

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 575**

51 Int. Cl.:

**C07D 261/04** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009 E 09794492 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2308857**

54 Título: **Procedimiento para la producción de compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina**

30 Prioridad:

**09.07.2008 JP 2008178621**

**24.06.2009 JP 2009149401**

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

**13.09.2016**

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)**  
**7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**KOUSAKA, HIROYUKI;**  
**FUKUYA, SHUNSUKE;**  
**MORIYAMA, YUJI;**  
**YAOSAKA, MANABU y**  
**MIZUKOSHI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**ES 2 582 575 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**

Procedimiento para la producción de compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina útil como agente de control de plagas.

10 La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La descripción y dibujos que siguen están sometidos a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que no están cubiertos por las reivindicaciones son simplemente aspectos de la presente descripción y no forman parte de la invención.

**Técnica anterior**

15 Un procedimiento de producción mediante N-(benzoil sustituido con isoxazolina) glicina (por ejemplo, véase el Documento de patente 1) se conoce como un procedimiento de producción de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina de fórmula (1) en la presente invención.

**20 Documento de la técnica relacionada**

Documento de patente

Documento de patente 1: Folleto de WO 05/085216

25

**Descripción de la invención****Problema a resolver por la invención**

30 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento de producción industrial de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina útil como agente de control de plagas.

**Medios para resolver el problema**

35 Como resultado de la diligente investigación sobre el procedimiento de producción de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina, los inventores de la presente invención han completado la presente invención, y es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento de producción de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina de fórmula (1) útil como agente de control de plagas.

40 La presente invención se refiere al procedimiento definido en las reivindicaciones 1 y 2.

**Efectos de la invención**

45 La presente invención puede proporcionar un procedimiento de producción industrial de un compuesto que tiene excelente actividad insecticida y miticida contra plagas de insectos agrícolas, ácaros araña y parásitos internos o externos de mamíferos o aves, descrito en, por ejemplo, el folleto de WO 05/085216.

**Breve descripción de los dibujos**

50 [FIG. 1] La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de forma I de un compuesto de fórmula (1-1).

[FIG. 2] La FIG. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de forma II de un compuesto de fórmula (1-1).

55 [FIG. 3] La FIG. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de forma III de un compuesto de fórmula (1-1).

[FIG. 4] La FIG. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de una sustancia amorfa de un compuesto de fórmula (1-1).

**Mejores modos para llevar a cabo la invención**

60 Los compuestos de fórmula (1), (2) y (3) de la presente invención tienen sustancias ópticamente activas debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico. Sin embargo, la presente invención incluye todas las sustancias ópticamente activas, cuerpos racémicos y mezclas de las sustancias ópticamente activas en cualquier relación de mezcla.

65 Ejemplos de los compuestos englobados en la presente invención capaces de convertirse en una sal de adición de

ácido por un procedimiento común incluyen: sales de ácidos de hidrógeno halogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; sales de ácidos inorgánicos tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clórico y ácido perclórico; sales de ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales de ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido glucónico y ácido cítrico; y sales de aminoácidos tales como ácido glutámico y ácido aspártico.

Ejemplos de los compuestos englobados en la presente invención capaces de convertirse en una sal metálica por un procedimiento común incluyen: sales de metales alcalinos tales como litio, sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, bario y magnesio; y sales de aluminio.

Además, ejemplos de los compuestos englobados en la presente invención capaces de convertirse en una sal de amina por un procedimiento común incluyen sales de trimetilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 5-etil-2-metilpiridina, 4-(dimetilamino)piridina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

A continuación, ejemplos específicos de cada sustituyente mostrado en la presente memoria descriptiva se muestran a continuación. Aquí, n-, i-, s- y t- significan normal-, iso-, secundario- y terciario-, respectivamente.

Ejemplos del átomo de halógeno en el compuesto de la presente invención incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Aquí, la expresión "halo" en la presente memoria descriptiva es estos átomos de halógeno.

La expresión "alquilo C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de a a b, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-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 n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo y un grupo 1,3-dimetilbutilo. Cada grupo alquilo de "alquilo C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "haloalquilo C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono están arbitrariamente sustituidos con átomos de halógeno. En este momento, cuando dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos con dos o más átomos de halógeno, estos átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes entre sí. Ejemplos específicos del "haloalquilo C<sub>a-b</sub>" incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorofluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo bromofluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo bromoclorofluorometilo, un grupo dibromofluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-cloro-2-fluoroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2-bromo-2-fluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloro-2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromo-2,2-difluoroetilo, un grupo 2-bromo-2-cloro-2-fluoroetilo, un grupo 2-bromo-2,2-dicloroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo 2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo 1,2-dicloro-1,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 2-cloro-2-fluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2-bromo-3-fluoropropilo, un grupo 3-bromo-2-cloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-bromo-3,3-difluoropropilo, un grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, un grupo 2-cloro-3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilo, un grupo heptafluoropropilo, un grupo 2,3-dicloro-1,1,2,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluoro-1-metiletilo, un grupo 2-cloro-1-metiletilo, un grupo 2-bromo-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo, un grupo 1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil)etilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, un grupo 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4-hexafluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo 4-cloro-1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo, un grupo 2-fluoro-2-metilpropilo, un grupo 1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-(trifluorometil)propilo, un grupo 2-cloro-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-bromo-1,1-dimetiletilo y un grupo 5-cloro-2,2,3,4,4,5,5-heptafluoropentilo. Cada grupo haloalquilo de "haloalquilo C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "cicloalquilo C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo cíclico que tienen un número de átomos de carbono de a a b capaz de formar una estructura de anillo monocíclica o compuesta que contiene un anillo de 3 miembros a un anillo de 6 miembros. Cada anillo puede estar arbitrariamente sustituido con un grupo alquilo dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono. Ejemplos específicos del "cicloalquilo C<sub>a-b</sub>" incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo 1-metilciclopropilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo

2,2-dimetilciclopropilo, un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo 2-metilciclohexilo, un grupo 3-metilciclohexilo, un grupo 4-metilciclohexilo y un grupo biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo. Cada grupo cicloalquilo de "cicloalquilo C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

5 La expresión "halocicloalquilo C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo cíclico que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono están arbitrariamente sustituidos con átomos de halógeno y que es capaz de formar una estructura de anillo monocíclica o compuesta que contiene un anillo de 3 miembros a un anillo de 6 miembros. Cada anillo puede estar arbitrariamente sustituido con un grupo alquilo dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono, y la sustitución de átomos de hidrógeno con átomos de halógeno puede realizarse en una cualquiera de una parte de la estructura del anillo, una parte de cadena lateral, y ambas de ellas. Además, cuando dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos con dos o más átomos de halógeno, estos átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes entre sí. Ejemplos específicos del "halocicloalquilo C<sub>a-b</sub>" incluyen un grupo 2,2-difluorociclopropilo, un grupo 2,2-diclorociclopropilo, un grupo 2,2-dibromociclopropilo, un grupo 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo, un grupo 2,2-dicloro-1-metilciclopropilo, un grupo 2,2-dibromo-1-metilciclopropilo, un grupo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo, un grupo 2-(trifluorometil)ciclohexilo, un grupo 3-(trifluorometil)ciclohexilo y un grupo 4-(trifluorometil)ciclohexilo. Cada grupo halocicloalquilo de "halocicloalquilo C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

20 La expresión "alqueno C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo no saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de a a b y que tienen uno o dos o más doble(s) enlace(s) en la molécula del mismo, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-propeno, un grupo 1-metileteno, un grupo 2-butenilo, un grupo 1-metil-2-propeno, un grupo 2-metil-2-propeno, un grupo 2-penteno, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 2-etil-2-propeno, un grupo 1,1-dimetil-2-propeno, un grupo 2-hexeno, un grupo 2-metil-2-penteno, un grupo 2,4-dimetil-2,6-heptadieno y un grupo 3,7-dimetil-2,6-octadieno. Cada grupo alqueno de "alqueno C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

30 La expresión "haloalqueno C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo no saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de a a b y que tienen uno o dos o más doble(s) enlace(s) en la molécula del mismo, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono está arbitrariamente sustituido con un átomo de halógeno. En este momento, cuando dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos con dos o más átomos de halógeno, estos átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes entre sí. Ejemplos específicos del "haloalqueno C<sub>a-b</sub>" incluyen un grupo 2,2-diclorovinilo, un grupo 2-fluoro-2-propeno, un grupo 2-cloro-2-propeno, un grupo 3-cloro-2-propeno, un grupo 2-bromo-2-propeno, un grupo 3-bromo-2-propeno, un grupo 3,3-difluoro-2-propeno, un grupo 2,3-dicloro-2-propeno, un grupo 3,3-dicloro-2-propeno, un grupo 2,3-dibromo-2-propeno, un grupo 2,3,3-trifluoro-2-propeno, un grupo 2,3,3-tricloro-2-propeno, un grupo 1-(trifluorometil)eteno, un grupo 3-cloro-2-butenilo, un grupo 3-bromo-2-butenilo, un grupo 4,4-difluoro-3-butenilo, un grupo 3,4,4-trifluoro-3-butenilo, un grupo 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-butenilo y un grupo 3-bromo-2-metil-2-propeno. Cada grupo haloalqueno de "haloalqueno C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

45 La expresión "alquino C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos de hidrocarburo no saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de a a b y que tienen uno o dos o más triple(s) enlace(s) en la molécula del mismo, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo etino, un grupo 1-propino, un grupo 2-propino, un grupo 2-butino, un grupo 1-metil-2-propino, un grupo 2-pentino, un grupo 1-metil-2-butino, un grupo 1,1-dimetil-2-propino y un grupo 2-hexino. Cada grupo alquino de "alquino C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

50 La expresión "alcoxi C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos alquil-O- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo i-propiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo i-butiloxi, un grupo s-butiloxi, un grupo t-butiloxi, un grupo n-pentiloxi y un grupo n-hexiloxi. Cada grupo alcoxi de "alcoxi C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

60 La expresión "haloalcoxi C<sub>a-b</sub>" en la presente memoria descriptiva es grupos haloalquil-O- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo clorodifluorometoxi, un grupo bromodifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, un grupo 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxi, un grupo 2-bromo-1,1,2-trifluoroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo 2,2-dicloro-1,1,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloro-1,1-difluoroetoxi, un grupo 2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, un grupo 2,2,3,3-tetrafluoropropiloxi, un grupo 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropiloxi, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etoxi, un grupo heptafluoropropiloxi y un grupo 2-bromo-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropiloxi. Cada grupo haloalcoxi de "haloalcoxi C<sub>a-b</sub>" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "alquil  $C_{a-b}$ -tio" en la presente memoria descriptiva es grupos alquil-S- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo i-propiltio, un grupo n-butiltio, un grupo i-butiltio, un grupo s-butiltio y un grupo t-butiltio. Cada grupo alquiltio de "alquil  $C_{a-b}$ -tio" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "haloalquil  $C_{a-b}$ -tio" en la presente memoria descriptiva es grupos haloalquil-S- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo difluorometiltio, un grupo trifluorometiltio, un grupo clorodifluorometiltio, un grupo bromodifluorometiltio, un grupo 2,2,2-trifluoroetiltio, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, un grupo 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio, un grupo pentafluoroetiltio, un grupo 2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, un grupo 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropiltio, un grupo heptafluoropropiltio, un grupo 1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil)etiltio y un grupo nonafluorobutiltio. Cada grupo haloalquiltio de "haloalquil  $C_{a-b}$ -tio" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "alquil  $C_{a-b}$ -sulfonilo" en la presente memoria descriptiva es grupos alquil-SO<sub>2</sub>- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo i-propilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo i-butilsulfonilo, un grupo s-butilsulfonilo y un grupo t-butilsulfonilo. Cada grupo alquilsulfonilo de "alquil  $C_{a-b}$ -sulfonilo" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "haloalquil  $C_{a-b}$ -sulfonilo" en la presente memoria descriptiva es grupos haloalquil-SO<sub>2</sub>- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo clorodifluorometilsulfonilo, un grupo bromodifluorometilsulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, un grupo 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo y un grupo 2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo. Cada grupo haloalquilsulfonilo de "haloalquil  $C_{a-b}$ -sulfonilo" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "alquil  $C_{a-b}$ -carbonilo" en la presente memoria descriptiva es grupos alquil-C(O)- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo 2-metilbutanoilo, un grupo pivaloilo y un grupo hexanoilo. Cada grupo alquilcarbonilo de "alquil  $C_{a-b}$ -carbonilo" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "haloalquil  $C_{a-b}$ -carbonilo" en la presente memoria descriptiva es grupos haloalquil-C(O)- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo difluoroacetilo, un grupo dicloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo clorodifluoroacetilo, un grupo bromodifluoroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo pentafluoropropionilo, un grupo heptafluorobutanoilo y un grupo 3-cloro-2,2-dimetilpropanoilo. Cada grupo haloalquilcarbonilo de "haloalquil  $C_{a-b}$ -carbonilo" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "alcoxi  $C_{a-b}$ -carbonilo" en la presente memoria descriptiva es grupos alquil-O-C(O)- que tienen un número de átomos de carbono de a a b en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propiloxicarbonilo, un grupo i-propiloxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo i-butoxicarbonilo y un grupo t-butoxicarbonilo. Cada grupo alcoxicarbonilo de "alcoxi  $C_{a-b}$ -carbonilo" está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "hidroxialquilo ( $C_{d-e}$ )", "alcoxi  $C_{a-b}$  alquilo ( $C_{d-e}$ )" o "haloalcoxi  $C_{a-b}$  alquilo ( $C_{d-e}$ )" en la presente memoria descriptiva es individualmente grupos de hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen un número de átomos de carbono de d a e en los que los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono están arbitrariamente sustituidos con uno cualquiera de un grupo alcoxi  $C_{a-b}$  como se ha definido anteriormente, un grupo haloalcoxi  $C_{a-b}$  como se ha definido anteriormente y un grupo hidroxilo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxi-2-etilo, un grupo 2-cloroetoximetilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetoximetilo. Cada uno de estos grupos está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.

La expresión "hidroxihaloalquilo ( $C_{d-e}$ )", "alcoxi  $C_{a-b}$  haloalquilo ( $C_{d-e}$ )" o "haloalcoxi  $C_{a-b}$  haloalquilo ( $C_{d-e}$ )" en la presente memoria descriptiva es individualmente grupos haloalquilo como se han definido anteriormente que tienen un número de átomos de carbono de d a e en los que los átomos de hidrógeno o átomos de halógeno unidos a un átomo de carbono están arbitrariamente sustituidos con uno cualquiera de un grupo alcoxi  $C_{a-b}$  como se ha definido

- 5 anteriormente, un grupo haloalcoxi  $C_{a-b}$  como se ha definido anteriormente o un grupo hidroxilo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etilo, un grupo difluoro(metoxi)metilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etilo, un grupo difluoro(2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-(trifluorometil)etilo y un grupo 3-(1,2-dicloro-1,2,2-trifluoroetoxi)-1,1,2,2,3,3-hexafluoropropilo. Cada uno de estos grupos está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de átomos de carbono.
- 10 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de X incluyen un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ , ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metilo, y trifluorometilo, y los ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y trifluorometilo. En este momento, cuando m que es el número de sustituyentes de X es un número entero de 2 o más, los X pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- 15 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos de m que es el número de sustituyentes de X incluyen 1 a 3.
- 20 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de Y incluyen un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, ciano, nitro, metilo, etilo y trifluorometilo. En este momento, cuando n es un número entero de 2, los Y pueden ser iguales o diferentes entre sí. En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos de n que es el número de sustituyentes de Y incluyen 0 a 2.
- 25 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^1$  incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, bromodifluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, diclorociclopropilo, dibromociclopropilo y difluorociclopropilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen clorodifluorometilo, bromodifluorometilo y trifluorometilo.
- 30 En el compuesto englobado en la presente invención, el sustituyente de L es  $-C(O)OR^{10}$  o  $-C(O)J$ , y más preferido  $-C(O)Cl$ .
- 35 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^2$  incluyen un átomo de hidrógeno, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de hidrógeno y metilo.
- 40 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^3$  incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de hidrógeno y metilo.
- 45 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^4$  incluyen alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  arbitrariamente sustituido con  $R^{11}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ , alquenilo  $C_{3-6}$ , haloalquenilo  $C_{3-6}$ , fenilo y fenilo sustituido con  $(Z)_t$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, cianometilo, metoxietilo, etoxietilo, metiltioetilo, metanosulfonietilo, ciclopropilmetilo, 2,2-diclorociclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-propenilo, 3,3-difluoro-2-propenilo, 3,3-dicloro-2-propenilo y 2-propinilo.
- 50 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^5$  incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo,  $-CHO$ , acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y metanosulfonilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, acetilo, propionilo y metoxicarbonilo.
- 55 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^6$  incluyen alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ), y ejemplos más preferidos del mismo incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metoximetilo, etoximetilo y metoxietilo.
- En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^7$  incluyen  $-CHO$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo y alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen formilo, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.
- 60 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^8$  incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo.
- 65 En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^9$  incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo y fenilo sustituido con  $(Z)_t$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen metilo, trifluorometilo y para-metilfenilo.
- En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^{10}$  incluyen alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ), haloalquilo  $C_{1-6}$ , bencilo, fenilo y fenilo sustituido con  $(Z)_t$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo,

2-metoxietilo, bencilo y fenilo.

En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de  $R^{11}$  incluyen ciano, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , halocicloalquilo  $C_{3-8}$ ,  $-OR^6$ ,  $-S(O)_tR^6$  y  $-N(R^8)R^7$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclopropilo, diclorociclopropilo,  $-OR^6$  y  $-S(O)_tR^6$ .

En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de Z incluyen un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR^6$ ,  $-S(O)_tR^6$  y  $-N(R^8)R^7$ , y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, ciano, nitro, metilo, etilo y trifluorometilo. En este momento, cuando t que es el número de sustituyentes de Z es un número entero de 2 o más, los Z pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos de t que es el número de sustituyentes de Z incluyen 1 a 3.

En el compuesto englobado en la presente invención, ejemplos preferidos del sustituyente de J incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen un átomo de cloro.

Ejemplos específicos de la descripción en la presente memoria descriptiva de  $[R^3]$  junto con  $R^2$  pueden formar una cadena de alquileo  $C_{2-5}$  para formar junto con un átomo de carbono al que  $R^2$  y  $R^3$  están unidos un anillo de 3 a 6 miembros, y en este momento, la cadena de alquileo puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno y puede estar arbitrariamente sustituida con un grupo oxo o un grupo tioxo], incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, ciclohexano, tetrahidropirano, tetrahidropirano y piperidina. Cada uno de estos grupos está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de cada átomo.

Ejemplos específicos de la descripción en la presente memoria descriptiva de  $[R^5]$  junto con  $R^4$  pueden formar una cadena de alquileo  $C_{2-6}$  para formar junto con un átomo de nitrógeno al que  $R^4$  y  $R^5$  están unidos un anillo de 3 a 7 miembros, y en este momento, la cadena de alquileo puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno y puede estar arbitrariamente sustituida con un grupo oxo o un grupo tioxo], incluyen aziridina, azetidina, azetidina-2-ona, pirrolidina, pirrolidina-2-ona, oxazolidina, oxazolidina-2-ona, oxazolidina-2-tiona, tiazolidina, tiazolidina-2-ona, tiazolidina-2-tiona, imidazolidina, imidazolidina-2-ona, imidazolidina-2-tiona, piperidina, piperidina-2-ona, piperidina-2-tiona, 2H-3,4,5,6-tetrahidro-1,3-oxazin-2-ona, 2H-3,4,5,6-tetrahidro-1,3-oxazin-2-tiona, morfolina, 2H-3,4,5,6-tetrahidro-1,3-tiazin-2-ona, 2H-3,4,5,6-tetrahidro-1,3-tiazin-2-tiona, tiomorfolina, perhidropirimidin-2-ona, piperazina, homopiperidina, homopiperidina-2-ona y heptametilenoimina. Cada uno de estos grupos está seleccionado dentro del intervalo de un número especificado de cada átomo.

En la reacción de la presente invención, un disolvente puede usarse o no usarse. Sin embargo, cuando el disolvente se usa, ejemplos del mismo incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos alicíclicos tales como ciclohexano; hidrocarburos halogenados aromáticos tales como clorobenceno y diclorobenceno; hidrocarburos halogenados alifáticos tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, tricloroetileno y tetracloroetileno; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-butilo y propionato de etilo; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, terc-butil metil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona; sulfóxido de dimetilo; 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; y agua. Estos disolventes pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

Cuando se usa un disolvente en la reacción de la presente invención, la cantidad usada del mismo es 0,2 a 50 partes en peso, preferentemente 0,5 a 20 partes en peso, con respecto a 1 parte en peso de un compuesto de fórmula (3) como material de partida.

Ejemplos de la base usada en la presente invención incluyen: hidróxidos de un metal alcalino tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de un metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato de potasio; bicarbonatos de un metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 5-etil-2-metilpiridina, 4-(dimetilamino)piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y 1,4-diazacyclo[2.2.2]octano; sales de ácidos orgánicos de metales alcalinos tales como acetato sódico y acetato de potasio; y alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. Estas bases pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de las mismas.

La cantidad usada de la base usada en la reacción de la presente invención es 0,1 a 20 veces en moles, preferentemente 0,3 a 5 veces en moles, con respecto a 1 mol de un compuesto de fórmula (3) como material de partida.

En la reacción de la presente invención, aunque se pueda usar o no un catalizador de transferencia de fase, cuando se usa el catalizador de transferencia de fase, ejemplos del mismo incluyen sales de amonio cuaternario,

compuestos de piridinio y compuestos de éter corona. Ejemplos de la sal de amonio cuaternario incluyen cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, acetato de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, bromuro de trimetilbencilamonio, yoduro de trimetilbencilamonio, hidróxido de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio, yoduro de trietilbencilamonio, hidróxido de trietilbencilamonio, cloruro de trietilmetilamonio, bromuro de trietilmetilamonio, yoduro de trietilmetilamonio, hidróxido de trietilmetilamonio, cloruro de trimetiletilamonio, bromuro de trimetiletilamonio, yoduro de trimetiletilamonio, hidróxido de trimetiletilamonio, cloruro de metiltributilamonio, bromuro de metiltributilamonio, yoduro de metiltributilamonio, hidróxido de metiltributilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, bromuro de metiltriocetilamonio, yoduro de metiltriocetilamonio, hidróxido de metiltriocetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio e hidróxido de hexadeciltrimetilamonio. Ejemplos del compuesto de piridinio incluyen cloruro de butilpiridinio, bromuro de butilpiridinio, cloruro de hexadecilpiridinio y bromuro de hexadecilpiridinio. Ejemplos del compuesto de éter corona incluyen 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter y dibenzo-18-corona-6-éter. Entre ellos, se prefieren cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio y bromuro de hexadeciltrimetilamonio.

Cuando se usa el catalizador de transferencia de fase, la cantidad usada del mismo es 0,001 a 0,8 veces en moles, preferentemente 0,01 a 0,5 veces en moles, con respecto a 1 mol de un compuesto de fórmula (3) como material de partida.

La temperatura de reacción puede establecerse en un intervalo arbitrario de temperatura de -20 a 200 °C, preferentemente -10 a 150 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reacción, la concentración del sustrato de reacción, la temperatura de reacción, la escala de reacción y similares. Sin embargo, el tiempo de reacción puede establecerse arbitrariamente en un intervalo de 5 minutos a 100 horas.

Aunque el compuesto de fórmula (1-1) en la presente memoria descriptiva incluye sustancias ópticamente activas debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico, la presente memoria descriptiva se refiere a un cuerpo racémico.

En la cristalización o la transición de fase de la presente memoria descriptiva, un compuesto (1-1) usado como material de partida puede estar en cualquier forma, tal como un cristal polimorfo que incluye pseudo-polimorfo, un amorfo, una mezcla de los mismos, y una solución.

El cuerpo racémico del compuesto de fórmula (1-1) de la presente memoria descriptiva incluye un cristal de forma I, un cristal de forma II, un cristal de forma III, y una sustancia amorfa.

En el cristal de forma I, el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 4,4°, 8,7°, 11,1°, 13,1°, 14,4°, 14,8°, 16,3°, 16,9°, 17,4°, 17,7°, 18,1°, 18,8°, 19,4°, 21,2°, 21,9°, 22,3°, 23,0°, 23,9°, 24,5°, 25,0°, 26,3° y 27,3°, o el espectro de difracción de rayos X de polvo del mismo tiene sustancialmente el mismo patrón que el del espectro de difracción de rayos X de polvo ejemplificado en la FIG. 1.

La medición de DSC del mismo tiene un máximo del pico a 173 a 176 °C.

En el cristal de forma II, el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 10,2°, 12,3°, 14,7°, 15,9°, 18,4°, 20,1°, 21,2°, 22,0°, 22,8°, 24,6° y 26,6°, o el espectro de difracción de rayos X de polvo del mismo tiene sustancialmente el mismo patrón que el del espectro de difracción de rayos X de polvo ejemplificado en la FIG. 2.

La medición de DSC del mismo tiene un máximo del pico a 169 a 174 °C.

En el cristal de forma III, el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 4,3°, 8,7°, 11,1°, 14,4°, 16,3°, 16,9°, 17,4°, 17,7°, 18,7°, 19,4°, 19,9°, 21,2°, 21,8°, 22,3°, 23,8°, 24,4°, 24,9° y 26,2°, o el espectro de difracción de rayos X de polvo del mismo tiene sustancialmente el mismo patrón que el del espectro de difracción de rayos X de polvo ejemplificado en la FIG. 3.

En la medición de DSC del mismo, se detecta un pico a aproximadamente 167° como un hombro de un pico endotérmico que tiene un máximo del pico a aproximadamente 172 °C.

La sustancia amorfa tiene sustancialmente el mismo patrón que el del espectro de difracción de rayos X de polvo ejemplificado en la FIG. 4 y no tiene pico de difracción.

A continuación se describe el procedimiento de producción de cada forma cristalina.

El cristal de forma I puede producirse, por ejemplo, enfriando gradualmente una solución de un compuesto de fórmula (1-1) en un estado saturado a una temperatura alta para precipitar un cristal.

5 El cristal de forma II puede producirse, por ejemplo, precipitando el cristal en una solución orgánica hidratada de un compuesto de fórmula (1-1) bajo condición estacionaria. Como solución orgánica hidratada se prefiere, por ejemplo, una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano y agua.

El cristal de forma II también puede producirse transfiriendo otra forma cristalina en metanol.

10 El cristal de forma III puede producirse, por ejemplo, precipitando rápidamente el cristal en una solución que contiene un compuesto de fórmula (1-1).

La sustancia amorfa puede producirse añadiendo gota a gota una solución en la que un compuesto de fórmula (1-1) está disuelto en ácido acético o sulfóxido de dimetilo en agua.

15 Aquí, el cristal de forma I también puede producirse por transferencia el cristal de forma III o cristalizando la sustancia amorfa.

20 La cristalización, la recristalización, o la transición de fase de la presente memoria descriptiva, pueden realizarse usando un disolvente o no usando disolvente. Sin embargo, cuando se usa el disolvente, ejemplos del mismo incluyen disolventes orgánicos y agua, y los disolventes pueden usarse individualmente o en combinación. Ejemplos del disolvente orgánico incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, pentanol, alcohol isopentílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 2,2,2-trifluoroetanol y etilenglicol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, metilciclopentil éter, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter y anisol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, xileno, tolueno, cumeno y tetralina; hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y clorobenceno; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona y hexanona; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y propionato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfóxido de dietilo; sulfonas tales como dimetilsulfona, dietilsulfona y sulfolano; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético; piridina; nitrometano; y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Estos disolventes orgánicos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

35 El disolvente orgánico hidratado descrito en la presente memoria descriptiva se refiere a una mezcla de disolventes del disolvente orgánico anterior y agua, y ejemplos preferidos del disolvente orgánico usado incluyen alcoholes, éteres, cetonas y ésteres. Ejemplos más preferidos del mismo incluyen metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, metil etil cetona, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen metanol, tetrahidrofurano y acetato de etilo.

45 Ejemplos del procedimiento para precipitar rápidamente un cristal descrito en la presente memoria descriptiva incluyen un procedimiento de extinción de una solución en la que un compuesto de fórmula (1-1) se disuelve en un disolvente orgánico, y un procedimiento de adición gota a gota una solución que contiene un compuesto de fórmula (1-1) en un mal disolvente. Ejemplos preferidos del disolvente orgánico incluyen disolventes orgánicos, excepto sulfóxido de dimetilo y ácido acético, y ejemplos del mal disolvente incluyen los hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados anteriormente descritos, y agua. Entre ellos, se prefieren tolueno, cumeno, tetralina, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, heptano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y agua, y son más preferidos tolueno, hexano, heptano y agua.

55 El pico representado por un ángulo de difracción ( $2\theta$ ) característico en la difracción de rayos X de polvo descrita en la presente memoria descriptiva puede variar según las condiciones de medición. Por tanto, el pico de la difracción de rayos X de polvo descrita en la presente memoria descriptiva no debe interpretarse estrictamente.

[Condiciones para la medición de difracción de rayos X de polvo]

Aparato: MXLabo (fabricado por Mac Science Co., Ltd. (actualmente Bruker AXS K.K.))

Fuente de rayos: Cu

60 Longitud de onda: 1,54056 Å

Goniómetro: goniómetro vertical

Tensión del tubo: 40,0 kV

Corriente del tubo: 30 mA

Método de medición: método continuo

65 Intervalo de datos: 3,0400 a 45,0000 deg

Eje de barrido:  $2\theta/\theta$

Intervalo de muestreo: 0,0400 deg  
 Tasa de barrido: 8,000 deg/min.  
 Ranura de difusión: 1,00 deg  
 Ranura de dispersión: 1,00 deg  
 5 Ranura receptora de la luz: 0,15 mm  
 RSM: 0,8 mm

10 El cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto (1-1) de la presente descripción, pueden controlar eficazmente, con una baja concentración de los mismos, cualquier plaga tal como: insectos que incluyen las llamadas plagas de insectos agrícolas que dañan cultivos agrícolas u hortícolas y árboles o similares, las llamadas plagas de insectos de animales domésticos que son parasíticas en animales domésticos/aves de corral, los llamados insectos sanitarios que afectan adversamente, de diversas maneras, el entorno vivo del ser humano tal como la casa, y las llamadas plagas de insectos del grano almacenado que dañan granos y similares almacenados en almacenes; y ácaros, crustáceos, moluscos y nematodos que se generan y producen daños en una situación similar a aquella en el caso de los insectos.

15 Cada uno del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, y la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), tiene características técnicas tales como mejora de la actividad, mejora de la facilidad de manipulación y mejora de la estabilidad de la preparación.

20 Ejemplos específicos de los insectos, los ácaros, los crustáceos, los moluscos y los nematodos capaces ser controlados usando el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), incluyen:

25 Insectos lepidópteros tales como *Adoxophyes honmai*, *Adoxophyes orana faciat*, *Archips brevipicanus*, *Archips fuscocupreanus*, *Grapholita molesta*, *Homona magnanima*, *Leguminivora glycinivorella*, *Matsumuraeses phaseoli*, *Pandemis heparana*, *Bucculatrix pyrivorella*, *Lyonetia clerkella*, *Lyonetia prunifoliella malinella*, *Caloptilia theivora*, *Phyllonorycter ringoniella*, *Phyllocnistis citrella*, *Acrolepiopsis sapporensis*, *Acrolepiopsis suzukiella*, *Plutella xylostella*, *Stathmopoda masinissa*, *Helcystogramma triannulella*, *Pectinophora gossypiella*, *Carposina sasakii*, *Cydia pomonella*, *Chilo suppressalis*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Conogethes punctiferalis*, *Diaphania indica*, *Etiella zinckenella*, *Glyphodes pyloalis*, *Hellula undalis*, *Ostrinia furnacalis*, *Ostrinia scapularis*, *Ostrinia nubilalis*, *Parapediasia teterrella*, *Parnara guttata*, *Pieris brassicae*, *Pieris rapae crucivora*, *Ascotis selenaria*, *Pseudoplusia includens*, *Euproctis pseudoconspersa*, *Lymantria dispar*, *Orgyia thyellina*, *Hyphantria cunea*, *Lemyra imparilis*, *Adris tyrannus*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis ipsilon*, *Agrotis segetum*, *Autographa nigrisigna*, *Ctenoplusia agnata*, *Helicoverpa armigera*, *Helicoverpa assulta*, *Helicoverpa zea*, *Heliothis virescens*, *Mamestra brassicae*, *Mythimna separata*, *Naranga aenescens*, *Spodoptera eridania*, *Spodoptera exigua*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera littoralis*, *Spodoptera litura*, *Spodoptera depravata*, *Trichoplusia ni*, *Endopiza viteana*, *Manduca quinquemaculata* y *Manduca sexta*;

40 insectos tisanópteros tales como *Frankliniella intonsa*, *Frankliniella occidentalis*, *Heliethrips haemorrhoidalis*, *Scirtothrips dorsalis*, *Thrips palmi*, *Thrips tabaci* y *Ponticulothrips diospyrosi*;

45 insectos hemípteros tales como *Dolycoris baccarum*, *Eurydema rugosum*, *Eysarcoris aeneus*, *Eysarcoris lewisi*, *Eysarcoris ventralis*, *Glaucias subpunctatus*, *Halyomorpha halys*, *Nezara antennata*, *Nezara viridula*, *Piezodorus hybneri*, *Plautia crossota*, *Scotinophora lurida*, *Cletus punctiger*, *Leptocoris chinensis*, *Riptortus clavatus*, *Rhopalus msculatus*, *Cavelerius saccharivorus*, *Togo hemipterus*, *Dysdercus cingulatus*, *Stephanitis pyrioides*, *Halticus insularis*, *Lygus lineolaris*, *Stenodema sibiricum*, *Stenotus rubrovittatus*, *Trigonotylus caelestialium*, *Arboridia apicalis*, *Balclutha saltuella*, *Epiacanthus stramineus*, *Empoasca fabae*, *Empoasca nipponica*, *Empoasca onukii*, *Empoasca sakaii*, *Macrosteles striifrons*, *Nephotettix cincticeps*, *Pseudatomoscelis seriatus*, *Laodelphax striatella*, *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Diaphorina citri*, *Psylla pyrisuga*, *Aleurocanthus spiniferus*, *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci*, *Dialeurodes citri*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Viteus vitifolii*, *Aphis gossypii*, *Aphis spiraeicola*, *Myzus persicae*, *Toxoptera aurantii*, *Drosicha corpulenta*, *Icerya purchasi*, *Phenacoccus solani*, *Planococcus citri*, *Planococcus kuraunhaiae*, *Pseudococcus comstocki*, *Ceroplastes ceriferus*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*, *Comstockaspis perniciososa*, *Fiorinia theae*, *Pseudaonidia paeoniae*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudaulacaspis prunicola*, *Unaspis euonymi*, *Unaspis yanonensis* y *Cimex lectularius*;

55 insectos coleópteros tales como *Anomala cuprea*, *Anomala rufocuprea*, *Gametis jucunda*, *Heptophylla picea*, *Popillia japonica*, *Lepinotarsa decemlineata*, *Melanotus fornumi*, *Melanotus tamsuyensis*, *Lasioderma serricorne*, *Epuraea domina*, *Epilachna varivestis*, *Epilachna vigintioctopunctata*, *Tenebrio molitor*, *Tribolium castaneum*, *Anoplophora malasiaca*, *Monochamus alternatus*, *Psacotha hilaris*, *Xylotrechus pyrrhoderus*, *Callosobruchus chinensis*, *Aulacophora femoralis*, *Chaetocnema concinna*, *Diabrotica undecimpunctata*, *Diabrotica virgifera*, *Diabrotica barberi*, *Oulema oryzae*, *Phyllotreta striolata*, *Psylliodes angusticollis*, *Rhynchites heros*, *Cylas formicarius*, *Anthonomus grandis*, *Echinocnemus squameus*, *Euseceps postfasciatus*, *Hypera postica*, *Lissohoptrus oryzophilus*, *Otiorynchus sulcatus*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus zeamais*, *Sphenophorus venatus vestitus* y *Paederus fuscipes*;

65 insectos dípteros tales como *Asphondylia yushimai*, *Sitodiplosis mosellana*, *Bactrocera cucurbitae*, *Bactrocera dorsalis*, *Ceratitis capitata*, *Hydrellia griseola*, *Drosophila suzukii*, *Agromyza oryzae*, *Chromatomyia horticola*,

## ES 2 582 575 T3

- 5 Liriomyza bryoniae, Liriomyza chinensis, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Delia platura, Pegomya cunicularia, Rhagoletis pomonella, Mayetiola destructor, Musca domestica, Stomoxys calcitrans, Melophagus ovinus, Hypoderma bovis, Hypoderma lineatum, Oestrus ovis, Glossina palpalis (Glossina morsitans), Prosimulium yezoensis, Tabanus trigonus, Telmatoscopus albipunctatus, Leptoconops nipponensis, Culex pipiens pallens, Aedes aegypti, Aedes albopictus y Anopheles hyrcanus sinesis;
- 10 insectos himenópteros tales como Apethymus kuri, Athalia rosae, Arge pagana, Neodiprion sertifer, Dryocosmus kuriphilus, Eciton burchelli (Eciton schmitti), Camponotus japonicus, Vespa mandarin, Myrmecia spp., Solenopsis spp. y Monomorium pharaonis;
- 15 insectos ortópteros tales como Teleogryllus emma, Gryllotalpa orientalis, Locusta migratoria, Oxya yezoensis y Schistocerca gregaria;
- insectos colémbolos tales como Onychiurus folsomi, Onychiurus sibiricus y Bourletiella hortensis;
- insectos dictiópteros tales como Periplaneta fuliginosa, Periplaneta japonica y Blattella germanica;
- insectos isópteros tales como Coptotermes formosanus, Reticulitermes speratus y Odontotermes formosanus;
- 20 insectos isópteros tales como Ctenocephalidae felis, Ctenocephalides canis, Echidnophaga gallinacea, Pulex irritans y Xenopsylla cheopis;
- insectos malófagos tales como Menacanthus stramineus y Bovicola bovis;
- 25 insectos anopluros tales como Haematopinus eurytenuis, Haematopinus suis, Linognathus vituli y Solenopotes capillatus;
- Tarsonemidae tales como Phytomenus pallidus, Polyphagotarsonemus latus y Tarsonemus bilobatus;
- 30 Eupodidae tales como Penthaleus erythrocephalus y Penthaleus major;
- Tetranychidae tales como Oligonychus shinkajii, Panonychus citri, Panonychus mori, Panonychus ulmi, Tetranychus kanzawai y Tetranychus urticae;
- 35 Eriophyidae tales como Acaphylla theavagrans, Aceria tulipae, Aculops lycopersici, Aculops pelekassi, Aculus schlechtendali, Eriophyes chibaensis y Phyllocoptruta oleivora;
- Acaridae tales como Rhizoglyphus robini, Tyrophagus putrescentiae y Tyrophagus similis;
- 40 Varroa destructor tales como Varroa jacobsoni;
- Ixodidae tales como Boophilus microplus, Rhipicephalus sanguineus, Haemaphysalis longicornis, Haemaphysalis flava, Haemaphysalis campanulata, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Amblyomma spp. y Dermacentor spp.;
- 45 Cheyletidae tales como Cheyletiella yasguri y Cheyletiella blakei;
- Demodicidae tales como Demodex canis y Demodex cati;
- Psoroptidae tales como Psoroptes ovis;
- 50 Sarcoptidae tales como Sarcoptes scabiei, Notoedres cati y Knemidocoptes spp.;
- crustáceos tales como Armadillidium vulgare;
- 55 gastrópodos tales como Pomacea canaliculata, Achatina fulica, Meghimatium bilineatum, Limax Valentiana, Acusta despecta sieboldiana y Euhadra peliomphala; y
- 60 nematodos tales como Pratylenchus coffeae, Pratylenchus penetrans, Pratylenchus vulnus, Globodera rostochiensis, Heterodera glycines, Meloidogyne hapla, Meloidogyne incognita, Aphelenchoides besseyi y Bursaphelenchus xylophilus,
- que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.
- 65 Ejemplos específicos de los parásitos internos de animales domésticos, aves de corral, animales de compañía o similares capaces de ser controlados usando el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), incluyen:

- 5 Nematodos tales como *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strombolytus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*;
- 5 nematodos, Filariidae tales como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchoceca*, *Dirofilaria* y *Loa*;
- nematodos, Dracunculidae tales como *Deacunculus*;
- 10 céstodos tales como *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis diminuta*, *Moniezia benedeni*, *Diphyllobothrium latum*, *Diphyllobothrium erinacei*, *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*;
- 15 trematodos tales como *Fasciola hepatica* y *F. gigantica*, *Paragonimus westermanii*, *Fasciolopsis buski*, *Eurytrema pancreaticum* y *E. coelomaticum*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma mansoni*;
- 20 *Eimeria* spp. tales como *Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria bovis* y *Eimeria ovinoidalis*;
- Trypanosomsa *cruzi*; *Leishmania* spp.; *Plasmodium* spp.; *Babesia* spp.; *Trichomonadidae* spp.; *Histomonas* spp.; *Giardia* spp.; *Toxoplasma* spp.; *Entamoeba histolytica*; y *Theileria* spp,
- 25 que no debe interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.
- Además, el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), es eficaz contra plagas que han desarrollado resistencia a los insecticidas convencionales tales como compuestos basados en fósforo orgánico, compuestos basados en carbamato o compuestos basados en piretroides.
- 30 Es decir, el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), pueden controlar eficazmente plagas que pertenecen a insectos tales como colémbolos, dictiópteros (blatarios), ortópteros, isópteros, tisanópteros, hemípteros (heterópteros y homópteros), lepidópteros, coleópteros, himenópteros, dípteros, isópteros (sifonápteros) y fitirápteros; ácaros; gastrópodos; y nematodos, con una baja concentración. Por otra parte, el compuesto de la presente invención tiene una característica extremadamente útil de no tener sustancialmente efecto adverso sobre los mamíferos, peces, crustáceos e insectos beneficiosos (insectos útiles tales como Apidae y Bombus, y enemigos naturales tales como Aphelinidae, Aphidiidae, Tachinidae, Orius y Amblyseius).
- 35 Además del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), uno o más tipos de agroquímicos públicamente conocidos tales como un herbicida, un insecticida, un miticida, un nematocida, un fármaco antiviral, un regulador del crecimiento de las plantas, un fungicida, un sinérgico, un atrayente y un repelente pueden estar adicionalmente contenidos, y en este caso puede presentarse efecto de control incluso más excelente. Ejemplos particularmente preferidos de los agroquímicos públicamente conocidos incluyen un fungicida, un bactericida, un nematocida, un miticida y un insecticida. Ejemplos específicos de los nombres generales de los mismos incluyen los siguientes nombres.
- 40 Fungicidas: acibenzolar, ampropifos, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxilo, benodanilo, benomilo, benzamacrilo, binapacril, bifenilo, bitertanol, betoxazina, mezcla de Burdeos, blasticidina-S, bromoconazol, bupirimato, butiobato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, oxiclورو de cobre, carpropamid, carbendazim, carboxin, quinometionato, clobentiazona, clorfenazol, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, cufraneb, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, ciprofuram, debacarb, diclorofeno, diclobutrazol, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarb, diclocimet, difenoconazol, diflumetorim, dimetirimol, dimetomorf, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, difenilamina, dipiritiona, ditalimfos, ditianon, dodemorf, dodina, drazoxolon, edifenfos, epoxiconazol, etaconazol, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenarimol, febuconazol, fenfuram, fencpiclonilo, fenpropidin, fenprapimorf, fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furataxilo, fenamidona, fenhexamid, guazatina, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminocladina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, isoprotiolano, iprovalicarb, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metconazol, metiram, metominostrobina, miclobutanilo, nabam, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, nitroal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, oxadixilo, oxicarboxina, fumarato de oxpoconazol, pefurzoato, penconazol, pencicuron, ftalida, piperalina, polioxinas, probenazol, procloraz, procimidona, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, piroquilon, quinoxifeno, quintozeno, azufre, espiroxamina, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamid, tiofanato-metilo, tiram, tolclorfen-metilo, toliifluanida, triadimefon, toriadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolin, zineb, ziram y oxina-cobre.
- 60 Bactericidas: estreptomycin, oxitetraciclina y ácido oxolínico.

Nematicidas: aldoxicarb, fostiazato, fostietano, oxamilo y fenamifos.

5 Miticidas: amitraz, bromopropilato, quinometionato, clorobencilato, clofentezina, cihexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenpropatrina, fenproximato, halfenprox, hexitiazox, milbemectina, propargita, piridabeno, pirimidifeno y tebufenpirad.

10 Insecticidas: abamectina, acefato, acetamipirid, azinfos-metilo, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, bifentrina, buprofezina, butocarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfan, cartap, clorfenapir, clorpirifos, clorfenvinfos, clorfluazuron, clotianidina, cromafenozida, clorpirifos-metilo, ciflutrina, beta-ciflutrina, cipermetrina, ciromazina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, deltametrina, diafenturon, diazinona, diaclofen, diflubenzuron, dimetilvinfos, diofenolan, disulfoton, dimetoato, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etiprol, etofenprox, etrimfos, fenitroton, fenobucarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flucitrinato, flufenoxuron, flufenprox, tau-fluvalinato, fonofos, formetanato, formotion, furatiocarb, halofenozida, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, isofenfos, 15 indoxacarb, isoprocarb, isoxation, lufenuron, malation, metaldehído, metamidofos, metidation, metacrifos, metalcarb, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoxifeno, monocrotofos, muscalure, nitenpiram, ometoato, oxidemeton-metilo, oxamilo, paration, paration-metilo, permetrina, fentoato, foxim, forato, fosadona, fosmet, fosamidon, pirimicarb, pirimifos-metilo, profenfos, pimetozina, piraclofos, piriproxifeno, rotenona, sulprofos, silafluofeno, espinosad, sulfotep, tebfenozida, teflubenzuron, teflutorina, terbufos, tetraclorvinfos, tiodicarb, tiametoxam, tiofanox, 20 tiometon, tolfenpirad, tralometrina, tricloforon, triazuron, triflumuron y vamidotion.

25 Para usar el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), el compuesto puede ponerse en uso práctico como una preparación en cualquier forma de dosificación tal como un concentrado soluble, un concentrado emulsionable, un polvo humectable, un polvo soluble en agua, un gránulo dispersable en agua, un gránulo soluble en agua, un concentrado en suspensión, una emulsión concentrada, una suspoemulsión, una microemulsión, un polvo extensible, un gránulo, un comprimido y un gel emulsionable, normalmente mezclando el compuesto con un vehículo sólido apropiado o un vehículo líquido apropiado, y adicionalmente si se desea añadiendo a la mezcla resultante un tensioactivo, un penetrante, un extensor, un espesante, un agente anticongelante, un aglutinante, un agente antiapelmazante, un disgregante, un 30 antiespumante, un antiséptico o un estabilizador. Desde el punto de vista de ahorro de laboratorio y mejora de la seguridad, el compuesto puede ponerse en uso encapsulando la preparación anterior en cualquier forma de dosificación en un material de envase soluble en agua tal como una cápsula soluble en agua y una bolsa de una película soluble en agua.

35 Ejemplos del vehículo sólido incluyen: materiales minerales naturales tales como cuarzo, calcita, sepiolita, dolomita, tiza, caolinita, pirofilita, sericita, halosita, meta-halosita, arcilla kibushi, arcilla gairome, piedra del ceramista, Zeeklite, alofano, Shirasu, mica, talco, bentonita, arcilla activada, arcilla ácida, piedra pómez, atapulgita, zeolita y tierra de diatomeas; productos quemados de materiales minerales naturales tales como arcilla quemada, perliita, globo de Shirasu, vermiculita, arcilla de atapulgita y tierra de diatomeas quemada; sales inorgánicas tales como carbonato de 40 magnesio, carbonato cálcico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, sulfato de amonio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, dihidrogenofosfato de diamonio, dihidrogenofosfato de amonio y cloruro de potasio; sacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa y lactosa; polisacáridos tales como almidón, celulosa en polvo y dextrina; sustancias orgánicas tales como urea, derivados de urea, ácido benzoico y sales del ácido benzoico; plantas tales como harina de madera, harina de corcho, mazorca de maíz, cáscara de nuez y tallo de tabaco; ceniza volante; 45 carbón blanco (tal como sílice sintética hidratada, sílice sintética anhidra y silicato sintético hidratado); y fertilizantes.

50 Ejemplos del vehículo líquido incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como xileno, alquilo (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, o similares) benceno, fenilxiletano y alquil (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, o similares)-naftaleno; hidrocarburos alifáticos tales como aceite para máquinas, n-parafina, isoparafina y nafteno; una mezcla de hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos alifáticos tales como queroseno; alcoholes tales como etanol, isopropanol, ciclohexanol, fenoxietanol y alcohol bencílico; polialcoholes tales como etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol; éteres tales como Propyl Cellosolve, Butyl Cellosolve, Phenyl Cellosolve, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol, éter monopropílico de propilenglicol, éter monobutílico de propilenglicol y éter monofenílico de propilenglicol; cetonas tales como acetofenona, ciclohexanona y  $\gamma$ -butirolactona; ésteres tales como 55 ésteres metílicos de ácidos alifáticos, ésteres dialquílicos del ácido succínico, ésteres dialquílicos del ácido glutámico, ésteres dialquílicos del ácido adípico y ésteres dialquílicos del ácido ftálico; amidas de ácido tales como N-alquil (C<sub>1</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>, o similares)-pirrolidona; aceites y grasas tales como aceite de soja, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de coco, aceite de semilla de algodón y aceite de ricino; sulfóxido de dimetilo; y agua.

60 Estos vehículos sólidos y líquidos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

Ejemplos del tensioactivo incluyen los siguientes (A), (B), (C), (D) y (E).

65 (A) Tensioactivos no iónicos:

(A-1) Tensioactivos de polietilenglicol: por ejemplo, un éter alquílico (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, un aducto de alquilnaftol-óxido de etileno, un éter (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)-fenílico de polioxietileno, un condensado de éter (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)-fenílico de polioxietileno-formalina, un éter (mono-, di- o tri-)fenilfenílico de polioxietileno, un éter (mono-, di-, o tri-)bencilfenílico de polioxietileno, un éter (mono-, di-, o tri-)bencilfenílico de polioxipropileno, un éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxietileno, un éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxipropileno, un polímero de un éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxietileno, un polioxietileno-polioxipropileno-éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico, un polímero de bloque de alquilo (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-polioxietileno-polioxipropileno, un éter de polímero de bloque de alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)-fenilo-polioxietileno-polioxipropileno, un éter de polioxietileno-bisfenilo, un éster de un ácido de resina de polioxietileno, un monoéster de un ácido alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, un diéster de un ácido alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, un éster de un polioxietilensorbitano-ácido (mono-, di-, o tri-)alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>), un aducto de éster de ácido alifático de glicerol-óxido de etileno, un aducto de aceite de ricino-óxido de etileno, un aducto de aceite de ricino endurecido-óxido de etileno, un aducto de alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-amina-óxido de etileno y un aducto de amida de ácido alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-óxido de etileno;

(A-2) Tensioactivos de alcohol polihidroxilado: por ejemplo, un éster de ácido alifático de glicerol, un éster de ácido alifático de poliglicerina, un éster de ácido alifático de pentaeritritol, un éster de ácido alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de sorbitol, un éster de ácido (mono-, di-, o tri-)alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de sorbitano, un éster de ácido alifático de sacarosa, un éter alquílico de alcohol polihidroxilado, un alquilglucósido, un alquilpoliglucósido y una alcanolamida de ácido alifático.

(A-3) Tensioactivos de acetileno; por ejemplo, un acetilenglicol, un alcohol de acetileno, un aducto de acetilenglicol-óxido de etileno y un aducto de alcohol de acetileno-óxido de etileno.

(B) Tensioactivos aniónicos:

(B-1) Tensioactivos de ácido carboxílico: por ejemplo, un copolímero de ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, ácido polimaleico, anhídrido de ácido polimaleico, ácido maleico o anhídrido maleico con una olefina (tal como isobutileno y diisobutileno), un copolímero de ácido acrílico con ácido itacónico, un copolímero de ácido metacrílico con ácido itacónico, un copolímero de ácido maleico o anhídrido maleico con estireno, un copolímero de ácido acrílico con ácido metacrílico, un copolímero de ácido acrílico con acrilato de metilo, un copolímero de ácido acrílico con acetato de vinilo, un copolímero de ácido acrílico con ácido maleico o anhídrido maleico, un polioxietileno-éter alquílico (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-ácido acético, un sarcosinato de ácido N-metil-alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>), un ácido carboxílico tal como un ácido de resina y un ácido alifático (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>), y sales de estos ácidos carboxílicos.

(B-2) Tensioactivos de éster de sulfato: por ejemplo, ésteres de sulfato tales como un éster de sulfato de alquilo (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>), un éster de sulfato de éter alquílico (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, un éster de sulfato de éter (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-fenílico de polioxietileno, un éster de sulfato de un polímero de un éster (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)-fenílico de polioxietileno, un éster de sulfato de éter (mono-, di-, o tri-)fenilfenílico de polioxietileno, un éster de sulfato de éter (mono-, di-, o tri-)fenilbencilico de polioxietileno, un éster de sulfato de éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxietileno, un éster de sulfato de un polímero de un éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxietileno, un éster de sulfato de un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, un aceite sulfatado, un éster de ácido alifático sulfatado, un éster de sulfato de un ácido alifático sulfatado con una olefina sulfatada y sales de estos ésteres de sulfato.

(B-3) Tensioactivos de ácido sulfónico: por ejemplo, ácidos sulfónicos tales como un ácido sulfónico de parafina (por ejemplo, C<sub>8-22</sub>), un ácido alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)bencenosulfónico, un condensado de ácido alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)bencenosulfónico-formalina, un condensado de ácido cresolsulfónico-formalina, un ácido  $\alpha$ -olefin (por ejemplo, C<sub>8-16</sub>)sulfónico, un ácido dialquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)sulfosuccínico, ácido lignosulfónico, un ácido sulfónico de éter (mono- o di-) alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)fenílico de polioxietileno, un hemiéster del ácido sulfosuccínico de éter alquílico (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, ácido naftalenosulfónico, un ácido (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>)naftalenosulfónico, un condensado de ácido naftalenosulfónico-formalina, un condensado de ácido (mono- o di-)alquil (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>)naftalenosulfónico-formalina, un condensado de ácido sulfónico de aceite de creosota-formalina, un ácido disulfónico de éter alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)difenílico, Igepon T (nombre comercial), un ácido poliestirenosulfónico y un copolímero de ácido estirenosulfónico con ácido metacrílico; y sales de estos ácidos sulfónicos.

(B-4) Tensioactivos de éster de fosfato: por ejemplo, ésteres de fosfato tales como un éster de alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)fosfato, un éster de fosfato de éter alquílico (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>) de polioxietileno, un éster de fosfato de éter (mono- o di-) alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)fenílico de polioxietileno, un éster de fosfato de un polímero de un éter (mono-, di-, o tri-) alquil (por ejemplo, C<sub>8-12</sub>)fenílico de polioxietileno, un éster de fosfato de éter (mono-, di-, o tri-)fenílico de polioxietileno, un éster de fosfato de éter (mono-, di-, o tri-)bencilfenílico de polioxietileno, un éster de fosfato de éter (mono-, di-, o tri-)estirilfenílico de polioxietileno, un éster de fosfato de un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolimina y un ácido fosfórico condensado (por ejemplo, ácido tripolifosfórico); y sales de

estos ésteres de fosfato.

Ejemplos del contraíón de las sales en (B-1) a (B-4) anteriores incluyen metales alcalinos (tales como litio, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), y amonio y diversas aminas (tales como alquilaminas, cicloalquilaminas y alcanolaminas).

(C) Tensioactivos catiónicos:

Por ejemplo, una alquilamina, una sal de amonio cuaternario de alquilo, un aducto de alquilamina-óxido de etileno y un aducto de sal de amonio cuaternario de alquilo-óxido de etileno.

(D) Tensioactivos anfóteros:

(D-1) Tensioactivos tipo betaína: por ejemplo, una betaína del ácido alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)dimetilaminoacético, una betaína del ácido acil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)aminopropildimetilaminoacético, una alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)hidroxisulfobetaína y una 2-alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-N-carboximetil-N-hidroxiethylimidazolinobetaína.

(D-2) Tensioactivos tipo aminoácido: por ejemplo, un ácido alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)aminopropiónico, un ácido alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)aminodipropiónico y una N-acil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)-N'-carboxietil-N'-hidroxietilendiamina.

(D-3) Tensioactivos tipo óxido de amina: por ejemplo, un óxido de alquil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)dimetilamina y un óxido de acil (por ejemplo, C<sub>8-18</sub>)aminopropildimetilamina.

(E) Otros tensioactivos:

(E-1) Tensioactivos basados en silicona: por ejemplo, un copolímero de polioxietileno-metilpolisiloxano, un copolímero de polioxipropileno-metilpolisiloxano y un copolímero de poli(oxietileno-oxipropileno)-metilpolisiloxano.

(E-2) Tensioactivos fluorados: por ejemplo, una sal del ácido perfluoroalquenilbencenosulfónico, una sal del ácido perfluoroalquilsulfónico, una sal del ácido perfluoroalquilcarboxílico, un perfluoroalquenil polioxietilén éter, un perfluoroalquil polioxietilén éter y una sal de perfluoroalquiltrimetilamonio.

Estos tensioactivos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos, y en el caso en el que dos o más tipos se mezclen, la relación de mezcla puede seleccionarse libremente. Aunque el contenido de estos tensioactivos en la composición de la presente invención puede, por consiguiente, seleccionarse, el contenido está preferentemente en un intervalo de 0,1 a 20 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la composición de la presente invención.

Aunque la dosificación de aplicación del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), varía dependiendo de la situación de aplicación, el periodo de aplicación, el procedimiento de aplicación, el cultivo cultivado, y similares, la dosificación de aplicación es generalmente apropiada para ser aproximadamente 0,005 a 50 kg por hectárea (ha) como cantidad de principio activo.

Por otra parte, en el uso del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), para controlar parásitos externos o internos de mamíferos y aves como animales domésticos y animales de compañía, una cantidad eficaz del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), puede administrarse junto con aditivos para la preparación por: administración oral y administración parenteral tal como inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa e intraperitoneal); una administración percutánea tal como inmersión, pulverización, baño, limpieza, administración epicutánea y administración transcutánea y espolvoreado; y administración transnasal. El compuesto de la presente invención también puede administrarse como un producto moldeado usando una tira, una placa, una banda, un collar, una marca para la oreja, una banda para las extremidades, un indicador, y similares. Para la administración del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), el compuesto puede prepararse en cualquier forma de dosificación adecuada para la vía de administración.

Ejemplos de la forma de dosificación que va a prepararse incluyen: preparaciones sólidas tales como polvos extensibles, gránulos, polvos humectables, pellas, comprimidos, bolos, cápsulas y productos moldeados que contienen compuestos activados; concentrados solubles para inyección, concentrados solubles para administración oral y concentrados solubles usados sobre la piel o en la cavidad corporal; preparaciones en solución tales como fármacos de administración epicutánea, fármacos de administración transcutánea, fármacos fluidos y concentrados emulsionables; y preparaciones semisólidas tales como pomadas y geles.

La preparación sólida puede usarse principalmente para administración oral, administración percutánea de la preparación diluida con agua, o un tratamiento del entorno. La preparación sólida puede prepararse mezclando el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), con un excipiente apropiado, si fuera necesario junto con un adyuvante, y convirtiendo la mezcla resultante en una

forma deseada. Ejemplos del excipiente apropiado incluyen: sustancias inorgánicas tales como sales de carbonato, sales de hidrogenocarbonato, sales de fosfato, óxido de aluminio, sílice y arcilla; y sustancias orgánicas tales como sacáridos, celulosas, granos molidos y almidón.

5 El concentrado soluble para inyección capaz de ser administrado por vía intravenosa, por vía intramuscular, o vía subcutánea, puede prepararse disolviendo el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), en un disolvente apropiado, y si fuera necesario añadiendo a la solución resultante aditivos tales como solubilizantes, ácidos, bases, sales tamponantes, antioxidantes y agentes protectores. Ejemplos del disolvente apropiado incluyen agua, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, N-metilpirrolidona, mezclas de los mismos, aceites vegetales fisiológicamente aceptables, y aceites sintéticos adecuados para inyección. Ejemplos del solubilizante incluyen polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxiethylado y ésteres de sorbitano polioxiethylados. Ejemplos del agente protector incluyen alcohol bencílico, triclorobutanol, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico y n-butanol.

15 El concentrado soluble para administración oral puede administrarse directamente o como un concentrado soluble diluido y puede prepararse del mismo modo que en el caso del concentrado soluble para inyección.

El fármaco fluido, el concentrado emulsionable y similares pueden administrarse por vía percutánea directamente o como un fármaco diluido, o mediante un tratamiento del entorno.

20 El concentrado soluble usado sobre la piel puede administrarse por adición gota a gota, extendiendo, frotando, atomizando, pulverizando o sumergiendo (sumergiendo, bañando o limpiando) para aplicar el fármaco sobre la piel. Estos concentrados solubles pueden prepararse del mismo modo que en el caso del concentrado soluble para inyección.

25 El fármaco de administración epicutánea y el fármaco de administración transcutánea se añaden gota a gota o se pulverizan sobre un campo limitado de la piel, de manera que estos fármacos puedan sumergir el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), en la piel para obtener el efecto sistémico. El fármaco de administración epicutánea y el fármaco de administración transcutánea pueden prepararse disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente adaptable para la piel apropiado o una mezcla de disolventes apropiada. Si fuera necesario, en estos fármacos puede incorporarse un adyuvante tal como un tensioactivo, un colorante, una sustancia aceleradora de la absorción, un antioxidante, un fotoestabilizador y un adhesivo.

35 Ejemplos del disolvente apropiado incluyen agua, alcohol, glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, acetona, metil etil cetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos, DMF, parafina líquida, parafina líquida ligera, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y 2,2-dimetil-4-oxi-metilen-1,3-dioxolano. Ejemplos de la sustancia aceleradora de la absorción incluyen DMSO, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceite de silicona, ésteres alifáticos, triglicéridos y alcoholes alifáticos. Ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, metabisulfitos, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado y tocoferol.

45 El concentrado emulsionable puede administrarse por una administración oral, una administración percutánea, o una inyección. El concentrado emulsionable puede prepararse disolviendo el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), en una fase hidrófoba o una fase hidrófila y homogeneizando la solución resultante con un disolvente de otro tipo de fase usando un emulsionante apropiado, si fuera necesario adicionalmente junto con un adyuvante tal como un colorante, una sustancia aceleradora de la absorción, un agente protector, un antioxidante, un protector solar y una sustancia espesante.

50 Ejemplos de la fase hidrófoba (aceite) incluyen aceite de parafina, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de ricino, triglicérido sintético, estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, laurato de hexilo, pelargonato de dipropilenglicol, un éster de un ácido alifático de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena corta con un ácido alifático saturado que tiene una longitud de cadena de C16 a C18, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres de caprilato/caprato de un alcohol alifático saturado que tiene una longitud de cadena de C12 a C18, estearato de isopropilo, oleato de oleílo, oleato de decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, un éster de ácido alifático similar a cera, ftalato de dibutilo, adipato de diisopropilo, alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico y alcohol oleico.

60 Ejemplos de la fase hidrófila incluyen agua, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

Ejemplos del emulsionante incluyen: tensioactivos no iónicos tales como aceite de ricino polioxiethylado, sorbitano de ácido monoolefínico polioxiethylado, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerina, estearato de polioxiethylato, y un alquilfenol poliglicol éter; tensioactivos anfóteros tales como N-lauril-β-iminodipropionato de sodio y lecitina; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, un éter de sulfato de alcohol alifático, y una sal de monoetanolamina de éster de ortofosfato de mono-/di-alquilpoliglicol; y tensioactivos catiónicos tales como cloruro

de cetiltrimetilamonio.

5 La composición que contiene el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), puede contener adicionalmente diversos adyuvantes. Ejemplos del adyuvante aplicable incluyen un espesante, un disolvente orgánico, un agente anticongelante, un antiespumante, un biocida antifúngico y un colorante, y cada ejemplo de estos ejemplos es del siguiente modo.

10 El espesante no está particularmente limitado, y pueden usarse productos naturales orgánicos e inorgánicos, productos sintéticos y productos semi-sintéticos. Ejemplos de los mismos incluyen: heteropolisacáridos tales como goma xantana, goma welan y goma rhaman; compuestos de polímeros solubles en agua tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, poliacrilato de sodio y poli(acrilamida); derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa y hidroxipropilcelulosa; minerales de arcilla tipo esmectita tales como montmorillonita, saponita, hectorita, bentonita, Laponite y esmectita sintética. Estos espesantes pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos, y la relación de combinación puede seleccionarse libremente. Estos espesantes pueden añadirse bien tal cual o bien como una dispersión en la que el espesante se dispersa en agua por adelantado. El contenido del mismo en la composición de la presente invención también puede seleccionarse libremente.

20 Ejemplos del agente anticongelante incluyen etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol y glicerina. Entre ellos se prefieren propilenglicol y glicerina. El contenido del mismo en la composición de la presente invención también puede seleccionarse libremente.

25 Ejemplos del otro adyuvante incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa, poliacrilato, alginato, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), metil vinil éter, un copolímero de anhídrido maleico, polietilenglicol, cera y sílice coloidal.

30 La preparación semisólida puede aplicarse administrando o extendiendo la preparación sobre la piel o introduciendo la preparación en una cavidad del cuerpo. El gel puede prepararse añadiendo a una solución preparada como se ha descrito anteriormente con respecto al concentrado soluble para inyección un espesante en una cantidad suficiente para generar una sustancia transparente similar a pomada que tiene viscosidad.

Puede combinarse adicionalmente en un antiespumante tal como una emulsión basada en silicona, un biocida antifúngico y un colorante.

35 Estas preparaciones también pueden prepararse mezclando estas preparaciones con otros agentes de control de parásitos tales como: insecticidas basados en fósforo orgánico tales como fention, triclofon, diazinon, diclorvos, fenclorfos, citioato, propetanfos, malation, fenitrotion y cianofos; insecticidas basados en carbamato tales como propoxur y carbarilo; insecticidas basados en piretroides tales como piretrina, permetrina, aletrina, resmetrina, flumetrina, fenotrina y tetrametrina; agentes de IGR tales como hexaflumuron, lufenuron, piriproxifeno y metopreno; insecticidas basados en neonicotinoides tales como imidacloprid, nitenpiram, acetamiprid, tiametoxam, tiacloprid, clotianidina y dinotefurano; insecticidas basados en fenilpirazol tales como fipronilo y etiprol; macrólidos tales como ivermectina, eprinomectina, selamectina, milbemicina D, milbemicina oxima y moxidectina; bencimidazoles tales como flupentazol, parpentazol, tricloapentazol, fentpentazol y febantel; fármacos sulfa tales como sulfadimetoxina y sulfamonometoxina; piperazina; praziquantel; nitroscanato; pamoato de pirantel; bunamidina; diclorofeno; disofenol; arecolina; cloruro de butilo; metronidazol; acrinamina; melarsonilo; melarsomina; tiacetarsamida; ditiazanina; levamisol; y dietilcarbamazina.

50 Aunque el procedimiento de producción de una preparación que contiene el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), no está particularmente limitado, la preparación puede obtenerse añadiendo cada uno de los componentes anteriormente descritos a un medio de dispersión y mezclando la dispersión resultante con una máquina de agitación. Si fuera necesario, el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), un tensioactivo, y otros adyuvantes pueden estar individualmente o como una combinación de los mismos finamente molidos con un molino en seco o en húmedo.

55 La molienda en seco puede realizarse con un molino de martillos, un molino de púas, un molino de chorro, un molino de bolas, un molino de rodillos, o similares. La molienda fina por molienda en húmedo puede realizarse con una trituradora en húmedo tal como un molino en línea y un molino de perlas.

60 La preparación que contiene el cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), puede aplicarse, por ejemplo, por un procedimiento de pulverización de un concentrado de la preparación, o un concentrado diluido preparado diluyendo el concentrado con agua a aproximadamente 50 a 5.000 veces, a un cultivo, un árbol, o una tierra en la que crecen usando un pulverizador o similares, o por un procedimiento de pulverización de un concentrado de la preparación o un concentrado diluido preparado diluyendo el concentrado con agua a aproximadamente 2 a 100 veces desde el aire usando un helicóptero o similares.

65

A continuación se describen ejemplos de la formulación de la preparación en el caso de uso del cristal de forma I, el cristal de forma II, el cristal de forma III, o la sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1), con la condición de que los ejemplos de formulación de la presente invención no se limiten a estos ejemplos. Aquí, en los siguientes ejemplos de formulación, "parte" significa una parte en peso.

5	(Polvo humectable)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,1 a 80 partes
	Vehículo sólido	5 a 98,9 partes
	Tensioactivo	1 a 10 parte(s)
	Otros	0 a 5 partes
10	Ejemplos de los otros incluyen un agente antiapelmazante y un estabilizador. (Concentrado emulsionable)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,1 a 30 partes
	Vehículo líquido	45 a 95 partes
	Tensioactivo	4,9 a 15 partes
	Otros	0 a 10 partes
15	Ejemplos de los otros incluyen un extensor y un estabilizador. (Concentrado en suspensión)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,1 a 70 partes
	Vehículo líquido	15 a 98,89 partes
	Tensioactivo	1 a 12 parte(s)
	Otros	0,01 a 30 partes
20	Ejemplos de los otros incluyen un agente anticongelante y un espesante. (Gránulo dispersable en agua)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,1 a 90 partes
	Vehículo sólido	0 a 98,9 partes
	Tensioactivo	1 a 20 parte(s)
	Otros	0 a 10 partes
25	Ejemplos de los otros incluyen un aglutinante y un estabilizador. (Concentrado soluble)	
	Compuesto de la presente invención	0,01 a 70 partes
	Vehículo líquido	20 a 99,99 partes
	Otros	0 a 10 partes
30	Ejemplos de los otros incluyen un agente anticongelante y un extensor. (Gránulo)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,01 a 80 partes
	Vehículo sólido	10 a 99,99 partes
	Otros	0 a 10 partes
35	Ejemplos de los otros incluyen un aglutinante y un estabilizador. (Polvo extensible)	
	Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	0,01 a 30 partes
	Vehículo sólido	65 a 99,99 partes

Otros 0 a 5 partes  
Ejemplos de los otros incluyen un agente anti-deriva y un estabilizador.

5 A continuación se describen más específicamente ejemplos de la preparación que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo; sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Aquí, en los siguientes ejemplos de formulación, "partes" significa partes en peso.

10 [Ejemplo de formulación 1] Polvo humectable

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	20 partes
Pirofilita	74 partes
SORPOL 5039 (nombre comercial; TOHO Chemical Industry Co., LTD.; mezcla de tensioactivo no iónico y tensioactivo aniónico)	4 partes
CARPLEX #80D (nombre comercial; Shionogi & Co., Ltd.; ácido silícico hidratado sintético)	2 partes

Lo anterior se mezcla homogéneamente y se tritura para preparar un polvo humectable.

15 [Ejemplo de formulación 2] Concentrado emulsionable

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	5 partes
Xileno	75 partes
N-metilpirrolidona	15 partes
SORPOL 2680 (nombre comercial; TOHO Chemical Industry Co., LTD.; mezcla de tensioactivo no iónico y tensioactivo aniónico)	5 partes

Lo anterior se mezcla homogéneamente para preparar un concentrado emulsionable.

20 [Ejemplo de formulación 3] Concentrado en suspensión

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	25 partes
AGRISOL S-710 (nombre comercial; Kao Corporation; tensioactivo no iónico)	10 partes
LUNOX 1000C (nombre comercial; TOHO Chemical Industry Co., LTD.; tensioactivo aniónico)	0,5 partes
Goma xantana	0,2 partes
Agua	64,3 partes

Lo anterior se mezcla homogéneamente y a continuación se tritura en húmedo para preparar un concentrado en suspensión.

25 [Ejemplo de formulación 4] Gránulo dispersable en agua

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	75 partes
HITENOL NE-15 (nombre comercial; Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.; tensioactivo aniónico)	5 partes
VANILLEX N (nombre comercial; Nippon Paper Industries Co., Ltd.; tensioactivo aniónico)	10 partes
CARPLEX #80D (nombre comercial; Shionogi & Co., Ltd.; ácido silícico hidratado sintético)	10 partes

30 Lo anterior se mezcla homogéneamente y se muele, y a continuación se agita y se mezcla con una pequeña cantidad de agua, seguido de granulado con un granulador de extrusión y secado para preparar un gránulo dispersable en agua.

[Ejemplo de formulación 5] Gránulo

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del	5 partes
---	----------

## ES 2 582 575 T3

compuesto de fórmula (1-1)	
Bentonita	50 partes
Talco	45 partes

Lo anterior se mezcla homogéneamente y se muele, y a continuación se agita y se mezcla una pequeña cantidad de agua, seguido de granulado con un granulador de extrusión y secado para preparar un gránulo.

5 [Ejemplo de formulación 6] Polvo extensible

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	3 partes
CARPLEX #80D	0,5 partes
(nombre comercial; Shionogi & Co., Ltd.; ácido silícico hidratado sintético)	
Caolinita	95 partes
Fosfato de diisopropilo	1,5 partes

Lo anterior se mezcla homogéneamente y se muele para preparar un polvo extensible.

10 Para usar la preparación, la preparación se diluye con agua 1 a 10.000 vez (veces) para ser pulverizada o se pulveriza directamente sin dilución.

[Ejemplo de formulación 7] Preparación de polvo humectable

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	25 partes
Diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	1 parte
n-Dodecylbencenosulfonato de calcio	10 partes
Alquilaril poliglicol éter	12 partes
Sal de sodio del condensado de ácido naftalenosulfónico-formalina	3 partes
Silicona tipo emulsión	1 parte
Dióxido de silicio	3 partes
Caolín	45 partes

15 [Ejemplo de formulación 8] Preparación de espesante soluble en agua

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	20 partes
Polioxietilen lauril éter	3 partes
Dioctilsulfosuccinato de sodio	3,5 partes
Sulfóxido de dimetilo	37 partes
2-propanol	36,5 partes

20 [Ejemplo de formulación 9] Concentrado soluble para pulverización

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	2 partes
Sulfóxido de dimetilo	10 partes
2-propanol	35 partes
Acetona	53 partes

[Ejemplo de formulación 10] Concentrado soluble para administración percutánea

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	5 partes
Hexilenglicol	50 partes
Isopropanol	45 partes

25 [Ejemplo de formulación 11] Concentrado soluble para administración percutánea

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1)	5 partes
Éter monometílico de propilenglicol	50 partes
Dipropilenglicol	45 partes

[Ejemplo de formulación 12] Concentrado soluble para administración percutánea (adición gota a gota)

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del	2 partes
---	----------

compuesto de fórmula (1-1)  
Parafina líquida ligera

98 partes

[Ejemplo de formulación 13] Concentrado soluble para administración percutánea (adición gota a gota)

Cristal de forma I, cristal de forma II, cristal de forma III, o sustancia amorfa del compuesto de fórmula (1-1) 2 partes

Parafina líquida ligera

58 partes

Aceite de oliva

30 partes

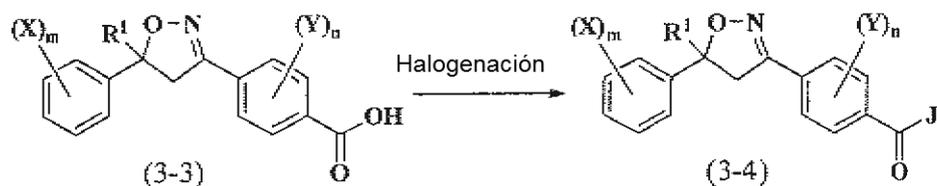
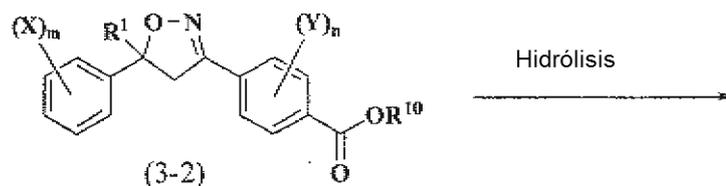
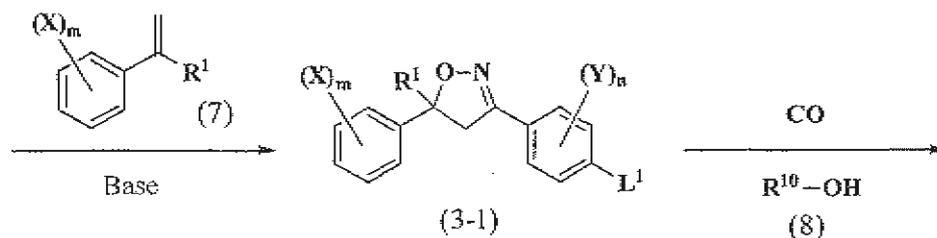
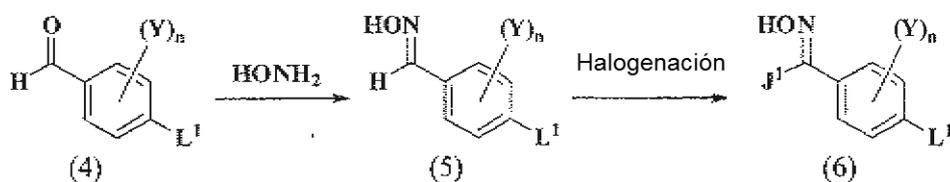
ODO-H

9 partes

Silicona de Shin-Etsu

1 parte

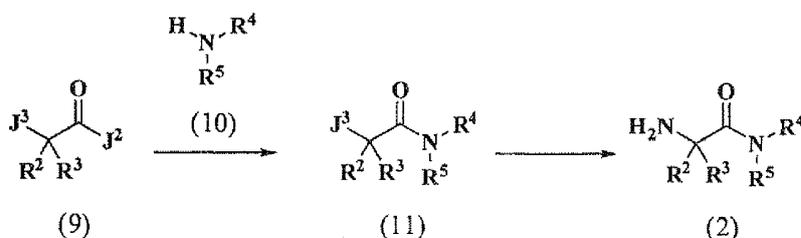
- 5 El compuesto de material de partida de fórmula (3) usado en la presente invención puede sintetizarse según, por ejemplo, un procedimiento descrito en el Folleto de WO 05/085216 en un modo de fórmula de reacción 1:



- 10 Es decir, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (4) [en la que Y y n son iguales como se ha definido anteriormente; L<sup>1</sup> es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o -OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es el mismo que se ha definido anteriormente] con hidroxilamina o una sal de la misma se produce un compuesto de fórmula general (5) [en la que Y, L<sup>1</sup> y n son iguales como se ha definido anteriormente]. Luego, convirtiendo el compuesto de fórmula general (5) con un agente de halogenación en un compuesto de fórmula general (6) [en la que Y, L<sup>1</sup> y n son iguales como se ha definido anteriormente; y J<sup>1</sup> es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro y un átomo de bromo]
- 15 y haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto de fórmula general (6) con un compuesto de fórmula general (7) [en la que X, R<sup>1</sup> y m son iguales como se ha definido anteriormente] en presencia de una base puede obtenerse un compuesto de fórmula general (3-1) [en la que X, Y, R<sup>1</sup>, L<sup>1</sup>, m y n son iguales como se ha definido anteriormente]. Haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (3-1) con monóxido de carbono en co-presencia de un

compuesto de fórmula general (8) [en la que  $R^{10}$  es el mismo que se ha definido anteriormente] puede obtenerse un compuesto de fórmula general (3-2) [en la que X, Y,  $R^1$ ,  $R^{10}$ , m y n son iguales como se ha definido anteriormente], e hidrolizando un compuesto de fórmula general (3-2) puede obtenerse un compuesto de fórmula general (3-3) [en la que X, Y,  $R^1$ , m y n son iguales como se ha definido anteriormente]. Además, halogenando un compuesto de fórmula general (3-3) puede obtenerse un compuesto de fórmula general (3-4) [en la que X, Y,  $R^1$ , J, m y n son iguales como se ha definido anteriormente].

El compuesto de material de partida de fórmula (2) puede sintetizarse según un procedimiento públicamente conocido, por ejemplo, en un modo de Esquema de reacción 2:



Es decir, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (9) [en la que  $R^2$  y  $R^3$  son iguales como se ha definido anteriormente;  $J^2$  es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro y un átomo de bromo; y  $J^3$  es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro y un átomo de bromo, o ftalimida] con un compuesto de fórmula general (10) [en la que  $R^4$  y  $R^5$  son iguales como se ha definido anteriormente] o una sal del mismo se produce un compuesto de fórmula general (11) [en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $J^3$  son iguales como se ha definido anteriormente], y sometiendo el compuesto de fórmula general (11), cuando  $J^3$  es un átomo de halógeno, a aminación, y cuando  $J^3$  es ftalimida, a eliminación de ftaloilo, puede obtenerse un compuesto de fórmula general (2) [en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales como se ha definido anteriormente].

### Ejemplos

En lo sucesivo se describen ejemplos de la presente invención que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

[Ejemplo 1]

Producción de amida del ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilmetil]benzoico

Condición de reacción 1-1

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1,50 g (9,6 mmoles) de amida del ácido 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acético en 20 g de acetato de etilo se enfrió hasta 5 °C, y a la misma se añadieron 1,11 g (11,0 mmoles) de trietilamina. En la mezcla de reacción resultante, una solución de 4,0 g (9,2 mmoles) de cloruro de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazole-3-il]-2-metilbenzoico en 32 g de tolueno se añadió gota a gota a una velocidad de goteo a la que la temperatura de la solución de reacción no superó 10 °C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron 28 g de agua y 28 g de acetato de etilo, y una fase orgánica obtenida después de la separación de fases se lavó con un ácido clorhídrico diluido (preparado diluyendo 2,0 g de ácido clorhídrico concentrado con 18,3 g de agua) y a continuación con 20 g de salmuera. A la fase orgánica resultante se añadieron 1,2 g de un carbono activo, y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora, seguido de enfriamiento de la fase orgánica a 20 °C y eliminando el carbono activo de la fase orgánica por filtración con Celite. Separando por destilación un disolvente a presión reducida para concentrar la fase orgánica se obtuvieron 19,5 g de una solución que contenía el producto objetivo. A la solución resultante se añadieron 12 g de acetato de etilo, y además, se añadieron 28 g de hexano para enfriar la mezcla de reacción resultante a 5 °C. Se recuperó un cristal precipitado por filtración a presión reducida y se secó a presión reducida para obtener 5,0 g (9,0 mmoles) del producto objetivo como un sólido blanco.

Condición de reacción 1-2

En una atmósfera de nitrógeno, una solución acuosa en la que 0,46 g (11,45 mmoles) de hidróxido sódico se disolvieron en 25 g de agua y 7,1 g (11,96 mmoles) de una solución acuosa al 26,3% en peso de amida del ácido 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acético se cargó en un matraz de cuatro bocas de 200 ml, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C. A la mezcla de reacción se añadió gradualmente gota a gota una solución de 5,0 g (11,45 mmoles) de cloruro del ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazole-3-il]-2-metilbenzoico en 35 g de tolueno calentado a 40 °C, y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos mientras que se mantenía la temperatura. El sólido

precipitado se filtró, y el sólido sobre un embudo se lavó con 50 g de agua dos veces y luego con 50 g de tolueno enfriado hasta 5 °C una vez, seguido de secado del sólido a presión reducida para obtener 5,9 g (10,6 mmoles) del producto objetivo como un sólido blanco.

5 [Ejemplo de referencia 2]

De una solución de 25,0 g del compuesto (1-1) en una mezcla de disolventes de 118 ml de acetato de etilo y 56 ml de tolueno, se eliminaron materias insolubles por filtración a presión reducida, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. A la solución en un estado en el que el disolvente permaneció en una cantidad de 1 parte en peso basada en la cantidad del compuesto (1-1) se añadieron 25 g de acetato de etilo y 124 g de tolueno, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C mientras se agitaba la mezcla de reacción. Mientras que el grado de vacío se ajustaba de manera que el disolvente hirviera a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta 60 °C, y la precipitación de un sólido se confirmó a aproximadamente 70 °C. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C bajo presión atmosférica y se agitó a 0 a 5 °C durante 1 hora, y se recuperó un sólido por filtración a presión reducida (se lavó con 50 g de tolueno), seguido de secado del sólido para obtener 22,8 g de un sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma I cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 1 (el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) del espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 4,4°, 8,7°, 11,1°, 13,1°, 14,4°, 14,8°, 16,3°, 16,9°, 17,4°, 17,7°, 18,1°, 18,8°, 19,4°, 21,2°, 21,9°, 22,3°, 23,0°, 23,9°, 24,5°, 25,0°, 26,3° y 27,3°).

20 [Ejemplo de referencia 3]

En un matraz de 50 ml se cargaron 0,5 g del compuesto (1-1), y al mismo, se cargó una solución, mezcla de 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y 5 ml de agua, seguido de agitación de la mezcla de reacción resultante para obtener una solución en emulsión. La solución se filtró a presión reducida y se transfirió a un matraz cónico. El matraz cónico se cerró herméticamente y se dejó estacionario durante 50 días. No se observó la precipitación de un sólido en el matraz, de manera que el matraz se llevó a un estado abierto desplazando un tapón, y el matraz en un estado tal se dejó estacionario durante 7 días adicionales. Entonces se confirmó la precipitación de un sólido en el matraz. El matraz se dejó estacionario durante 19 días adicionales. El sólido precipitado se machacó con una espátula, se recuperó por filtración a presión reducida (se lavó con agua) y se secó para obtener 0,41 g de un sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma II cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 2 (el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) del espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 10,2°, 1,2,3°, 14,7°, 15,9°, 18,4°, 20,1°, 21,2°, 22,0°, 22,8°, 24,6° y 26,6°).

35 [Ejemplo de referencia 4]

Se disolvieron 3,69 g del compuesto (1-1) en 8 ml de tetrahidrofurano (THF), y la solución resultante se filtró (lavando un material soluble en THF en un material filtrado con 2 ml de THF en la solución). Por otra parte, en un matraz cónico de 100 ml, se cargaron 20 ml de agua, y al mismo, se cargó una solución de THF que contenía el compuesto filtrado (1-1) (con un líquido de lavado de 2 ml de THF), seguido de agitar fuertemente el matraz. Al mismo se añadieron 30 mg del cristal de forma II del compuesto (1-1) como un cristal semilla, y el matraz se dejó estacionariamente en un estado abierto durante 6 días. Se machacó un sólido precipitado con una espátula, se recuperó por filtración a presión reducida (se lavó con agua) y se secó para obtener 3,5 g de un sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma II cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 2 en el que el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) del espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 10,2°, 12,3°, 14,7°, 15,9°, 18,4°, 20,1°, 21,2°, 22,0°, 22,8°, 24,6° y 26,6°.

[Ejemplo de referencia 5]

50 Se disolvieron 10 g del compuesto (1-1) en 50 ml de acetato de etilo, y la solución resultante se filtró (lavando una materia soluble en acetato de etilo en un material filtrado con 30 ml de acetato de etilo en la solución). Por otra parte, en un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml, se cargaron 400 ml de n-hexano, y el matraz se enfrió hasta 5 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Ahí dentro se añadió gota a gota una solución de acetato de etilo que contenía el compuesto filtrado (1-1) durante 30 minutos, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 5 °C o menos durante 30 minutos. Se recuperó un sólido precipitado por filtración a presión reducida (se lavó con 40 ml de n-hexano) y se secó para obtener 9,3 g de un sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma III cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 3 en el que el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) del espectro de difracción de rayos X de polvo tiene picos a 4,3°, 8,7°, 11,1°, 14,4°, 16,3°, 16,9°, 17,4°, 17,7°, 18,7°, 19,4°, 19,9°, 21,2°, 21,8°, 22,3°, 23,8°, 24,4°, 24,9° y 26,2°.

60 [Ejemplo de referencia 6]

Se disolvieron 15 g del compuesto (1-1) en 15 g de sulfóxido de dimetilo (DMSO) mientras que se calentaba sulfóxido de dimetilo a 40 a 50 °C, y la solución resultante se filtró (lavando una materia soluble en DMSO en un material filtrado con 5 g de DMSO en la solución). Por otra parte, en un matraz de cuatro bocas de 300 ml, se cargaron 150 g de agua, y el matraz se enfrió hasta 5 °C o menos. Ahí dentro se añadió gota a gota solución de

5 DMSO que contenía el compuesto filtrado (1-1) (con un líquido de lavado de 5 g de DMSO) durante 25 minutos, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 5 °C o menos durante 1 hora. Se lavó de nuevo un producto hidratado del compuesto obtenido (1-1) con 150 g de agua, y se filtró un sólido a presión reducida para obtener 40,3 g de un sólido hidratado. El espectro de difracción de rayos X de polvo del sólido hidratado obtenido se muestra en la FIG. 4. El sólido hidratado obtenido fue una sustancia amorfa que no tiene pico de difracción.

10 Aquí, secando 3,05 g del sólido hidratado obtenido a presión reducida, se obtuvieron 1,01 g de un sólido, de manera que se encontró que el contenido de la sustancia amorfa en el sólido hidratado era del 33 % en peso (contenido de agua: 67 % en peso), y se encontró que el sólido secado era un cristal de forma I cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 1.

[Ejemplo de referencia 7]

15 Se suspendieron 0,4 g de un cristal de forma III del compuesto (1-1) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo 5 en 5 ml de tolueno a temperatura ambiente, y la suspensión resultante se agitó durante 7 días. Entonces, se recuperó un sólido por filtración a presión reducida, y un disolvente se secó naturalmente para obtener 0,34 g del sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma I cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 1.

20 [Ejemplo de referencia 8]

25 Se suspendieron 0,4 g de un cristal de forma III del compuesto (1-1) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo 5 en 2 ml de metanol a temperatura ambiente, y la suspensión resultante se agitó durante 7 días. Entonces, se recuperó un sólido por filtración a presión reducida, y un disolvente se secó naturalmente para obtener 0,31 g del sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma II cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 2.

[Ejemplo de referencia 9]

30 Se suspendieron 1,2 g de una sustancia amorfa hidratada del compuesto (1-1) inmediatamente después de obtenerse por la operación del Ejemplo 6 en 5 ml de tolueno a temperatura ambiente, y la suspensión resultante se agitó durante 7 días. Entonces, se recuperó un sólido por filtración a presión reducida, y un disolvente se secó naturalmente para obtener 0,34 g del sólido. Se encontró que el sólido obtenido era un cristal de forma I cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo presenta sustancialmente el mismo que el de la FIG. 1.

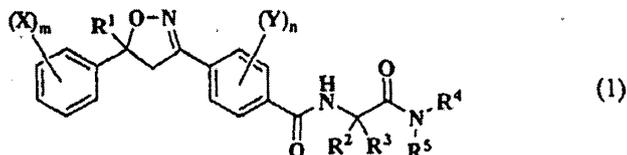
35

#### **Aplicabilidad industrial**

40 El procedimiento de producción según la presente invención es un procedimiento de producción industrial de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina que tiene excelente efecto de control de plagas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto de amida del ácido benzoico sustituido con isoxazolina de Fórmula (1):



[en la que X es un átomo de halógeno, ciano, nitro, -SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxihaloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalcoxi C<sub>1-6</sub>-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>6</sup> o -N(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, en la que cuando m es 2 o más, los X son opcionalmente iguales o diferentes entre sí,

Y es un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilitio C<sub>1-6</sub>, haloalquilitio C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo o -N(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, en la que cuando n es 2 o más, los Y son opcionalmente iguales o diferentes entre sí,

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>,

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>3</sup> junto con R<sup>2</sup> forman opcionalmente una cadena de alquileo C<sub>2-5</sub> para formar, junto con un átomo de carbono al que R<sup>3</sup> está unido, un anillo de 3 a 6 miembros, y en este momento, la cadena de alquileo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno,

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con R<sup>11</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>3-6</sub>, haloalquenilo C<sub>3-6</sub>, alquinilo C<sub>3-6</sub>, fenilo o fenilo sustituido con (Z)<sub>r</sub>,

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CHO, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo o haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, o R<sup>5</sup> junto con R<sup>4</sup> forman opcionalmente una cadena de alquileo C<sub>2-6</sub> para formar, junto con un átomo de nitrógeno al que R<sup>5</sup> está unido, un anillo de 3 a 7 miembros, y en ese momento, la cadena de alquileo contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno y está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo oxo o un grupo tioxo,

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>),

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, -CHO, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo o haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo,

R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>11</sup> es ciano, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, fenilo o fenilo sustituido con (Z)<sub>t</sub>,

Z es un átomo de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>6</sup> o -N(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, en la que cuando t es 2 o más, los Z son opcionalmente iguales o diferentes entre sí,

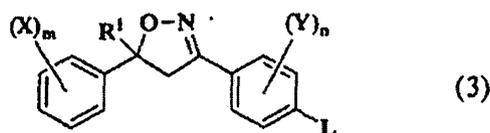
m es un número entero de 0 a 5,

n es un número entero de 0 a 4,

r es un número entero de 0 a 2, y

t es un número entero de 1 a 5],

comprendiendo el procedimiento de producción: hacer reaccionar un compuesto de benceno sustituido con isoxazolina de Fórmula (3):



[en la que X, Y, R<sup>1</sup>, m y n son iguales como se ha definido anteriormente,

L es -C(O)OR<sup>10</sup> o -C(O)J,

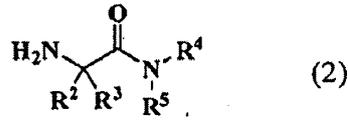
R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenilo sustituido con (Z)<sub>t</sub>,

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>-haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), bencilo, fenilo o fenilo sustituido con (Z)<sub>t</sub>,

Z, r y t son iguales como se ha definido anteriormente, y

J es un átomo de halógeno],

con un compuesto de amida del ácido 2-aminoacético de fórmula (2) en presencia de una base:

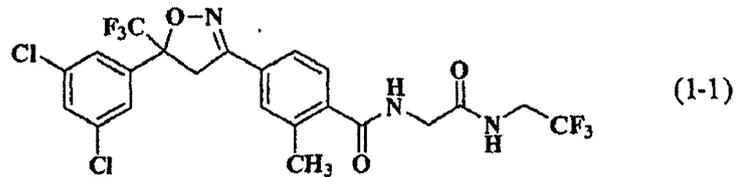


[en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales a como se han definido anteriormente] o una sal del mismo;

5 en el que en las definiciones anteriores "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" indica un grupo de hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y que es capaz de formar una estructura de anillo monocíclica o compuesta, que contiene un anillo de 3 miembros a un anillo de 6 miembros, en el que cada anillo puede estar arbitrariamente sustituido con un grupo alquilo dentro del número especificado de átomos de carbono, y

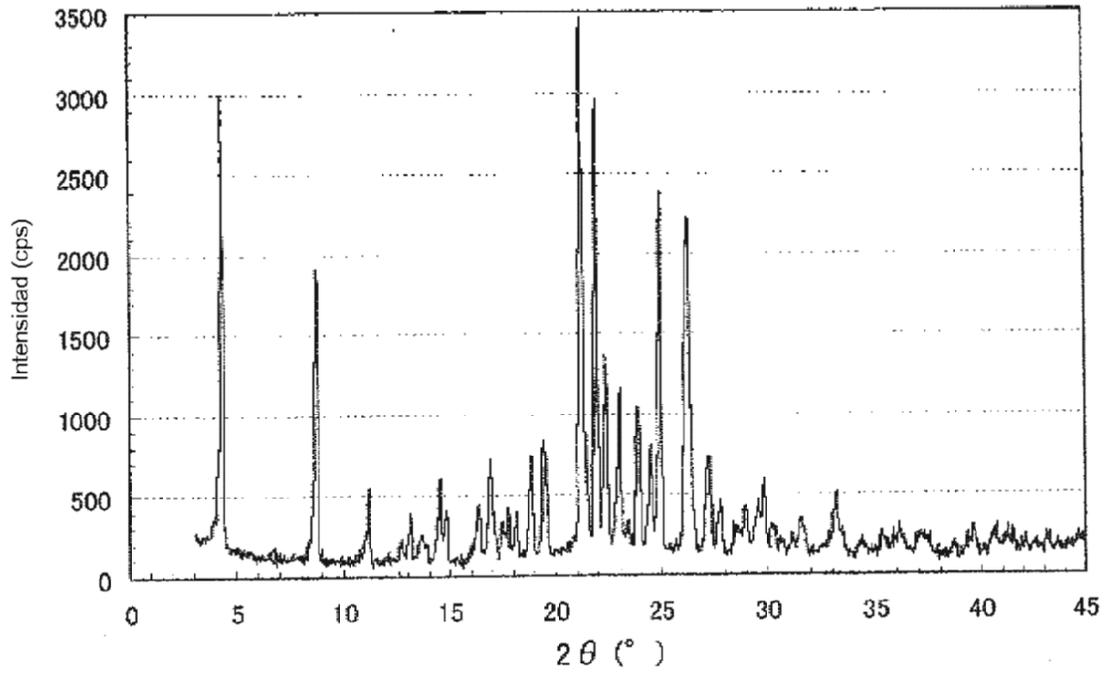
10 en el que, en las definiciones anteriores, "halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>" indica un grupo de hidrocarburo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono están arbitrariamente sustituidos, y que es capaz de formar una estructura de anillo monocíclica o compuesta que contiene un anillo de 3 miembros a un anillo de 6 miembros, en el que cada anillo puede estar arbitrariamente sustituido con un grupo alquilo dentro del número especificado de átomos de carbono.

15 2. El procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (1-1)

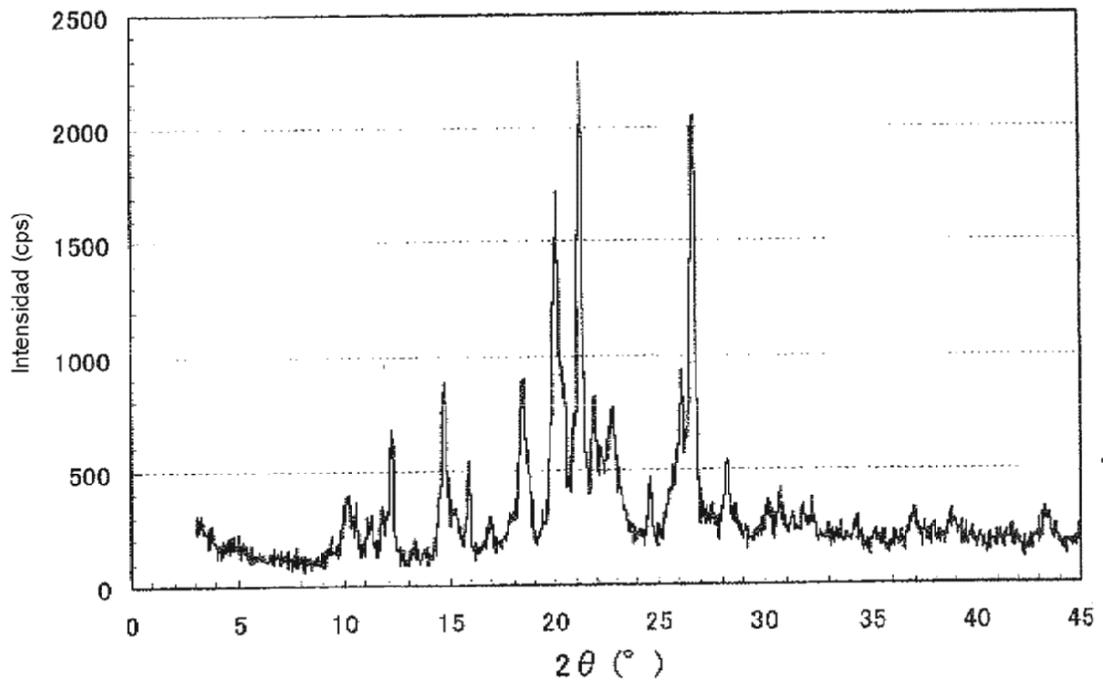


20 según la reivindicación 1.

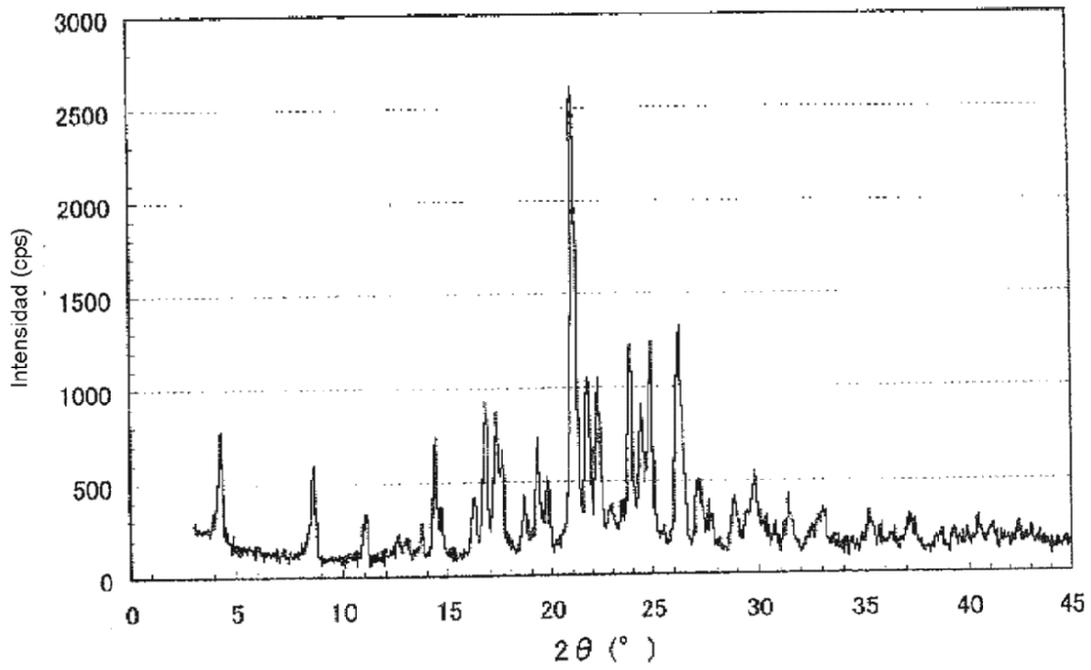
[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]

