de la sarna del gato (*Notoedres cati*) y el ácaro de la sarna del oído de la rata (*Notoedres muris*); *Sarcoptes* spp., tales como el ácaro de la sarna sarcóptica (*Sarcoptes scabiei*); *Otodectes* spp., tales como el ácaro del oído (*Otodectes cynotis*); *Listrophorus* tal como la sarna de la piel del conejo (*Listrophorus gibbus*); *Chorioptes* spp.; *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Cytodites* spp.; *Laminosioptes* spp.; *Dermanyssus* spp., tales como el ácaro parasitoide (*Dermanyssus gallinae*); *Ornithonyssus* spp., tales como el ácaro de las aves del norte (*Ornithonyssus sylviarum*) y la garrapata casera (*Ornithonyssus bacoti*); *Varroa* spp., tales como el ácaro de la abeja melífera (*Varroa jacobsoni*); *Cheyletiella* spp., tales como el ácaro cheilético del perro (*Cheyletiella yasguri*) y el ácaro del gato (*Cheyletiella blakei*); *Ornithocheyletia* spp.; *Demodex* spp., tales como el ácaro folicular del perro (*Demodex canis*) y el ácaro folicular del gato (*Demodex cati*); *Myobia* spp.; *Psorergates* spp.; *Trombicula* spp., tales como el ácaro trombicúlido (*Trombicula akamushi*), *Trombicula pallida* y *Trombicula scutellaris*.

50 Entre estos ectoparásitos de los animales, las pulgas, los piojos y las garrapatas se ejemplifican particularmente.

Los animales diana a los que se aplica el presente compuesto de hidrazida o el agente de control de la presente invención son generalmente los que son huéspedes de los parásitos de animales anteriores, e incluyen, por ejemplo, animales homeotérmicos y heterotérmicos, que se crían como ganado o mascotas. Ejemplos de animales homeotérmicos incluyen mamíferos tales como la vaca, el búfalo de agua, la oveja, cabra, cerdo, camello, ciervo, gamo, reno, caballo, burro, perro, gato, conejo, hurón, ratón, rata, hámster, ardilla, y mono; animales de peletería

tales como visón, chichilla, y mapache; y aves tales como el pollo, ganso, pavo, pato, paloma, loro y codorniz. Ejemplos de animales heterotérmicos incluyen reptiles tales como el galápago y la tortuga marina, *Trachemys scripta*, tortuga semiacuática de Reeve, lagarto, iguana, camaleón, geco, pitón, Colubridae, y cobra; y peces tales como peces de agua dulce y peces de agua salada, por ejemplo, trucha, carpa, y anguila. Se prefieren los animales homeotérmicos, y son más preferidos los mamíferos tales como perro, gato, vaca, caballo, cerdo, oveja y cabra.

En el agente de control de la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede utilizar solo, pero generalmente se formula con vehículos inertes tales como vehículos sólidos y vehículos líquidos, y opcionalmente con otros aditivos de formulación tales como tensioactivos y similares. El agente de control de la presente invención normalmente es una formulación que se obtiene mezclando los vehículos inertes tales como los vehículos sólidos y los vehículos líquidos, y añadiendo opcionalmente a los mismos, tensioactivos y otros aditivos de formulación. Ejemplos de la formulación incluyen formulaciones líquidas tales como un concentrado emulsionante, formulación en aceite, formulación en líquido oleoso, formulación líquida acuosa, solución, champú, y formulación en suspensión; polvos; gránulos; formulación en pasta; crema; ungüento; formulación microencapsulada, formulación en espuma, formulación en aerosol, formulación en gas de dióxido de carbono; comprimidos, comprimidos masticables, formulación en bolo, formulación en cápsulas; en premezcla de pienso para animales; jarabe; formulación en capas, formulación tipo película, formulación en resina; formulación en inyección; formulación en implante; y formulación en supositorios. La formulación adecuada se elige 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.

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

Ejemplos de 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 dietil éter, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol monometil éter, tetrahydrofurano, 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 la acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, y ciclohexanona; hidrocarburos aromáticos o alifáticos tales como el xileno, tolueno, alquilnaftaleno, fenilxilitano, queroseno, gasoil, hexano, ciclohexano, y parafina líquida; sulfóxidos tales como el dimetil sulfóxido; amidas ácidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetoamida; N-metil-2-pirrolidona, γ -butirolactona; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de semillas de algodón, aceite de ricino, y aceite de palma; aceites esenciales vegetales tales como aceite de naranja, aceite de hisopo, y aceite de limón; aceites de silicona, tales como aceite de dimetil silicona, aceite de dimetil silicona de alto peso molecular, aceite de silicona cíclica, aceite de silicona amino modificada, y aceite de metilfenil silicona; agua y similares.

Ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfólicos, tensioactivos aniónicos, y tensioactivos catiónicos, específicamente son los siguientes:

Tensioactivos no iónicos: ésteres sorbitán de ácidos grasos tales como el estearato de sorbitán, y oleato de sorbitán; ésteres glicerina de ácidos grasos tales como el estearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, estearato de poliglicerilo, isoestearato de poliglicerilo y oleato de poliglicerilo; polioxietilén alquil éteres tales como el polioxietilén lauril éter, polioxietilén cetil éter, polioxietilén estearil éter, polioxietilén oleil éter, y polioxietilén estiril fenil éter; ésteres de sorbitán de ácido graso polioxietilénados tales como ésteres de sorbitán polioxietilénado de ácidos grasos del coco, oleato sorbitán polioxietilénado, y el estearato de sorbitán polioxietilénado; los ésteres de sorbitol de ácido graso polioxietilénados tales como el tetraoleato de sorbitol polioxietilénado; aceite de ricino polioxietilénado, alquilfenol poliglicol éter, y similares.

Tensioactivos aniónicos: alquil sulfatos tales como lauril sulfato sódico y lauril sulfato de trietanolamina; sulfatos de alquil polioxietilén éter tales como el sulfato de alquil polioxietilén éter sódico y el sulfato de lauril polioxietilén éter de trietanolamina; sulfonato de alquilbenceno tales como el sulfonato de dodecilbenceno sódico; fosfatos de alquil polioxietilén éter tales como el fosfato de dipolioxietilén lauril éter sódico y el fosfato de dipolioxietilén oleil éter sódico.

Tensioactivos catiónicos: sales de alquil amonio tales como el cloruro de cetiltrimetil amonio, y el cloruro de dimetil diestearil amonio.

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

Ejemplos de agentes dispersantes incluyen sulfonato de lignina y metil celulosa.

Ejemplos de los antioxidantes incluyen BHT y BHA.

5 Ejemplos de agentes colorantes incluyen colorantes alimentarios del alquitrán como el Rojo nº 2 (Amaranto), Rojo nº 3 (Eritrosina), Amarillo nº 4 (Tartracina), Verde nº 3 (Verde rápido FCF), y Azul nº 1 (Azul brillante FCF); óxido de hierro, óxido de titanio, azul de Prusia, tinte alizarina, tintes azo, y tinte Ftalocianina.

Ejemplos de los estabilizantes ligeros incluyen compuestos de benzofenona, compuestos de benzoato, y compuestos de benzotriazol.

10 Ejemplos de adhesivos incluyen bentonita, ácido silícico coloidal, derivados de la celulosa, derivados del almidón, poliacrilatos, polímeros naturales, sales del ácido algínico, y gelatina.

15 Ejemplos de aglutinantes en los comprimidos y comprimidos masticables incluyen metilcelulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietilcelulosa, derivados proteicos tales como zeína y gelatina; polímeros sintéticos tales como alcohol polivinílico 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 magnésico y talco; disgregantes tales como almidón, celulosa, y carbonatos.

20 Los comprimidos se pueden producir, por ejemplo, mezclando el presente compuesto de hidrazida con aglutinantes y similares, y comprimiendo la mezcla resultante hasta un tamaño adecuado. Los comprimidos se pueden revestir, si se desea. Ejemplos del agente de revestimiento a utilizar para los comprimidos revestidos incluyen los que contienen ácido acético- ácido ftálico celulosa, dietilftalato, etanol, y diclorometano; los que contienen hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, agua, y dióxido de titanio; agentes de revestimiento de película entérica tales como el polivinil acetal dietilaminoacetato; y otros materiales que forman películas tales como los agentes colorantes alimentarios, y la hidroxipropil metil celulosa que contienen disolventes acuosos o no acuosos. Los agentes de revestimiento en película pueden contener plastificantes o agentes colorantes.

30 Ejemplos de propelentes para la formulación en espuma, formulación en aerosol, o formulación en gas de dióxido de carbono incluye gases de propano, gas butano; gases de Freón, gases de petróleo licuado, dimetil éter, y gases de dióxido de carbono.

35 Ejemplos de bases para la formulación de resina incluyen polímeros de cloruro de vinilo, copolímeros de etileno, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos, y polietilen tereftalato. Las bases contienen opcionalmente ésteres de ácido ftálico tales como dimetil ftalato y dioctil ftalato, y plastificantes tales como ésteres del ácido adípico y ácido esteárico. La formulación de resina se puede formar en, por ejemplo, collares de animales, orejeras de animales y similares, amasando el presente compuesto de hidrazida en la base con una máquina de amasado normal, y luego dando forma a la mezcla por modelado por inyección, modelado por extrusión, modelado por presión, o similares. Si fuera necesario, los productos de modelado pueden además procesarse para darles forma, cortarlos o similar, para obtener las orejeras de animales y similares.

Ejemplos de cápsulas para la formulación en cápsulas incluyen cápsulas de gelatina y cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa.

45 Ejemplos de las bases para los supositorios incluyen manteca de cacao, manteca de laurel, polietilenglicol, glicerogelatina, estearato sódico, witepsol, y sus mezclas.

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

55 El método de control de ectoparásitos de los animales que implican el uso del compuesto de hidrazida de acuerdo con la presente invención (a partir de ahora designado como "el método de control habilitado por la presente invención") comprende la aplicación del presente compuesto de hidrazida a un animal. Se tiene que entender que el compuesto se aplica generalmente en una cantidad eficaz.

60 De acuerdo con el método de control habilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida puede actuar sobre los ectoparásitos de los animales de manera terapéutica, supresora, profiláctica o protectora.

Por el método de control habilitado por la presente invención, los ectoparásitos de los animales pueden eliminarse sistémica o no sistémicamente. El método de control habilitado por la presente invención se puede aplicar a los ectoparásitos de los animales en todos o cualquiera de los estados de desarrollo.

65 En el método de control habilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede administrar a un animal huésped por vía oral o parenteral. Ejemplos del método para administración oral incluyen la

administración del presente compuesto de hidrazida en forma de formulación oral a un animal. Ejemplos del método para la administración parenteral incluye la aplicación del presente compuesto de hidrazida a un animal en forma de una preparación externa para la piel, una formulación en inyección, un supositorio, una formulación en implante, o una formulación en resina con una forma adecuada tal como un collar o una orejera.

5

(1) Administración vía oral:

En el método de control habilitada por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida se puede administrar por vía oral a un animal en forma de, por ejemplo, formulaciones líquidas tales como un concentrado emulsionante, soluciones oleosas, formulación líquida oleosa, formulación líquida acuosa, solución, formulación en suspensión; gel; polvos; gránulos; formulación en pasta; comprimidos; comprimidos masticables; formulación en bolo; formulación en cápsulas; premezcla de pienso para animales; o jarabe.

10

(2) Administración parenteral:

15

(a) Aplicación externa en piel:

En el método de control habilitado por la presente invención, el presente compuesto de hidrazida puede aplicarse externamente a la piel de un animal, por ejemplo en forma de formulaciones líquidas tales como un concentrado emulsionante, solución oleosa, formulación líquida oleosa, formulación líquida acuosa, solución, champú, o formulación en suspensión; polvos; crema; ungüento; formulación en aerosol, o formulación en capas, por aplicación por unción dorsal puntual, aplicación por unción dorsal continua, inmersión, pulverización, revestimiento, baño, lavado, frotado, dispersión, o similares. Los métodos de aplicación preferidos son aplicación en unción dorsal puntual y aplicación en unción dorsal continua.

20

25

La aplicación en unción dorsal puntual generalmente significa aplicar gotas o el revestimiento de una formulación líquida en la piel desde la cabeza a la cola de un animal huésped.

30

La aplicación por unción dorsal continua generalmente significa la aplicación por vertido de una formulación líquida a lo largo de la línea del lomo de un animal huésped.

En este caso, el presente compuesto de hidrazida se puede formular en una formulación líquida utilizando los vehículos líquidos anteriores.

35

(b) Aplicación por inyección:

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

40

(c) Otras aplicaciones:

En el método de control habilitado 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 la forma adecuada tal como un collar o una orejera.

45

La cantidad del presente compuesto de hidrazida que se aplica a un animal puede variar dependiendo del tipo de animal diana o el ectoparásito del animal que se va a controlar, pero generalmente es de 1 a 5.000 mg/kg de peso vivo del animal. Cuando el presente compuesto de hidrazida se administra por vía oral o por inyección, la cantidad es preferentemente de 1 a 100 mg/kg. En la administración vía oral la cantidad es más preferentemente de 1 a 50 mg/kg, y 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 a 100 mg/kg, y más preferentemente de 5 a 50 mg/kg.

50

55 Ejemplos

En lo sucesivo en este 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 intermedios para 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.

60

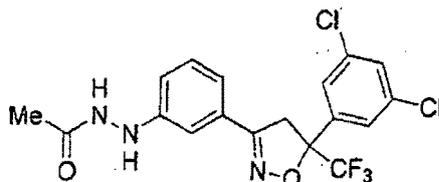
En primer lugar, se describirán a continuación los Ejemplos de Producción de los presentes compuestos de hidrazida:

65

Ejemplo de Producción 1:

Se disolvió N'-acetil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *tert*-butilo (250 mg) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 7 en tetrahidrofurano (1 ml), y al mismo se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,5 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}acetohidrazida (179 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (1)").

El presente compuesto de hidrazida (1):

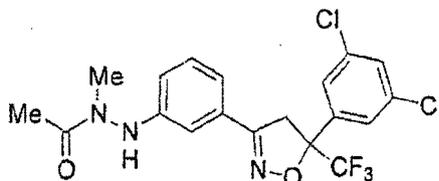


Punto de fusión: 100 °C

Ejemplo de Producción 2:

A N'-acetil-N'-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *tert*-butilo (324 mg) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 8 se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}acetohidrazida (290 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (2)").

El presente compuesto de hidrazida (2):

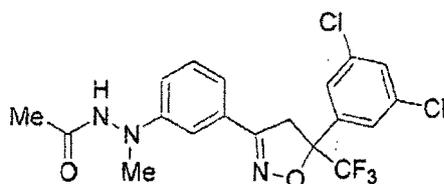


Punto de fusión: 88 °C

Ejemplo de Producción 3:

Se disolvieron N-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina en bruto (1,00 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 12 y trietilamina (180 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y a los mismos se les añadió gota a gota cloruro de acetilo (139 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}acetohidrazida (498 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (3)").

El presente compuesto de hidrazida (3):

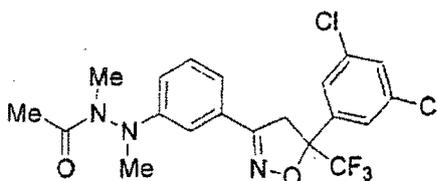


Punto de fusión: 87 °C

5 Ejemplo de Producción 4:

Se disolvió N'-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}acetohidrazida (248 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción 3 en N,N-dimetilformamida (2 ml), y a la misma se le añadieron carbonato sódico (92 mg) y yoduro de metilo (87 mg) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla se le añadió *tert*-butil metil éter (20 ml), y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-metil-N'-metil-N'-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}acetohidrazida (140 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (4)").

15 El presente compuesto de hidrazida (4):



Punto de fusión: 151 °C

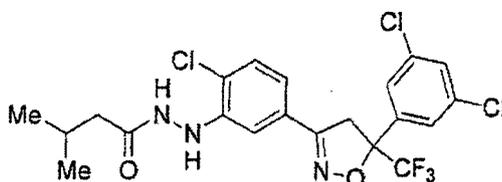
20

Ejemplo de Producción 5:

A N'-isovaleril-N'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *tert*-butilo (280 mg) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 18 se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}isovalerohidrazida (222 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazina (5)").

30

El presente compuesto de hidrazina (5):



35

Punto de fusión: 84 °C

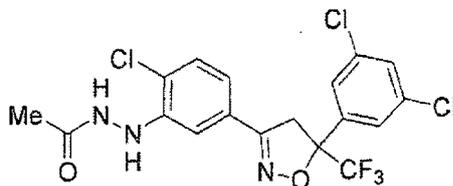
Ejemplo de Producción 6:

Se disolvió 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a la misma se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (44 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil}acetohidrazida (168 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el

45

presente compuesto de hidrazida (6)").

El presente compuesto de hidrazida (6):



5

Punto de fusión: 94 °C

Ejemplo de Producción 7:

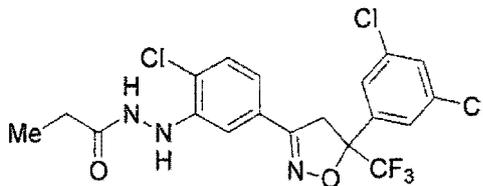
10

Se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a las mismas se les añadió gota a gota cloruro de propionilo (52 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]propionohidrazida (195 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (7)").

15

El presente compuesto de hidrazida (7):

20



Punto de fusión: 92 °C

Ejemplo de Producción 8:

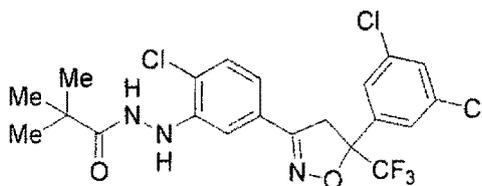
25

Se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (52 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a las mismas se les añadió cloruro de pivaloilo (62 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]pivalohidrazida (198 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (8)").

30

El presente compuesto de hidrazida (8):

35



Punto de fusión: 106 °C

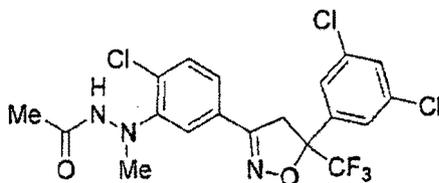
40

Ejemplo de Producción 9:

Se disolvieron N-metil-N-[2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]hidrazina (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 23 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml), y a las

mismas se les añadió gota a gota cloruro de acetilo (43 mg) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-metil-N'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]acetohidrazida (204 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (9)").

El presente compuesto de hidrazida (9):



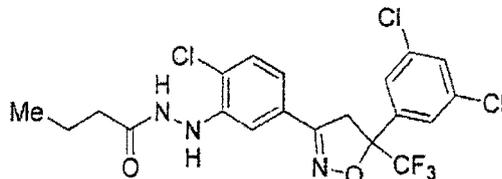
10

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,88-7,24 (7H, m), 4,09-4,04 (1H, m), 3,70-3,66 (1H, m), 3,29-3,07 (3H, m), 2,17-1,91 (3H, m).

Ejemplo de Producción 10:

15 Se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a las mismas se les añadió cloruro de butirilo (50 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil}butirohidrazida (121 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (10)").

El presente compuesto de hidrazida (10):



25

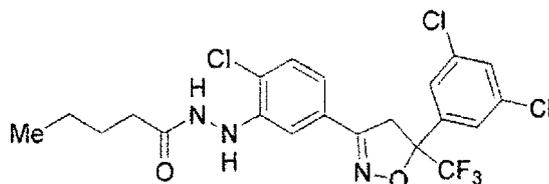
Punto de fusión: 82 °C

Ejemplo de Producción 11:

30 Se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a las mismas se les añadió cloruro de pentanoilo (57 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil}pentanohidrazida (164 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (11)").

El presente compuesto de hidrazida (11):

40

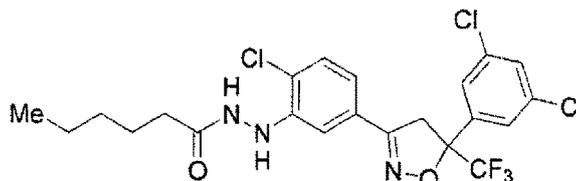


Punto de fusión: 89 °C

45 Ejemplo de Producción 12:

Se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (200 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 15 y trietilamina (57 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y a las mismas se les añadió cloruro de hexanoilo (63 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-[5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil]hexanohidrazida (134 mg; en lo sucesivo en este documento denominado como "el presente compuesto de hidrazida (12)").

10 El presente compuesto de hidrazida (12):



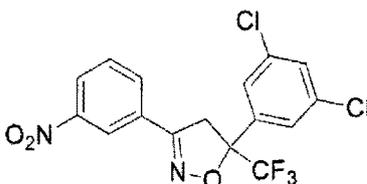
Punto de fusión: 80 °C

15 En lo sucesivo en este documento, se describirán Ejemplos de Producción de Referencia de los intermedios para la producción de los presentes compuestos de hidrazida:

Ejemplo de Producción de Referencia 1:

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

30 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nitrobenzoceno:



¹H RMN (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).

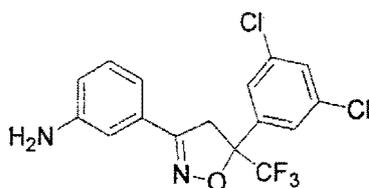
35

Ejemplo de Producción de Referencia 2:

A una solución acuosa al 2,5% de ácido acético (1 ml) se le añadió un polvo de hierro (malla 10-20; 192 mg). A la mezcla se le añadió una suspensión de 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nitrobenzoceno (232 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 1 en etanol (1,5 ml) a 75 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, a la misma se le añadió más cantidad de polvo de hierro (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Después, el filtrado se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (198 mg).

45

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



¹H RMN (CDCl₃) 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).

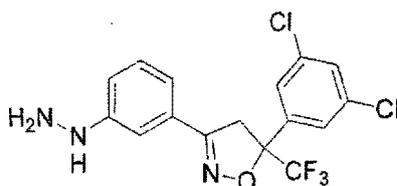
5

Ejemplo de Producción de Referencia 3:

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

15

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



20

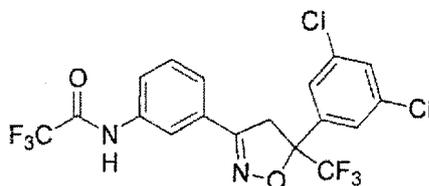
Ejemplo de Producción de Referencia 4:

En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (3,0 g) obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Producción de Referencia 2 y trietilamina (971 mg), y al mismo se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhidrido (1,85 g) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y a la misma se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,84 g).

25

30

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



¹H RMN (CDCl₃) 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).

35

Ejemplo de Producción de Referencia 5:

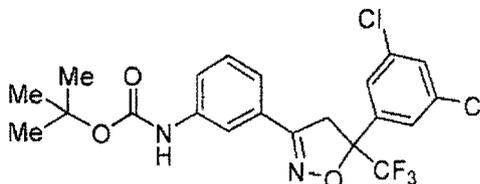
En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,84 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 4 y dicarbonato di-*tert*-butilo (8,21 g). A la mezcla se le añadió 4-dimetilpiridina (195 mg) a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

40

45

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener {3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *terc*-butilo (3,5 g).

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

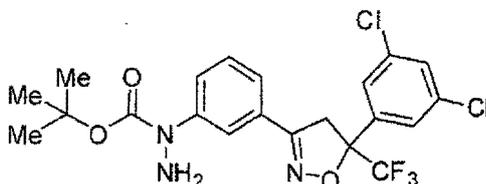


10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,81 (1H, s), 7,51 (2H, s), 7,42-7,39 (2H, m), 7,35-7,31 (2H, m), 6,55 (1H, s a), 4,11 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 16,9 9 Hz) 1,53 (9H, s).

Ejemplo de Producción de Referencia 6:

15 Se disolvió {3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de *terc*-butilo (3,50 g) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 5 en *terc*-butil metil éter (22 ml), y al mismo se le añadieron una solución acuosa al 28% de hidróxido sódico (23 ml), amoniaco acuoso (7 ml), cloruro de amonio (2,56 g), y cloruro de trioctil metil de amonio (100 mg). A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución acuosa al 5% de hipoclorito sódico (53 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 12 horas, la capa orgánica se separó. A la capa acuosa se le añadió *terc*-butil metil éter y se extrajo de nuevo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (1,52 g).

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



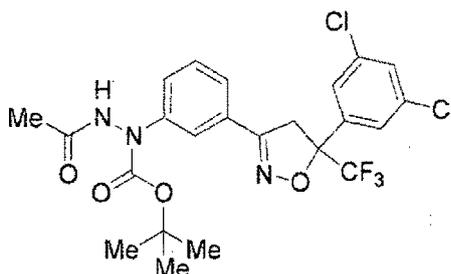
25 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,87 (1H, s), 7,72-7,29 (6H, m), 4,42 (2H, s a), 4,09 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 1,53 (9H, s).

Ejemplo de Producción de Referencia 7:

30 Se disolvió N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (1,39 g) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 6 y trietilamina (330 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (12 ml) y a los mismos se les añadió gota a gota cloruro de acetilo (257 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-acetil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (1,30 g).

35

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

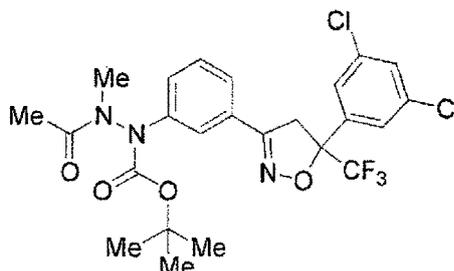


40 Punto de fusión: 111 °C

Ejemplo de Producción de Referencia 8:

Se suspendió hidruro sódico (oleoso al 60%; 78 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y al mismo se le añadió gota a gota una solución de N'-acetil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (800 mg) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 7 en tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la misma se le añadió yoduro de metilo (355 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-acetil-N'-metil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de *terc*-butilo (697 mg).

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

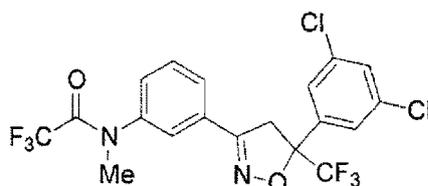


15

Ejemplo de Producción de Referencia 9:

Se disolvieron N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,71 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 4 y yoduro de metilo (1,34 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a los mismos se les añadió carbonato sódico (1,31 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo seguido de ácido clorhídrico 2 N y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico de forma secuencial. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-metil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,70 g).

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



30

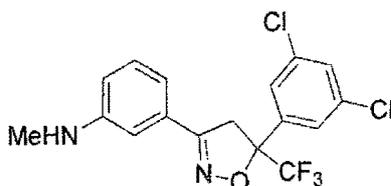
$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7,69-7,35 (7H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,46-3,43 (3H, m).

Ejemplo de Producción de Referencia 10:

Se disolvió N-metil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,52 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 9 en metanol (15 ml), y a la misma se le añadieron carbonato sódico (2,00 g) y agua (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, a la mezcla se le añadió acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 2% seguido de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 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:



¹H RMN (CDCl₃) 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), 3,57 (1H, d, J = 17,3 Hz), 2,86 (3H, s).

5

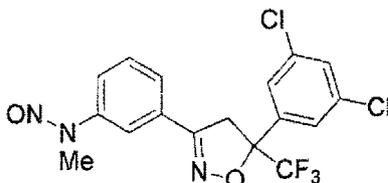
Ejemplo de Producción de Referencia 11:

Se disolvió N-metil-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,6 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 10 en tetrahidrofurano (4 ml), y a la misma se le añadieron a ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y agua (3,0 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (581 mg) en agua (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-metil-N-nitroso-3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,78 g).

10

15

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



¹H RMN, (CDCl₃) 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

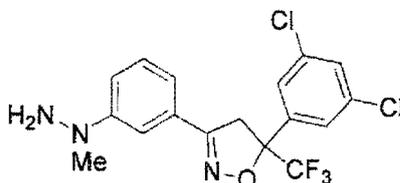
Ejemplo de Producción de Referencia 12:

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 por el Ejemplo de Producción de Referencia 11, etanol (2 ml), agua (2 ml) y ácido acético (2 ml) se le añadió cinc (695 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, esta mezcla se filtró. Al filtrado se le añadió hidrogenocarbonato sódico anhidro, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-metil-N-{3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina en bruto (1,1 g).

25

30

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



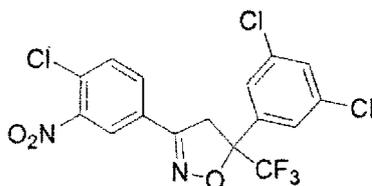
Ejemplo de Producción de Referencia 13:

En dimetilformamida (30 ml), se disolvieron 2-cloro-5-hidroxiiminometilnitrobenzoceno (2,92 g) y N-clorosuccinimida (1,94 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (3,50 g) seguido de trietilamina (1,46 g), y después la mezcla se agitó durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzoceno (4,42 g).

40

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

45

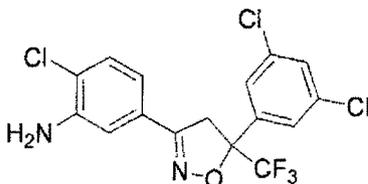


^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 (1H, t, J = 1,6 Hz), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz).

5 Ejemplo de Producción de Referencia 14:

Se añadió un polvo de hierro (3,46 g) a una mezcla de ácido acético (0,38 g), agua (15 ml) y etanol (30 ml) a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenceno (2,73 g) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 13 a 75 °C. Después de agitar a 75 °C durante 50 minutos, la mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (1,65 g).

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

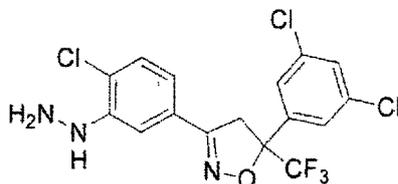


^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,49 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 4,18 (2H, s a), 4,03 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,4 Hz).

20 Ejemplo de Producción de Referencia 15:

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 por el Ejemplo de Producción de Referencia 14, y al mismo se le añadió a ácido clorhídrico concentrado (6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, esta solución se enfrió a 0 °C, y al mismo se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (93 mg) en agua (3 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) (507 mg) en ácido clorhídrico concentrado (4 ml). Después, la mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido sódico 2 N, y la capa acuosa se extrajo con *t*-butil metil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-clorofenilhidrazina en bruto (510 mg).

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

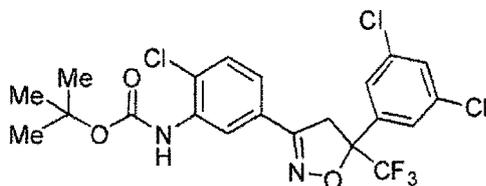


35 Ejemplo de Producción de Referencia 16:

Se disolvió trifosgeno (6,3 g) en tolueno (50 ml), y al mismo se le 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 por el Ejemplo de Producción de Referencia 1,4 en tolueno (50 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió tolueno (50 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a la misma se le añadió *terc*-butanol (100 ml). A esta solución se le añadió gota a gota trietilamina (14,6 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener {2-

cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo (9,81 g).

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

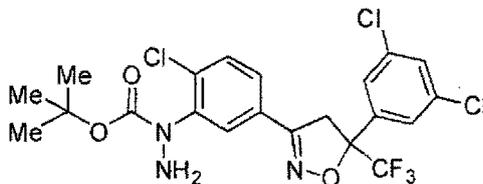


- 5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 8,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, s a), 4,11 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,70 (1H, d, J = 17,3 Hz), 1,55 (9H, s).

Ejemplo de Producción de Referencia 17:

- 10 Se suspendió hidruro sódico (oleoso al 60%; 760 mg) en tetrahidrofurano (200 ml), y al mismo se le añadió gota a gota una solución de *terc*-butil {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo (8,80 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 16 en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió D-(difenilfosforil)-hidroxilamina (6,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbato de *terc*-butilo (6,58 g).

- 20 N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbato de de *terc*-butilo:

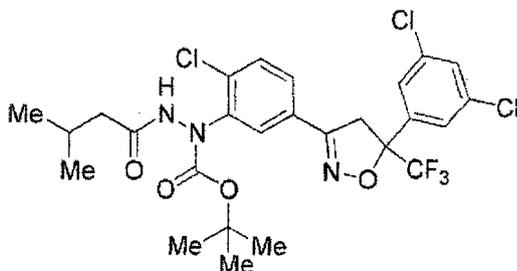


$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 7,55-7,44 (6H, m), 4,07 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 17,1 Hz), 1,41 (9H, s a).

Ejemplo de Producción de Referencia 18

- 25 En tetrahidrofurano (2 ml), se disolvieron N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbato de *terc*-butilo (262 mg) obtenido por el Ejemplo de Producción de Referencia 17 y trietilamina (61 mg), y a los mismos se les añadió gota a gota cloruro de isovalerilo (72 mg) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N'-isovaleril-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil]carbato de *terc*-butilo.

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



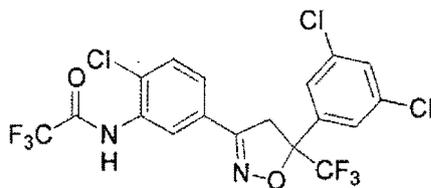
- 35 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 7,82-7,70 (3H, m), 7,48-7,44 (4H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,18-2,10 (3H, m), 1,45 (9H, d, J = 52,9 Hz), 0,98 (6H, d, J = 6,1 Hz).

Ejemplo de Producción de Referencia 19:

- 40 En tetrahidrofurano (20 ml), se disolvieron 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (3,04 g) obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Producción de Referencia 14 y trietilamina (772 mg), y a los mismos

se les añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhídrido (1,47 g) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con *tert*-butil metil éter. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 N seguido de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,63 g).

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

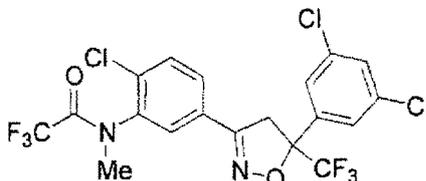


¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,48 (1H, s a), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, s), 7,43-7,42 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz).

Ejemplo de Producción de Referencia 20:

Se suspendió hidruro sódico (oleoso al 60%) en N,N-dimetilformamida (15 ml), y al mismo se le 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 por el Ejemplo de Producción de Referencia 19 en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió yoduro de metilo (1,52 g), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 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).

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

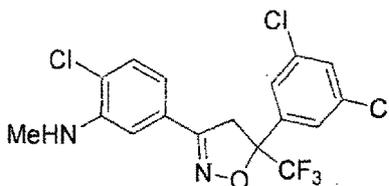


¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,70-7,40 (6H, m), 4,06 (1H, dd, J = 17,2, 13,0 Hz), 3,73-3,64 (1H, m), 3,33-3,32 (3H, m).

Ejemplo de Producción de Referencia 21:

Se disolvió 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 por el Ejemplo de Producción de Referencia 20 en metanol (20 ml), y a la misma se le añadió carbonato potásico (1,97 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El precipitado se retiró por filtración, y al filtrado se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con *t*-butil metil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,20 g).

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



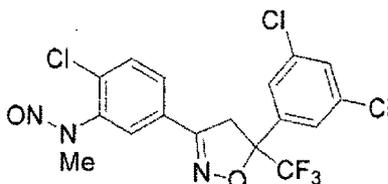
¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,51 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,07 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,67 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,94 (3H, d, J = 5,1 Hz).

Ejemplo de Producción de Referencia 22:

Se disolvió N-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,55 g) obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Producción de Referencia 21 en tetrahidrofurano (4 ml), y a la misma se le añadió ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml) seguido de agua (5,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, esta mezcla se enfrió a 0 °C, y a la misma se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (539 mg)

- 5 en agua (5 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener N-metil-N-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,69 g).

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

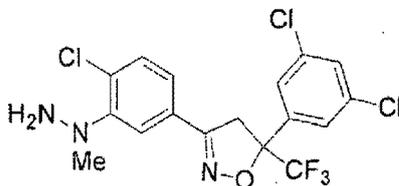


$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,84-7,31 (6H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,41 (3H, s).

Ejemplo de Producción de Referencia 23:

- 15 Se disolvió N-metil-N-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,61 g) obtenida por el Ejemplo de Producción de Referencia 22 en tetrahidrofurano (4 ml), y a la misma se le añadió de forma secuencial etanol (8 ml), agua (8 ml) y ácido acético (8 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió cinc (695 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, esta
- 20 mezcla se filtró. Después, al filtrado se le añadió hidrogenocarbonato sódico anhidro, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-metil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina (764 mg).

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



$^1\text{H RMN}$ (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).

- 30 En lo sucesivo en este documento, se describirán Ejemplos de Formulación del agente de control de la presente invención:

Ejemplo de Formulación 1: Comprimidos

- 35 Un compuesto de hidrazida (100 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), lactosa (68,75 mg), un almidón de maíz (237,5 mg), una celulosa microcristalina (43,75 mg), una polivinil pirrolidona (18,75 mg), un almidón de carboximetil sódico (28,75 mg) y estearato de magnesio (2,5 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

40 Ejemplo de Formulación 2: Comprimidos

- Un compuesto de hidrazida (25 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), D-manitol (73 g), un almidón de maíz (30 mg), una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (7 mg), una solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa (cantidad apropiada) y estearato de magnesio (cantidad apropiada) se mezclan entre sí, y la
- 45 mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 3: Comprimidos

- 50 Un compuesto de hidrazida (400 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazina (1) a (12), un almidón de maíz (50 mg), una croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 4: Comprimidos

5 Un compuesto de hidrazida (60 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), una celulosa microcristalina (45 mg), una polivinil pirrolidona (4 mg), un almidón de carboximetil sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg) y un talco (1 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 5: Comprimidos

10 Un compuesto de hidrazida (10 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), un almidón (15 mg), lactosa (127 mg), una carboximetilcelulosa cálcica (15 mg), estearato de magnesio (1 mg) y un talco (2 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 6: Comprimidos

15 Un compuesto de hidrazida (100 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), una dextrina (600 mg), un almidón de patata (200 mg), un polvo de alimento para animales (60 mg), un aceite de sésamo (20 mg) y agua (20 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 7: Comprimidos

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

Ejemplo de Formulación 8: Comprimidos

30 Un compuesto de hidrazida (10 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazina (1) a (12), Partículas Finas para 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 cálcica (4 mg) y estearato de magnesio (0,4 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 9: Comprimidos

35 Un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), estearato de magnesio (4,5 mg), un almidón de maíz (22,5 mg), un almidón de glicolato sódico (9 mg), lauril sulfato sódico (4,5 mg) y una celulosa microcristalina (159,5 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 10: Comprimidos

45 Un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), 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) se mezclan entre sí, y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 11: Comprimidos

50 Un compuesto de hidrazida (200 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), lactosa (200 mg), un almidón de patata (266,5 mg), ácido esteárico (10 mg), un talco (217 mg), estearato de magnesio (2,5 mg), sílice coloidal (32 mg) y etanol (cantidad apropiada) se mezclan entre sí, y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 12: Comprimidos

55 Un compuesto de hidrazida (50 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), estearato de magnesio (7,5 mg) y una celulosa microcristalina (17,5 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla se comprime en comprimidos del tamaño adecuado.

Ejemplo de Formulación 13: Comprimidos

65 Cada uno de los comprimidos obtenidos por los Ejemplos de Formulación 1 a 12 se recubre con un agente de recubrimiento que contiene una mezcla de ácido acético al 20%-celulosa del ácido ftálico, ftalato de dietilo al 3%, etanol y diclorometano en cantidades iguales para obtener los comprimidos recubiertos.

Ejemplo de Formulación 14: Comprimidos

5 Cada uno de los comprimidos obtenidos por los Ejemplos de Formulación 1 a 12 se recubre 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 la misma dióxido de titanio (2,1 g) para obtener los comprimidos recubiertos.

Ejemplo de Formulación 15: Formulación de cápsula

10 Un compuesto de hidrazida (25 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), lactosa (60 mg), un almidón de maíz (25 mg), una carmelosa cálcica (6 mg) e hidroxipropil metilcelulosa al 5% (cantidad apropiada) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura o cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa para obtener una formulación de cápsula.

Ejemplo de Formulación 16: Formulación de cápsula

15 Un compuesto de hidrazida (200 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), lactosa (148 mg) y estearato de magnesio (2 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura o cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa para obtener una formulación de cápsula.

Ejemplo de Formulación 17: Formulación de cápsula

20 Un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), un almidón seco (200 mg) y estearato de magnesio (10 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura o cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa para obtener una formulación de cápsula.

Ejemplo de Formulación 18: Formulación de cápsula

30 Un compuesto de hidrazida (250 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), una celulosa microcristalina (400 mg), un dióxido de silicio fumante (10 mg) y ácido esteárico (5 mg) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura o cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa para obtener una formulación de cápsula.

Ejemplo de Formulación 19: Formulación de cápsula

35 Un compuesto de hidrazida (20 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), lactosa (251,8 mg), gelatina (2 mg), un almidón de maíz (10 mg), talco (15 mg) y agua (cantidad apropiada) se mezclan entre sí, y la mezcla resultante se carga en cápsulas de gelatina de cubierta dura o cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa para obtener una formulación de cápsula.

Ejemplo de Formulación 20: Formulación de suspensión oral

45 Un compuesto de hidrazida (1000 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), ácido fumárico (500 mg), cloruro sódico (2000 mg), metilparabeno (150 mg), propilparabeno (50 mg), un azúcar granulado (25000 mg), sorbitol (solución al 70%; 13000 mg), VeegumK (Vanderbilt Co.; 100 mg), una fragancia (35 mg), un colorante (500 mg) y agua destilada (añadida al volumen final de 100 ml) se mezclan entre sí para obtener una formulación de suspensión oral.

Ejemplo de Formulación 21: Formulación de suspensión oral

50 Un compuesto de hidrazida (50 mg) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), una carboximetilcelulosa sódica (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 al volumen final de 5 ml) se mezclan entre sí para obtener una formulación de suspensión oral.

Ejemplo de Formulación 22: Formulación líquida oral

60 Un compuesto de hidrazida (5% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en polisorbato 85 (5% en peso), alcohol bencílico (3% en peso) y propilenglicol (30% en peso). Esta solución se ajusta a pH 6,0 a 6,5 añadiendo un tampón fosfato, y a la misma se le añade agua para que esté a un volumen final deseado para obtener una formulación líquida oral.

Ejemplo de Formulación 23: Formulación líquida oral

65 Un compuesto de hidrazida (10% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se

disuelve de forma homogénea en un aceite de maíz (90% en peso) para obtener una formulación líquida oral.

Ejemplo de Formulación 24: Formulación de pasta oral

5 Se dispersa diestearato de aluminio (5% en peso) con calentamiento en una mezcla de un aceite de palma destilado (57% en peso) y polisorbato 85 (3% en peso). Esta mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se dispersa sacarina (25% en peso) en el vehículo de aceite. A la mezcla se le añade un compuesto de hidrazida (10% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) para obtener una formulación de pasta oral.

10 **Ejemplo de Formulación 25: Gránulos para administración oral**

Un compuesto de hidrazida (5% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se mezcla con un polvo de piedra caliza (95% en peso), y la mezcla se somete a granulación húmeda para obtener gránulos para su administración oral.

15

Ejemplo de Formulación 26: Premezcla de alimento para animales

Un compuesto de hidrazida (0,15% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), un alimento para animales (95% en peso), y una mezcla (4,85% en peso) de fosfato dicálcico, tierra de diatomeas, Aerosil y un carbonato (o tiza) se agitan suficientemente y se mezclan para obtener una premezcla de alimento para animales.

20

Ejemplo de Formulación 27: Premezcla de alimento para animales

25 Un compuesto de hidrazida (0,15% en peso) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12), Aerosil (2,5% en peso), una tiza (2,5% en peso), y un alimento para animales (94,85% en peso) se agitan suficientemente y se mezclan para obtener una premezcla de alimento para animales.

25

Ejemplo de Formulación 28: Formulación líquida

30 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en dietilenglicol monoetil éter (80 g) para obtener una formulación líquida.

30

Ejemplo de Formulación 29: Formulación líquida

35 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en carbonato de propileno (80 g) para obtener una formulación líquida.

35

Ejemplo de Formulación 30: Formulación líquida

40 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en adipato de diisopropilo (80 g) para obtener una formulación líquida.

40

Ejemplo de Formulación 31: Formulación líquida

45 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en adipato de diisobutilo (80 g) para obtener una formulación líquida.

45

Ejemplo de Formulación 32: Formulación líquida

50 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en γ -butirolactona (80 g) para obtener una formulación líquida.

50

Ejemplo de Formulación 33: Formulación líquida

55 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en una mezcla de dietilenglicol monoetil éter (40 g) y adipato de diisopropilo (40 g) para obtener una formulación líquida.

55

Ejemplo de Formulación 34: Formulación líquida

60 Un compuesto de hidrazida (20 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en una mezcla de aceite de silicona (10 g) y dietilenglicol monoetil éter (70 g) para obtener una formulación líquida.

60

Ejemplo de Formulación 35: Concentrado emulsionable

65

Un compuesto de hidrazida (5 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se disuelve en una mezcla de xileno (39,5 g) y N,N-dimetilformamida (39,5 g). A la mezcla se le añaden polioxietileno estiril fenil éter (10 g) y dodecilbencenosulfonato cálcico (6 g), y la mezcla resultante se agita y se mezcla para obtener un concentrado emulsionable.

5

Ejemplo de Formulación 36: Champú

A un compuesto de hidrazida (5 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) se le añaden Nikkol TEALS-42 (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.; una solución acuosa al 42% de trietanolamina lauril sulfato; 60 g) y propilenglicol (20 g). La mezcla resultante se agita suficientemente y se mezcla para dar una solución homogénea, y a la misma se le añade agua (19,5 g), y después la mezcla resultante se agita suficientemente y se mezcla para dar un champú en forma de una solución homogénea.

10

Ejemplo de Formulación 37: Supositorio

Un compuesto de hidrazida (7,2 g) seleccionado entre los presentes compuestos de hidrazida (1) a (12) y Hosco S-55 (fabricado por Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.; 92,8 g) se disuelven y se mezclan a 100 °C, y la mezcla resultante se vierte en un molde para supositorios, se enfría y se solidifica para dar un supositorio.

15

20 A partir de aquí, se describirán los Ejemplos de ensayo que apoyan el excelente efecto de control del agente de control de la presente invención sobre los ectoparásitos de los animales.

Ejemplo de ensayo 1: Actividad pesticida sobre las garrapatas (*Haemophysalis longicornis*) en el ensayo de papel de filtro

25

Se disolvieron cada uno de los presentes compuestos (5), (8), (11) y (12) de hidrazida (5 mg) en acetona (10 ml), y esta solución de acetona (1 ml) se aplicó uniformemente en un lado de un papel de filtro (TOYO N° 2; 5 x 10 cm, el área de superficie del papel de filtro era 50 cm², y por tanto la cantidad del presente compuesto de hidrazida era de 100 mg/m²). Después de secarse, dicho papel de filtro se dobló, y los dos lados del papel se unieron con clips para formar una bolsa. En esta bolsa, se metieron las garrapatas de ensayo (*Haemophysalis longicornis*, garrapatas jóvenes que no se alimentaron con sangre, 10 garrapatas/grupo), y la abertura se cerró con clips para sellarla. Dos (2) días más tarde, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad por la siguiente fórmula:

30

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

35

Como resultado los presentes compuestos (5), (8), (11) y (12) mostraron una mortalidad del 90% o más.

Ejemplo de ensayo 2: Aplicación de gotas contra garrapatas que infestaban ratones (*Haemophysalis longicornis*)

40 El día anterior a la aplicación de las gotas, se depositaron 30 garrapatas de ensayo (*Haemophysalis longicornis*, garrapatas jóvenes) sobre un ratón. Antes de la aplicación de las gotas, se retiraron las garrapatas que no le infestaban.

45

El presente compuesto (5) de hidrazida (5 mg) se disolvió en una mezcla (5 ml) de carbonato de propileno y dietilenglicol monoetil éter en cantidades iguales para preparar una solución al 0,1% p/v. Dicha solución (200 µl) se aplicó en forma de gotas por toda la superficie corporal del ratón con una pipeta. Al grupo control, se le aplicó la mezcla sola (200 µl). Cada aplicación se repitió tres veces por grupo.

50

Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Mortalidad} = 100 \times (\text{número de garrapatas muertas} / \text{garrapatas que infestaban antes de la aplicación de las gotas})$$

55

Como resultado, el presente compuesto (5) de hidrazida dio lugar a una mortalidad del 70% o más.

Ejemplo de ensayo 3: Aplicación de las gotas contra pulgas de gato que infestaban ratones (*Ctenocephalides felis*)

60

El presente compuesto (5) de hidrazida (25 mg) se disolvió en carbonato de propileno (5 ml) para preparar una solución al 0,5% p/v. Dicha solución (200 µl) se aplicó en forma de gotas a lo largo de la línea dorsal de un ratón con una pipeta. Al grupo de control, se le aplicó el carbonato de propileno solo (200 µl). Cada aplicación se repitió 3 veces en cada grupo.

65

Después de la aplicación de las gotas, se depositaron 20 pulgas de gato en cada ratón. Dos (2) días más tarde, se examinó el número de pulgas muertas y se calculó la mortalidad según la fórmula siguiente:

% Mortalidad = 100 x (número de pulgas de gato muertas/ número de pulgas de gato del ensayo)

Como resultado, el presente compuesto (5) de hidrazida dio lugar a una mortalidad del 70% o más.

5 Ejemplo de ensayo 4: Administración oral contra las garrapatas en ratones infestados (*Haemophysalis longicornis*)

El día anterior de la administración oral, se depositaron en un ratón 30 garrapatas de ensayo (*Haemophysalis longicornis*, garrapatas jóvenes). Antes de la administración oral, se retiraron las garrapatas que no le infestaban.

10 El presente compuesto (5) de hidrazida (20 mg) se disolvió en dimetilformamida (680 mg), y se añadió a la misma agua pura o un aceite de maíz para preparar una solución de ensayo (10 ml). Dicha solución de ensayo se administró por vía oral al ratón a una tasa de 10 ml por kg de peso corporal del ratón con una sonda gástrica. Al grupo de control, se le administró vía oral una solución de dimetilformamida/ aceite de maíz sola. Cada administración se repitió 3 veces a cada grupo.

15 Dos (2) días después de la administración, se examinó el número de garrapatas muertas y se calculó la mortalidad según la fórmula siguiente:

20 % Mortalidad = 100 x (número de garrapatas muertas/ garrapatas que infestaban antes de la administración vía oral)

Como resultado, el presente compuesto (5) de hidrazida dio lugar a una mortalidad del 90% o más.

25 Ejemplo de ensayo 5: Administración vía oral contra la infestación de pulgas de gato en ratones (*Ctenocephalides felis*)

30 El presente compuesto (5) de hidrazida (20 mg) se disolvió en dimetilformamida (680 mg), y se añadió a la misma agua pura o aceite de maíz para preparar una solución de ensayo (10 ml). Dicha solución de ensayo se administró a los ratones por vía oral a una tasa de 10 ml por 1 kg de peso corporal de ratón con una sonda gástrica. Al grupo de control se le administró por vía oral una solución de dimetilformamida 7% / aceite de maíz sola. Cada administración se repitió 3 veces a cada grupo.

35 Tras la administración vía oral, se depositaron 20 pulgas de gato en cada ratón. Dos (2) días más tarde, se examinó el número de pulgas de gato y se calculó la mortalidad según la fórmula siguiente:

% Mortalidad = 100 x (número de pulgas de gato muertas/ número de pulgas de gato del ensayo)

Como resultado, el presente compuesto (5) de hidrazida dio lugar a una mortalidad del 90% o más.

40 Ejemplo de ensayo 6: Aplicación en gotas contra garrapatas en perros infestados (*Haemaphysalis longicornis*)

45 El presente compuesto (5) de hidrazida (0,75 o 1,5 g) se disolvió en dietilenglicol monoetil éter (6,0 g) para preparar una solución de ensayo. Dicha solución de ensayo se aplicó en gotas directamente sobre la piel del cuello y la grupa de los perros, apartando el pelo mientras se aplicaba a una tasa de 0,1 ml por kg de peso corporal del perro (cantidad de dosis: 10 o 20 mg/kg). A este grupo se le designó como grupo de ensayo. Por otro lado, se aplicó en gotas el dietilenglicol monoetil éter solo a un grupo placebo.

50 Catorce (14) días más tarde, se depositaron en cada perro 100 garrapatas de ensayo. Dos (2) días después de depositarlas, se examinó el número de garrapatas vivas, que estaban infestando los perros. Cuando se completó el examen, se retiraron todas las garrapatas que infestaban los perros. La tasa de infestación y la tasa de control se calcularon según la fórmula siguiente:

Método de cálculo de la tasa de infestación y la tasa de control a los 16 días tras la aplicación:

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

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

Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es mayor que la del grupo placebo, la tasa de control se considera entonces que es del 0%.

65 Como resultado el presente compuesto (5) de hidrazida mostró excelentes actividades de control de garrapatas a dosis de 10 y 20 mg/kg a los 16 días después de la aplicación (Tabla 1).

Tabla 1

	Cantidad de dosis (mg/kg)	Tasa de control de garrapatas (%) a los 16 días después de la aplicación
Compuesto (5)	10	93
	20	100

Ejemplo de ensayo 7: Aplicación en gotas contra las pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) que infestaban un gato

5 El día anterior a la aplicación, se depositaron 50 pulgas de ensayo (pulgas de gato adultas) en un gato. Antes de la aplicación de las gotas, se contaron las pulgas que le infestaban.

10 El presente compuesto (5) de hidrazida (0,75 g o 1,5 g) se disolvió en dietilenglicol monoetil éter (6,0 g) para preparar una solución de ensayo. Dicha solución de ensayo se aplicó en gotas sobre la piel del cuello y la grupa del gato mientras se apartaba el pelo a una tasa de 0,1 ml por 1 kg de peso corporal del gato (cantidad de dosis 10 o 20 mg/kg). Este grupo se designó como grupo de ensayo. Por otro lado, se aplicó en gotas el dietilenglicol monoetil éter a un grupo placebo.

15 Dos (2) días después de la aplicación, se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando los gatos. Cuando se completó el examen, se retiraron de los gatos todas las pulgas que les infestaban.

20 Catorce (14) días más tarde, se volvieron a depositar 50 pulgas de ensayo en cada gato. Dos (2) días después de volver a depositarlas se examinó el número de pulgas vivas, que estaban infestando a los gatos. Cuando se completó el examen, se retiraron todas las pulgas que infestaban los gatos. Se calculó la tasa de infestación y la tasa de control según la fórmula siguiente:

(i) Método de cálculo de la tasa de infestación y la tasa de control en el estadio inicial (2 días) después de la aplicación:

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

30 Tasa de control (%) a X días tras 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 de cálculo de la tasa de infestación y tasa de control a los 16 días después de la aplicación:

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

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

40 Además, si la tasa de infestación del grupo de ensayo es mayor que la del grupo placebo, la tasa de control entonces se considera que es del 0%.

Como resultado, el presente compuesto (5) de hidracina mostró actividades superiores de control de pulgas a las dosis de 10 y 20 mg/kg a los 2 días y a los 16 días después de la aplicación (Tabla 2).

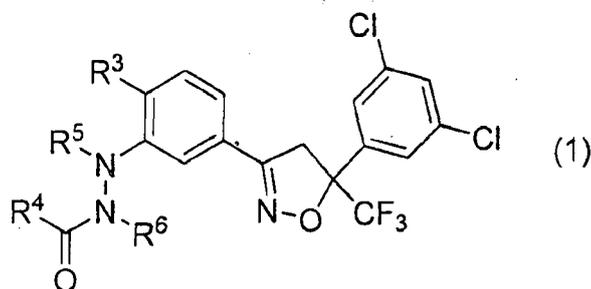
Tabla 2

	Cantidad de dosis (mg/kg)	Tasas de control de pulgas (%) a los 2 y 16 días después de la aplicación	
		2 días	16 días
Compuesto (5)	10	83	92
	20	92	95

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de hidrazida de 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 alquilo C₂-C₆,
10 para su uso en el control de ectoparásitos de animales, comprendiendo dicho uso aplicar el compuesto de hidrazida a un animal.
2. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de hidrazida se administra por vía oral.
- 15 3. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de hidrazida se aplica de forma externa a la piel.
4. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto de hidrazida se aplica por aplicación en unción dorsal puntual o aplicación en unción dorsal 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 de animal es una pulga o una garrapata.
- 30 8. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un ingrediente activo comprendido en un agente de control de ectoparásitos de animales en forma de una formulación líquida.
9. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, que es un ingrediente activo comprendido en un agente de control de ectoparásitos de animales en forma de una formulación de cápsula, un comprimido o un comprimido masticable.
- 35 10. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1) R⁶ es un átomo de hidrógeno.
- 40 11. El compuesto de hidrazida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, donde en la fórmula (1) R³ es un átomo de cloro.
12. El compuesto de hidrazida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 u 11, donde en la fórmula (1) R⁵ es un átomo de hidrógeno.
- 45 13. El compuesto de hidrazida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 u 11, donde en la fórmula (1) R⁵ es un grupo metilo.