República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 1103439-4 A2**

BRPI1103439A2

(22) Data de Depósito: 29/07/2011
(43) Data da Publicação: 11/12/2012
(RPI 2188)

(51) Int.Cl.:
C07D 261/04
A61K 31/41
A61P 33/14

(54) Título: AGENTE PARA CONTROLE DE ECTOPARASITA ANIMAL E USO DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 30/07/2010 JP 2010-171787

(73) Titular(es): Sumitomo Chemical Company, Limited

(72) Inventor(es): Kaori Ikari

(57) Resumo: AGENTE PARA CONTROLE DE ECTOPARASITA ANIMAL E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a um agente para controle de ecto-parasita animal contendo, como um ingrediente ativo, um composto de hidrazida representado pela fórmula (1): em que R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro; um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio, R^5 e R^6 são os mesmos-ou diferentes um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio, R^4 representa um grupo C1-C6 alquila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, o qual mostra excelentes efeitos de controle sobre ectoparasitas animais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AGENTE PARA CONTROLE DE ECTOPARASITA ANIMAL E USO DO MESMO".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a agentes para controle de ectoparasita animal e métodos para controle de ectoparasitas animais.

Até o momento, vários compostos para o controle de parasitas que vivem sobre a superfície corporal ou pelo de animais ou nas proximidades dos mesmos foram descobertos e métodos para o controle dos parasitas compreendendo aplicação de agentes contendo os referidos compostos à superfície corporal de animais ou administração oral de agente aos animais foram desenvolvidos (vide, por exemplo, literatura de patente 1). Contudo, compostos convencionais nem sempre são suficientemente eficazes e, assim, ainda há uma demanda por agentes compreendendo compostos tendo excelentes efeitos de controle sobre ectoparasitas animais.

REFERÊNCIA DA TÉCNICA ANTERIOR

LITERATURA DE PATENTE

Literatura de Patente 1: JP-A-2003-313104

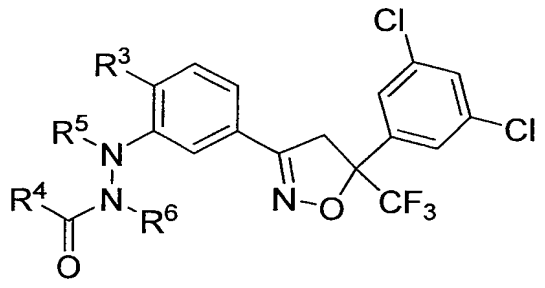
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é proporcionar um agente para controle de ectoparasita animal tendo um excelente efeito de controle.

Os inventores da presente invenção estudaram intensivamente para atingir o objetivo acima e, finalmente, descobriram que um agente contendo um composto de hidrazida representado pela fórmula (1) a seguir, como um ingrediente ativo, mostra excelentes efeitos de controle sobre ectoparasitas animais, desse modo, chegando à presente invenção.

Isto é, a presente invenção inclui o seguinte:

[1] Um agente para controle de ectoparasita animal compreendendo um composto de hidrazida representado pela fórmula (1):



(1)

em que R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio,

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferente um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio e

R^4 representa um grupo C1-C6 alquila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi (aqui depois referido como "o presente composto de hidrazida"),

como um ingrediente ativo (aqui depois referido como "o agente de controle da presente invenção").

[2] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com o item [1] em que, na fórmula (1), R^6 é um átomo de hidrogênio.

[3] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com o item [1] ou [2] em que, na fórmula (1), R^3 é um átomo de cloro.

[4] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [3] em que, na fórmula (1), R^5 é um átomo de hidrogênio.

[5] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [3] em que, na fórmula (1), R^5 é um grupo metila.

[6] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [5], o qual está na forma de uma formulação oral ou uma formulação externa para a pele.

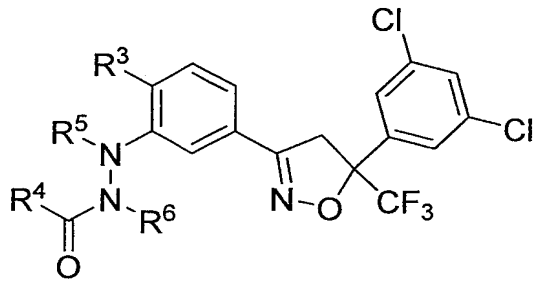
[7] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [5], o qual está na forma de uma formulação líquida.

[8] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [5], o qual está na forma de uma formulação em cápsula, um comprimido ou um comprimido mastigável.

[9] O agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [1] a [8], em que o ectoparasita animal é uma pulga ou

um carrapato.

[10] Um método para controle de um ectoparasita animal, o qual compreende aplicação de uma quantidade eficaz de um composto de hidrazida da fórmula (1):



(1)

em que R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio,

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferente um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio e

R^4 representa um grupo C1-C6 alquila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi,

a um animal.

[11] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com o item [10], em que o composto de hidrazida é oralmente administrado.

[12] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com o item [10], em que o composto de hidrazida é externamente aplicado à pele.

[13] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com o item [12], em que o composto de hidrazida é aplicado por meio de aplicação "spot-on" ou aplicação "pour-on".

[14] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [10] a [13], em que o animal é um cão ou um gato.

[15] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [10] a [13], em que o animal é uma vaca, um cavalo, um porco ou uma ovelha.

[16] O método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer um dos itens [10] a [15], em que o ectoparasita animal é uma pulga ou um carrapato.

EFEITO DA INVENÇÃO

O agente de controle da presente invenção tem excelentes efeitos de controle sobre ectoparasitas animais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

Exemplos do "grupo C1-C6 alcóxi" usado aqui, neste documento, incluem um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo sec-butóxi, um grupo terc-butóxi, um grupo pentilóxi, um grupo 1-metilbutóxi, um grupo 2-metilbutóxi, um grupo 3-metilbutóxi, um grupo 1-etilpropóxi, um grupo 1,1-dimetilpropóxi, um grupo 1,2-dimetilpropóxi, um grupo 2,2-dimetilpropóxi, um grupo hexilóxi, um grupo 1-metilpentilóxi, um grupo 2-metilpentilóxi, um grupo 1,1- dimetilbutóxi e um grupo 1,3-dimetilbutóxi.

Exemplos do "grupo C1-C6 alquila" usado aqui, neste documento, incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, um grupo 1-metilbutila, um grupo 2-metilbutila, um grupo 3-metilbutila, um grupo 1-etilpropila, um grupo 1,1-dimetilpropila, um grupo 1,2-dimetilpropila, um grupo 2,2-dimetilpropila, um grupo hexila, um grupo 1-metilpentila, um grupo 2-metilpentila, um grupo 1,1-dimetilbutila e um grupo 1,3-dimetilbutila.

Exemplos do presente composto de hidrazida incluem os compostos de hidrazida a seguir:

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila, um grupo etila, um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1) em que R^3 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3

é um grupo etila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de bromo;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C4 alcóxi;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo etoxietila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3

é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de hidrogênio, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo etila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de bromo, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de hidrogênio, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo etila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de bromo, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de hidrogênio, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo etila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de bromo, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de hidrogênio, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo metila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um grupo etila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de bromo, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que composto de hidrazidaR^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um átomo de

hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^4 é um grupo metoximetila, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo e R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro e R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 al-

cóxi e R^5 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^5 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi e R^6 é um grupo metila;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um grupo metila e R^6 é um átomo de hidrogênio;

compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 al-

cóxi, R^5 é um átomo de hidrogênio e R^6 é um grupo metila;

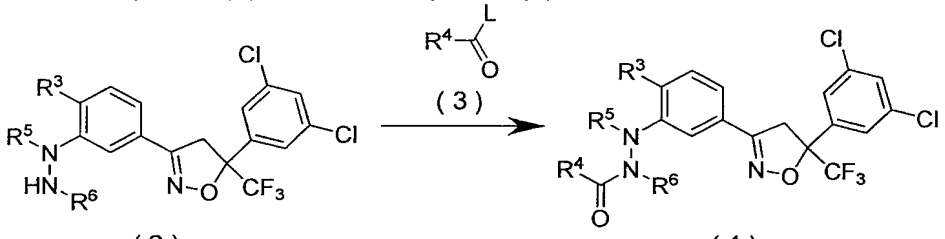
compostos de hidrazida representados pela fórmula (1), em que R^3 é um átomo de cloro, R^4 é um grupo metila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, R^5 é um grupo metila e R^6 é um grupo metila.

Aqui depois, métodos para produção do presente composto de hidrazida serão explicados.

O presente composto de hidrazida pode ser produzido, por exemplo, por meio de dos métodos de produção 1 a 3 a seguir.

Método de produção 1:

O presente composto de hidrazida pode ser produzido através de reação do composto (2) com o composto (3):



(2) (1)

em que R^3, R^4, R^5 e R^6 são conforme definido acima e L representa um grupo hidroxila ou um átomo de cloro.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas tais como N,N-dimetilformamida; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; ésteres tais como acetato de etila; sulfóxidos tais como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

Quando L é um átomo de cloro, a reação é, em geral, realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos tais como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas tais como trietilamina e piridina.

Quando L é um grupo hidroxila, a reação é realizada na presença de um agente de condensação.

Exemplos do agente de condensação a ser usado na reação incluem diciclo-hexilcarbodi-imida e cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodi-imida.

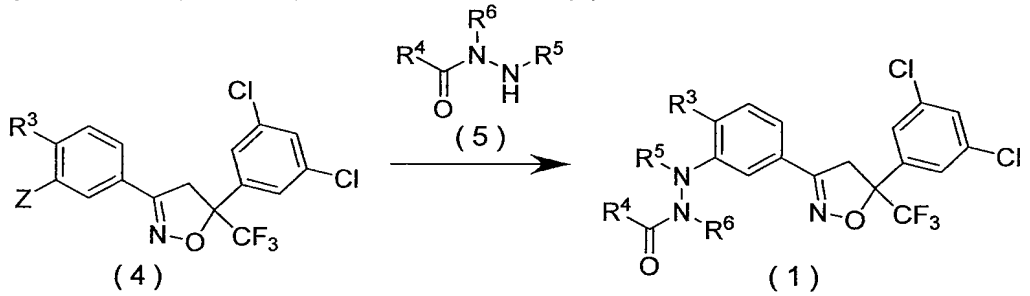
Na reação, a quantidade do composto (3) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2) e a quantidade da base ou do agente de condensação a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o presente composto de hidrazida. O presente composto de hidrazida isolado pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção 2:

O presente composto de hidrazida pode ser produzido através de reação do composto (4) com o composto (5):



em que R^3, R^4, R^5 e R^6 são conforme definido acima e Z representa um grupo de eliminação, tal como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo metanossulfonilóxi, um grupo p-toluenossulfonilóxi e um grupo trifluorometanossulfonilóxi.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno

glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas tais como N,N-dimetilformamida; nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; ésteres tais como acetato de etila; sulfóxidos tais como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

A reação é opcionalmente realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos tais como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas tais como trietilamina e piridina.

Na reação, a quantidade do composto (5) a ser usada é, em geral, 1 a 5 mols com relação a 1 mol do composto (4) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 5 mols com relação a 1 mol do composto (4).

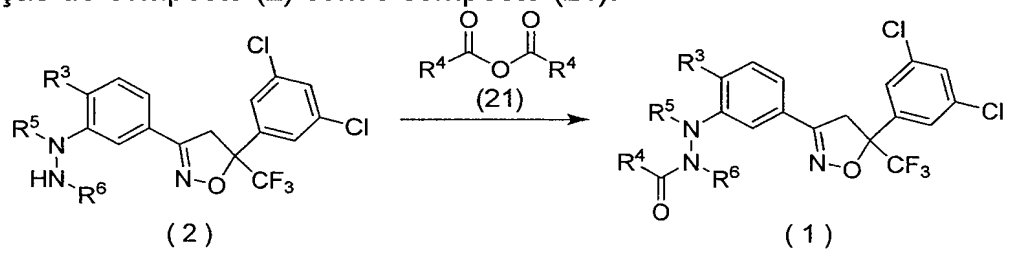
A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,1 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o presente composto de hidrazida. O presente composto de hidrazida isolado pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Além disso, a reação pode ser realizada por meio de uma reação de acoplamento com um catalisador de metal de transição comum, conforme descrito nas referências.

Método de produção 3

O presente composto de hidrazida pode ser produzido através de reação do composto (2) com o composto (21):



(2) (1)

em que R^3, R^4, R^5 e R^6 são conforme definido acima.

A reação é opcionalmente realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicole 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; ésteres, tal como acetato de etila; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

A reação é opcionalmente realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina, piridina, 4-(dimetil amino)piridina e imidazol.

Na reação acima, a quantidade do composto (21) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2) e, se apropriado, pode ser usado como um solvente. Se a base acima é necessária, a quantidade da base é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2).

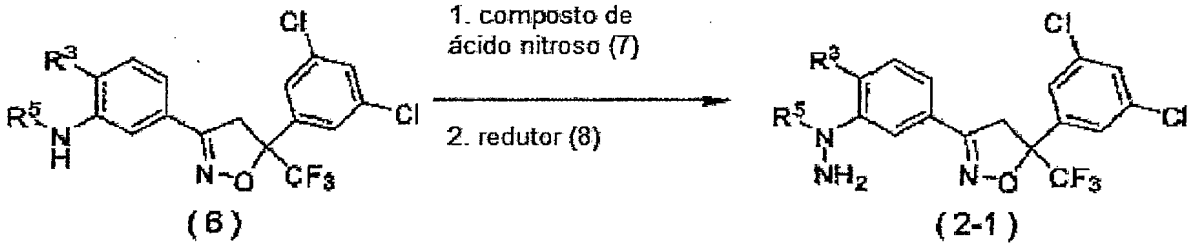
A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o presente composto de hidrazida. O presente composto de hidrazida isolado pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Aqui depois, métodos para a produção dos intermediários a serem usados para a produção do presente composto de hidrazida serão descritos:

Método de produção de referência 1:

O composto (2) em que R^6 é um átomo de hidrogênio, isto é, o composto (2-1), pode ser produzido através de reação do composto (6) com o composto de ácido nitroso (7) e, então, reação da mistura de reação com o redutor (8).



em que R^3 e R^5 são conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem água; éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

Exemplos do composto de ácido nitroso (7) a ser usado na reação incluem sais de ácido nitroso, tal como nitrito de sódio e ésteres de ácido nitroso, tal como nitrito de etila.

Exemplos do redutor (8) a ser usado na reação incluem sais de ácido sulfuroso, tal como sulfito de sódio; metais, tais como zinco; e cloreto de estanho(II).

Na reação acima, a quantidade do composto de ácido nitroso (7) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (6) e a quantidade do redutor (8) é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (6).

A temperatura de reação na reação do composto (6) com o composto de ácido nitroso (7) está, em geral, dentro de uma faixa de -20 a 30°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

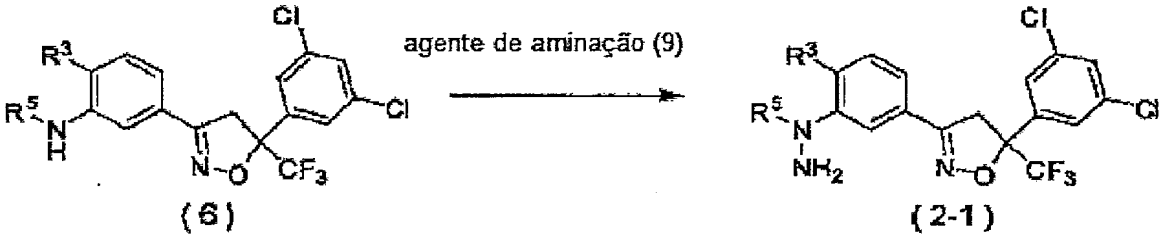
A mistura de reação obtida através da reação do composto (6) com o composto de ácido nitroso (7) pode ser diretamente empregado na reação com o redutor (8). A temperatura de reação na reação está, em geral, dentro de uma faixa de -20°C a 50°C e o tempo de reação é, em geral, até 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser pro-

cessada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (2-1). O composto isolado (2-1) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 2:

O composto (2) em que R^6 é um átomo de hidrogênio, isto é, o composto (2-1), pode ser também produzido através de reação do composto (6) com um agente de aminação (9).



em que R^3 e R^5 são conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem água; éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

A reação é, em geral, realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; hidróxido de metal, tal como hidróxido de sódio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina e piridina.

Exemplos do agente de aminação (9) a ser usado na reação incluem cloraminas, tal como cloramina; O-acil hidroxilaminas, tal como O-mesitoil hidroxilamina; O-sulfonil hidroxilaminas; e ácido hidroxilamina-O-sulfônico.

Na reação, o agente de aminação (9) pode ser gerado no sistema de reação. Por exemplo, quando cloramina é usada como o agente de amina-

ção (9), hipoclorito de sódio e amônia como materiais de iniciação podem ser misturados juntos no sistema de reação para gerar cloramina.

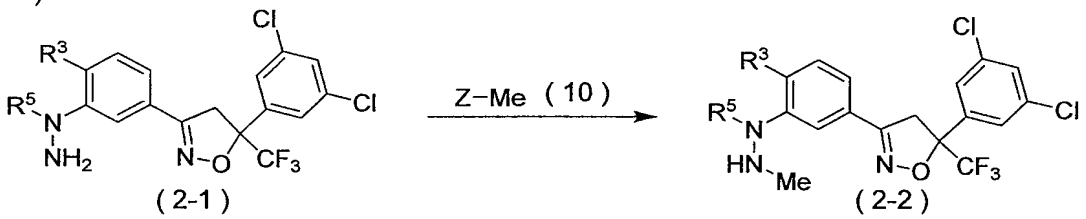
Na reação, a quantidade do agente de aminação (9) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (6) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (6).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (2-1). O composto isolado (2-1) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 3:

O composto (2) em que R^6 é um grupo metila, isto é, o composto (2-2), pode ser produzido através de reação do composto (2-1) com o composto (10).



(2-1) (2-2)

em que R^3, R^5 e Z são conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; ésteres, tal como acetato de etila; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

A reação é, em geral, realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina e piridina.

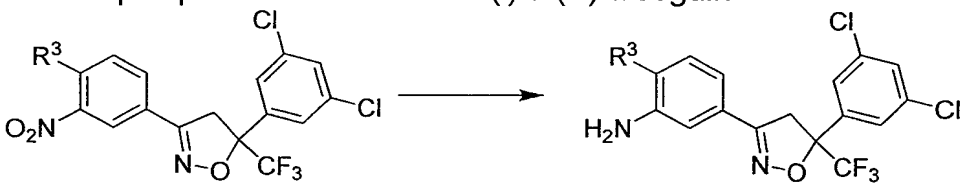
Na reação, a quantidade do composto (10) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2-1) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (2-1).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (2-2). O composto isolado (2-2) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 4:

O composto (6) em que R^5 é um átomo de hidrogênio, isto é, o composto (6-1), pode ser produzido através de redução do composto (11) de acordo com qualquer um dos métodos (i) a (iii) a seguir:



(11) (6-1)

em que R^3 é conforme definido acima.

(i) Reação com um gás hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição:

A reação é realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem ésteres, tal como acetato de etila; alcoóis, tais como etanol e metanol; água; ácido acético; ácido clorídrico; e essas misturas.

Exemplos do catalisador de metal de transição a ser usado na reação incluem níquel de Raney, paládio-carbono e dióxido de platina e similares.

Na reação, a quantidade do catalisador de metal de transição a ser usado é, em geral, 0,01 a 0,5 mol com relação a 1 mol do composto (11).

A quantidade do gás hidrogênio a ser usado é, em geral, 1 a 100 mols com relação a 1 mol do composto (11).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,1 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser filtrada e, se necessário, processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (6-1). O composto isolado (6-1) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

(ii) Reação com uma hidrazina na presença de uma base:

A reação é realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como dietileno glicol e trietileno glicol; água; e suas misturas.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potássio.

Exemplos da hidrazina a ser usada na reação incluem hidrato de hidrazina.

Na reação, a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (11) e a quantidade da hidrazina a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (11).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (6-1). O composto isolado (6-1) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

(iii) Reação com um metal na presença de um ácido:

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem alcoóis, tais como etanol; água; e suas misturas.

Exemplos do metal a ser usado na reação incluem ferro, estanho e cloreto de estanho(II).

Exemplos do ácido a ser usado na reação incluem ácido acético, ácido clorídrico e ácido sulfúrico.

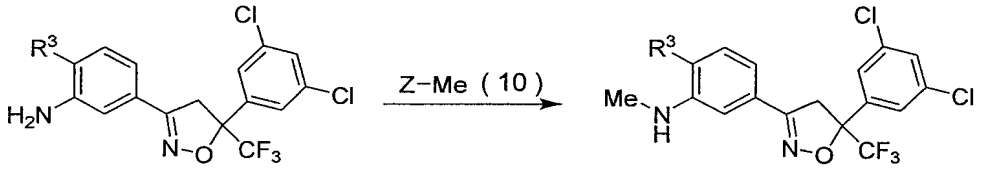
Na reação, a quantidade do metal a ser usado é, em geral, 2 a 20 mols com relação a 1 mol do composto (11) e a quantidade do ácido a ser usado é, em geral, 0,1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (11).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 12 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser filtrada e, se necessário, processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (6-1). O composto isolado (6-1) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 5:

O composto (6) em que R^5 é um grupo metila, isto é, o composto (6-2), pode ser produzido através de reação do composto (6-1) com o composto (10).



(6-1) (6-2)

em que R^3 e Z são conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno e xileno; éste-

res, tal como acetato de etila; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; sulfolano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, clorofórmio e clorobenzeno; e suas misturas.

A reação é, em geral, realizada na presença de uma base.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina e piridina.

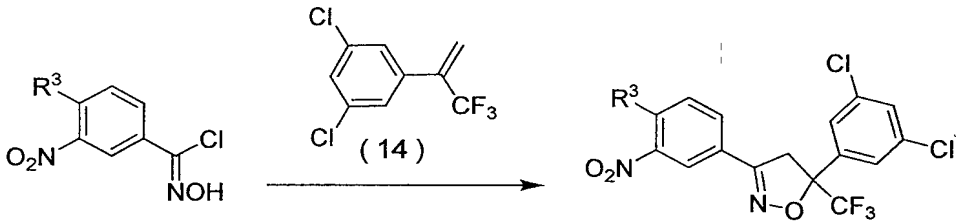
Na reação, a quantidade do composto (10) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mol com relação a 1 mol do composto (6-1) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mol com relação a 1 mol do composto (6-1).

A temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 100°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (6-2). O composto isolado (6-2) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 6:

O composto (11) pode ser produzido através de reação do composto (13) com uma base e, então, reação da mistura de reação com o composto (14).



(13) (14) (11)

em que R^3 é conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno

glicol e 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; ésteres, tal como acetato de etila; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; e suas misturas.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina e piridina.

Na reação, a quantidade do composto (14) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (13) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (13).

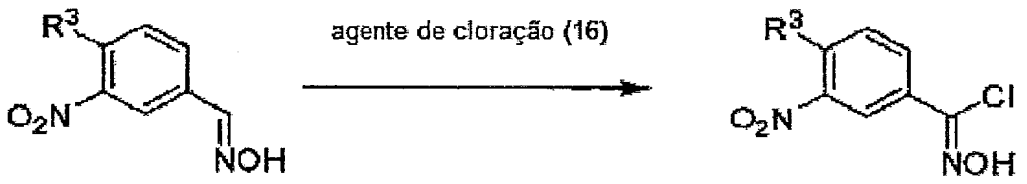
A temperatura de reação na reação do composto (13) com uma base está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

A mistura de reação obtida através da reação do composto (13) com a base pode ser diretamente empregado na reação com o composto (14). A temperatura de reação na reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (11). O composto isolado (11) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 7:

O composto (13) pode ser também produzido através de reação do composto (15) com um agente de cloração (16).



(15) (13)

em que R^3 é conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicole 1,4-dioxano; hidrocarbonetos, tal como tolueno; ésteres, tal como acetato de etila; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; e suas misturas.

Exemplos do agente de cloração (16) a ser usado na reação incluem um gás cloro e N-cloro-succinimida.

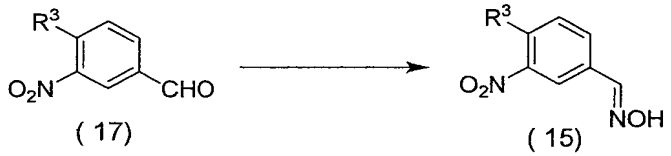
Na reação acima, a quantidade do agente de cloração (16) a ser usado é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (15).

A temperatura de reação na reação está, em geral, dentro de uma faixa de -20°C a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (13). O composto isolado (13) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Método de produção de referência 8:

O composto (15) pode ser produzido através de reação do composto (17) com hidroxilamina.



(17) (15)

em que R^3 é conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicole 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno; ésteres, tal como acetato de etila; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; alcoóis, tais como etanol e metanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como

sulfóxido de dimetila; água; e suas misturas.

Exemplos da hidroxilamina a ser usado na reação incluem sais de hidroxilamina com um ácido mineral tais como cloridreto de hidroxilamina e sulfato de hidroxilamina, os quais são capazes de produzir hidroxilamina no sistema de reação. Nesse caso, a reação é realizada na presença de uma base. Exemplos da base incluem aminas orgânicas, tal como trietilamina; carbonatos, tal como carbonato de sódio; e hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio.

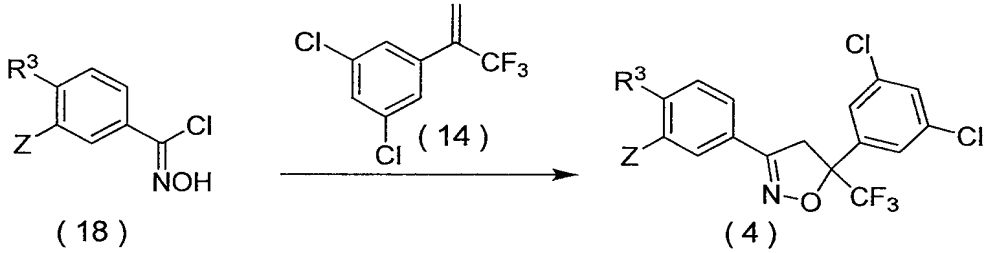
Na reação acima, a quantidade da hidroxilamina a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (17). Quando o sal de hidroxilamina com um ácido mineral é usado, a quantidade da base é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol de o sal de hidroxilamina com um ácido mineral.

Na reação acima, a temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (15). O composto isolado (15) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou semelhante.

Método de produção de referência 9:

O composto (4) pode ser produzido através de reação do composto (18) com uma base e, então, reação da mistura de reação com o composto (14).



(18) (14) (4)

em que R^3 e Z são conforme definido acima.

A reação é, em geral, realizada em um solvente.

Exemplos do solvente a ser usado na reação incluem éteres tais

como tetra-hidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, dimetil éter de dietileno glicole 1,4-dioxano; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida; nitrilos, tal como acetonitrilo; hidrocarbonetos, tal como tolueno; ésteres, tal como acetato de etila; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; e suas misturas.

Exemplos da base a ser usada na reação incluem hidretos de metal alcalino tais como hidreto de sódio; carbonatos, tal como carbonato de potássio; alcóxidos de metal alcalino tais como terc-butóxido de potássio; e aminas orgânicas, tal como trietilamina e piridina.

Na reação acima, a quantidade do composto (14) a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (18) e a quantidade da base a ser usada é, em geral, 1 a 10 mols com relação a 1 mol do composto (18).

Na reação do composto (18) com uma base, a temperatura de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0,5 a 24 horas.

A mistura de reação obtida através da reação do composto (18) com uma base pode ser diretamente usada na reação com o composto (14). A temperatura de reação na reação está, em geral, dentro de uma faixa de 0 a 80°C e o tempo de reação é, em geral, 0,5 a 24 horas.

Após a reação estar completa, a mistura de reação pode ser processada, por exemplo, por meio de extração com um solvente orgânico, secagem e concentração, para isolar o composto (4). O composto isolado (4) pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de cromatografia, recristalização ou similar.

Exemplos dos ectoparasitas animais a serem controlados pelo presente composto de hidrazida ou o agente de controle da presente invenção incluem os seguintes:

Pulgas (*Aphaniptera*): *Pulex* spp., tal como pulga humana (*Pulex irritans*); *Ctenocephalides* spp., tais como pulga do gato (*Ctenocephalides felis*) e pulga do cão (*Ctenocephalides canis*); *Xenopsylla* spp., tal como pulga do rato oriental (*Xenopsylla cheopis*); *Tunga* spp., tal como bicho-do-pé (*Tunga penetrans*); *Echidnophaga* spp, tal como pulga da galinha (*Echidnophaga gallinace-*

a); *Nosopsyllus* spp., tal como pulga do camundongo Europeu (*Nosopsyllus fasciatus*); e similares.

Piolho (*Anoplura*): *Pediculus* spp., tal como piolho da cabeça (*Pediculus humanus capitis*); *Phtirus* spp., tal como piolho da virilha (*Pthirus pubis*); *Haematopinus* spp., tais como piolho do gado (*Haematopinus eurysternus*) e piolho do porco (*Haematopinus suis*); *Damalinia* spp., tais como piolho da ovelha (*Dalmalinia ovis*) e *Damalinia bovis*; *Linognathus* spp., tais como piolho do gado de nariz longo (*Linognathus vituli*) e piolho da face da ovelha (*Linognathus ovillus*); *Solenopotes* spp., tal como piolho do gado azul pequeno (*Solenopotes capillatus*); e similares.

Malófagos: *Menopon* spp., tal como piolho da galinha (*Menopon gallinae*); *Trimenopon* spp.; *Trinoton* spp.; *Trichodectes* spp., tal como piolho canino (*Trichodectes canis*); *Felicola* spp., tal como piolho do gato (*Felicola subrostratus*); *Bovicola* spp., tal como piolho do gado (*Bovicola bovis*); *Menacanthus* spp., tal como piolho do corpo da galinha (*Menacanthus straminaus*); *Werneckiella* spp.; e *Lepikentron* spp.; e similares.

Hemíptera: *Cimix* spp., tais como percevejo (*Cimex lectularius*) e percevejo tropical (*Cimex hemipterus*); *Reduvius* spp., tal como *Reduvius senilis*; *Arilus* spp., tal como *Arilus critatus*; *Rhodnius* spp., tal como *Rhodnius prolixus*; *Triatoma* spp., tal como percevejo assassino (*Triatoma rubrofasciata*); *Panstrongylus* ssp.; e similares.

Carrapatos (*Acarina*): *Amblyomma* spp., tais como carrapato estrela (*Amblyomma americanum*) e *Ambryomma maculatum; Boophilus* spp., tais como carrapato do gato (*Boophilus microplus*) e *Boophilus annulatus*; *Dermacentor* spp., tais como carrapato canino Americano (*Dermacentor variabilis*), *Dermacentor taiwanicus* e *Dermacentor andersoni*; *Haemaphysalis* spp., tais como carrapato do campo (*Haemaphysalis longicornis*), *Haemaphysalis flava* e *Haemaphysalis campanulata; Ixodes* spp., tais como *Ixodes ovatus*, carrapato taigum (*Ixodes persulcatus*), carrapato das pernas pretas (*Ixodes scapularis*), carrapato ocidental das pernas pretas (*Ixodes pacificus*) e *Ixodes holocyclus*; *Rhipicephalus* spp., tais como carrapato canino marrom (*Rhipicephalus sanguineus*) e *Rhipicephalus appendiculatus; Argas* spp., tal como carrapato das aves

(*Argas persicus*); *Ornithodorus* spp., tais como *Ornithodorus hermsi* e *Ornithodorus turicata*; ácaros psoroptícos, tais como ácaro do couro da ovelha (*Psoroptes ovis*) e ácaro psoroptíco da sarna do cavalo (*Psoroptes equi*); *Knemidocoptes* spp., tal como *Knemidocoptes mutans; Notoedres* spp.. tais como ácaro da sarna de gato (*Notoedres cati*) e ácaro da sarna da orelha de rato (*Notoedres muris*); *Sarcoptes* spp., tal como ácaro da coceira (*Sarcoptes scabiei*); *Otodectes* spp., tal como ácaro da orelha *(Octodectes cynotis); Listrophorus*, tal como ácaro do pêlo de coelho (*Listrophorus gibbus*); *Chorioptes* spp.; *Hypodectes* spp.; *Pterolichus* spp.; *Cytodites* spp.; *Laminosioptes* spp.; *Dermanyssus* spp., tal como ácaro parasitoide (*Dermanyssus gallinae*); *Ornithonyssus* spp., tais como ácaro das aves do norte (*Ornithonyssus sylviarum*) e carrapato de cavalo (*Ornithonyssus bacoti*); *Varroa* spp., tal como ácaro da abelha (*Varroa jacobsoni*); *Cheyletiella* spp., tais como ácaro canino cheyletídeos (*Cheyletiella yasguri*) e ácaro do gato (*Cheyletiella blakei*); *Ornithocheyletia* spp.; *Demodex* spp., tais como ácaro folicular canino (*Demodex canis*) e ácaro folicular do gato (*Demodex cati*); *Myobia* spp.; *Psorergates* spp.; *Trombicula* spp., tais como ácaro trombiculídeo (*Trombicula akamushi*), *Trombicula pallida* e *Trombicula scutellaris*.

Entre esses ectoparasitas animais, pulgas, piolhos e carrapatos são particularmente exemplificados.

Os animais-alvo aos quais o presente composto de hidrazida ou o agente de controle da presente invenção é aplicado são, em geral, escolhidos daqueles hospedeiros para os ectoparasitas animais acima e incluem, por exemplo, animais homeotérmicos e animais heterotérmicos que são criados como animais de criação ou animais domésticos. Exemplos dos animais homeotérmicos incluem mamíferos, tais como vaca, búfalo, ovelha, cabra, porco, camelo, cervo, antílope, carneiro, cavalo, burro, cão, gato, coelho, furão, camundongo, rato, hâmster, esquilo e macaco; animais que têm pelo, tais como marta, chinchila e guaxinim; e pássaros, tais como galinha, ganso, peru, pato, pomba, papagaio e codorna. Exemplos dos animais heterotérmicos incluem répteis, tais como tartaruga terrestre, tartaruga marinha, *Trachemys scripta*, tartaruga de Reeve's, lagarto, iguana, camaleão, lagartixa, píton, *Colubridae* e cobra; e pei-

xes, tais como peixe de água doce e peixe de água salgada, por exemplo, truta, carpa e enguia. Preferidos são animais homeotérmicos e mais preferidos são mamíferos, tais como cão, gato, vaca, cavalo, porco, ovelha e cabra.

No agente de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode ser usado sozinho, mas, em geral, é formulado como veículos inertes, tais como veículos sólidos e veículos líquidos e opcionalmente outros aditivos de formulação, tais como tensoativos e similares. O agente de controle da presente invenção é usualmente uma formulação obtida através de mistura de veículos inertes, tais como veículos sólidos e veículos líquidos e opcionalmente adição de tensoativos ao mesmo ou outros aditivos de formulação. Exemplos da formulação incluem formulações líquidas, tais como concentrado emulsificável, formulação oleosa, formulação líquida oleosa, formulação líquida aquosa, solução, xampu e formulação em suspensão; pós; grânulos; formulação de pasta; creme; pomada; formulação microencapsulada; formulação em espuma; formulação em aerossol; formulação com gás dióxido de carbono; comprimidos; comprimidos mastigáveis; formulação em bolo; formulação de cápsula; pré-mistura para ração animal; xarope; formulação em folha, formulação do tipo filme; formulação de resina; formulação de injeção; formulação implantada; e formulação de supositório. A formulação adequada é escolhida quando a presente invenção é empregada.

O agente de controle da presente invenção contém, em geral, o presente composto de hidrazida em uma quantidade de 0,001 a 99,9% em peso da composição toda.

Exemplos dos veículos sólidos a serem usados na formulação incluem minerais naturais ou sintéticos, tais como argila, caulim, talco, bentonita, sericita, quartzo, enxofre, carvão ativado, carbonato de cálcio, terra diatomácea, pedra-pome, calcita, sepiolita, mica branca, sílica, alumina, vermiculita e perlita; pequenos grânulos, tais como pó de serragem, espiga de milho, casca de coco e caule de tabaco; gelatina; vaselina; metilcelulose; lanolina; banha; parafina líquida; e similares.

Exemplos de veículos líquidos incluem alcoóis, tais como metanol, etanol, álcool isopropílico, butanol e hexanol; alcoóis poli-hídricos, tais como

etileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, 1,3-butileno glicol, glicerina e polietileno glicol; éteres tais como dietil éter, etilenoglicol dimetil éter, dietilenoglicol monometil éter, dietilenoglicol monoetil éter, propilenoglicol monometil éter, tetra-hidrofurano e dioxano; ésteres, tal como acetato de etila, acetato de butila e propileno carbonato; ésteres de ácido graxo, tais como adipato de di-isopropila, adipato de di-isobutila e miristato de isopropila; cetonas, tais como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona e ciclo-hexanona; hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos, tais como xileno, tolueno, alquil naftaleno, fenilxililetano, querosene, gasóleo, hexano, ciclo-hexano e parafina líquida; sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; amidas ácidas, tal como N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetoamida; N-metil-2-pirrolidona, γ-butirolactona; óleos vegetais, tais como óleo de soja, óleo de semente de algodão, óleo de mamona e óleo de palma; óleo vegetal essencial, tais como óleo de laranja, óleo de hissopo e óleo de limão; óleos de silicone, tais como óleo de dimetil silicone, dimetil óleo de dimetil silicone de alto peso molecular, óleo de silicone cíclico, óleo de silicone modificado com poliéter, óleo de silicone modificado com amina e óleo de metilfenil silicone; água e similares.

Exemplos dos tensoativos incluem tensoativos não iônicos, tensoativos anfolíticos, tensoativos aniônicos e tensoativos catiônicos, especificamente com segue:

Tensoativos não iônicos: ésteres de ácido graxo de sorbitan, tais como estearato de sorbitan e oleato de sorbitan; ésteres de ácido graxo de glicerina, tais como estearato de glicerila, isoestearato de glicerila, oleato de glicerila, estearato de poliglicerila, isoestearato de poliglicerila e oleato de poliglicerila; polioxietileno alquil éteres, tais como polioxietileno lauril éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno estearil éter, polioxietileno oleil éter e polioxietileno estiril fenil éter; polioxietileno sorbitan ésteres de ácido graxo, tais como polioxietileno sorbitan ésteres de ácido graxo de coco, polioxietileno sorbitan oleato e polioxietileno sorbitan estearato; polioxietileno sorbit ésteres de ácido graxo, tal como polioxietileno sorbit tetraoleato; óleo de mamona curado com polioxietileno; alquifenol poliglicol éter; e similares.

Tensoativos anfolíticos: betaínas, tais como lauril betaína e estearil

betaína; derivados de imidazolina, tal como N-lauril-p-iminodipropionato dissódico; lecitinas; e similares.

Tensoativos aniônicos: alquil sulfatos, tais como lauril sulfato de sódio e lauril sulfato de trietanolamina; polioxietileno alquil éter sulfatos, tais como polioxietileno lauril éter sulfato de sódio e polioxietileno lauril éter sulfato de trietanolamina; alquil benzeno sulfonato, tal como dodecilbenzeno sulfonato de sódio; polioxietileno alquil éter fosfatos, tais como dipolioxietileno lauril éter fosfato de sódio e dipolioxietileno oleil éter fosfato de sódio.

Tensoativos catiônicos: sais de alquil amônio, tais como cloreto de cetiltrimetil amônio e cloreto de diestearil dimetil amônio.

Outros aditivos de formulação incluem, por exemplo, agentes de dispersão, antioxidantes, agentes de coloração, estabilizantes de luz, adesivos e similares.

Exemplos dos agentes de dispersão incluem lignino sulfonato e metilcelulose.

Exemplos dos antioxidantes incluem BHT e BHA.

Exemplos dos agentes de coloração incluem colorantes de alcatrão alimentício, tais como vermelhoNº 2 (Amaranto), vermelho Nº 3 (Eritrosina), amarelo Nº 4 (Tartrazina), verde Nº 3 (Fast Green FCF) e azul Nº 1 (Brilliant Blue FCF); óxido de ferro, óxido de titânio, azul da Prússia, corantes de alizarina, azo corantes e corantes de ftalocianina.

Exemplos dos estabilizantes de luz incluem compostos de benzofenona, compostos de benzoato e compostos de benzotriazol.

Exemplos dos adesivos incluem bentonita, ácido silício coloidal, derivados de celulose, derivados de amido, poliacrilatos, polímeros naturais, sais de ácido algínico e gelatina.

Exemplos de aglutinantes nos comprimidos e comprimidos mastigáveis incluem metilcelulose, carbóxi metil celulose, etil-hidróxietil celulose; derivados de proteína, tais como zeína e gelatina; polímeros sintéticos, tais como álcool polivinílico e polivinil pirrolidona; amido e celuloses. Além disso, os comprimidos e comprimidos mastigáveis podem conter enchedores, tais como amido, celulose microcristalina, açúcar e lactose; lubrificantes, tais como estearato

de magnésio e talco; desintegrantes, tais como amido, celulose e carbonatos.

Os comprimidos podem ser produzidos, por exemplo, misturando o presente composto de hidrazida, aglutinantes e similares e comprimindo a mistura resultante a um tamanho adequado. Os comprimidos podem ser revestidos, se desejado. Exemplos do agente de revestimento a ser usado para o revestimento de comprimidos incluem aqueles contendo celulose de ácido acético-ácido ftálico, ftalato de dietila, etanol e diclorometano; aqueles contendo hidróxipropil celulose, polietileno glicol, água e dióxido de titânio; agentes de revestimento de filme entérico, tal como acetal dietilaminoacetato de polivinila; e outros materiais de formação de filme, tais como agentes de coloração alimentícios e hidróxipropil metilcelulose contendo solventes aquosos ou não aquosos. Os agentes de revestimento de filme podem conter plastificantes ou agentes de coloração.

Exemplos de propelentes para a formulação de espumação, formulação de aerossol ou formulação com gás dióxido de carbono incluem gases propano, gás butano, gases Freon, gases de petróleo liquefeitos, dimetil éter e gases dióxido de carbono.

Exemplos de bases para a formulação de resina incluem polímeros de cloreto de vinila, copolímeros de etileno, poliuretanos, polietilenos, polipropilenos e tereftalato de polietileno. As bases contêm, opcionalmente, ésteres de ácido ftálico, tais como ftalato de dimetila e ftalato de dioctila; e plastificantes, tais como ésteres de ácido adípico e ácido esteárico. A formulação de resina pode ser transformada, por exemplo, em coleiras para animais, etiquetas para a orelha do animal e semelhantes amassando o presente composto de hidrazida na base com uma máquina de amassar comum e, então, formando uma mistura através de moldagem por injeção, moldagem por extrusão, moldagem por compressão ou similar. Se necessário, os produtos moldados podem ser ainda processados através de formatação, corte ou semelhante para obter etiquetas para a orelha do animal e similares.

Exemplos de cápsulas para formulação de cápsula incluem cápsulas de gelatina e cápsulas de hidróxipropil metil celulose.

Exemplos de bases para o supositório incluem manteiga de cacau,

manteiga de laurina, polietileno glicol, glicerogelatina, estearato de sódio, Witepsol e suas misturas.

O agente de controle da presente invenção pode ser usado em mistura ou combinação com outros inseticidas, agentes para matar ácaros parasíticos animais ou agentes para matar endoparasitas comumente conhecidos. Além disso, o agente de controle da presente invenção pode também ser usado em mistura ou combinação com repelentes.

O método de controle de ectoparasita animal de acordo com a presente invenção (aqui depois referido como "o método de controle da presente invenção") compreende aplicação de uma quantidade eficaz do presente composto de hidrazida a um animal.

De acordo com o método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode atuar terapêutica, supressiva, profilática ou protetoramente sobre ectoparasitas animais.

Através do método de controle da presente invenção, ectoparasitas animais podem ser suprimidos sistêmica ou não sistemicamente. O método de controle da presente invenção pode ser aplicado a ectoparasitas animais em geral ou em qualquer estágio de desenvolvimento.

No método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode ser administrado oral ou parenteralmente a um animal hospedeiro. Exemplos do método de administração oral incluem a administração do presente composto de hidrazida na forma de uma formulação oral a um animal. Exemplos do método de administração parenteral incluem a aplicação do presente composto de hidrazida na forma de um preparado externo para a pele, formulação para injeção, supositório, formulação implantada ou formulação de resina em um formato adequado, tal como uma coleira ou etiqueta para a orelha, a um animal.

(1) Administração Oral:

No método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode ser oralmente administrado a um animal na forma, por exemplo, de formulações líquidas, tais como concentrado emulsificável, soluções oleosas, formulação líquida oleosa, formulação líquida aquosa, solução, formu-

lação em suspensão; gel; pós; grânulos; formulação em pasta; comprimidos; comprimidos mastigáveis; formulação de bolo; formulação de cápsula; pré-mistura para ração animal; ou xarope.

(2) Administração Parenteral:

(a) Aplicação externa à pele:

No método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode ser externamente aplicado à pele de um animal, por exemplo, na forma de formulações líquidas, tais como concentrado emulsificável, solução oleosa, formulação líquida oleosa, formulação líquida aquosa, solução, xampu ou formulação em suspensão; pós; creme; pomada; formulação em aerossol ou formulação em folha, através de aplicação "spot-on", aplicação "pour-on", imersão, pulverização, revestimento, banho, lavagem, esfregando, dispersando ou semelhante. Métodos de aplicação preferidos são aplicação "spot-on" e aplicação "pour-on".

A aplicação "spot-on" significa, em geral, a aplicação por gotas ou revestimento de uma formulação líquida sobre a pele da cabeça à cauda de um animal hospedeiro.

A aplicação "pour-on" significa, em geral, a aplicação entornando uma formulação líquida ao longo da linha das costas de um animal hospedeiro.

Nesse caso, o presente composto de hidrazida pode ser formulado em uma formulação líquida usando os veículos líquidos acima.

(b) Aplicação por injeção:

No método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida na forma de uma formulação de injeção pode ser aplicado a um animal através de injeção intrarruminal, injeção intramuscular, injeção intravenosa ou injeção subcutânea.

(c) Outras aplicações:

No método de controle da presente invenção, o presente composto de hidrazida pode ser aplicado a um animal na forma de um supositório, formulação implantada ou formulação de resina em um formato adequado, tal como uma coleira ou etiqueta para a orelha.

A quantidade do presente composto de hidrazida a ser aplicado a

um animal pode variar, dependendo do tipo de animal-alvo ou ectoparasita animal a ser controlado mas, em geral, é de 1 a 5000 mg/kg de peso corporal do animal. Quando o presente composto de hidrazida é oralmente administrado ou aplicado por meio de injeção, a quantidade é, de preferência, 1 a 100 mg/kg. Em administração oral, a quantidade é, mais preferivelmente, 1 a 50 mg/kg e, ainda mais preferivelmente, 5 a 50 mg/kg. Quando o presente composto de hidrazida é externamente aplicado à pele, a quantidade é, de preferência, 1 a 1000 mg/kg, mais preferivelmente 1 mg/kg a 100 mg/kg e, ainda mais preferivelmente, 5 a 50 mg/kg.

Exemplos

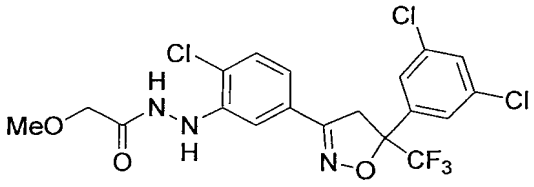
Aqui depois, a presente invenção será explicada em detalhes com referência aos exemplos de produção dos presentes compostos de hidrazida, exemplos de produção de referência dos intermediários para a produção dos presentes compostos de hidrazida, exemplos de formulação dos agentes de controle da presente invenção e exemplo de teste, mas a presente invenção não deverá ser interpretada como estando limitada a esses exemplos.

No presente relatório descritivo, Me representa um grupo metila.

Exemplo de produção 1:

A N'-metoxiacetil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de terc-butila bruto (309 mg) obtido através do exemplo de produção de referência 11 foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter N'-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}metóxiaceto-hidrazida (276 mg; aqui depois referida como "o presente composto de hidrazida (1)".

O presente composto de hidrazida (1):



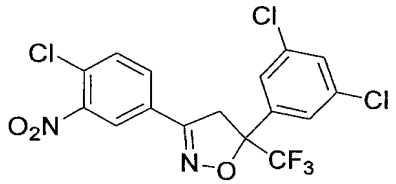
Ponto de Fusão: 178°C

Aqui depois, exemplos de produção de referência dos intermediários para a produção dos presentes compostos de hidrazida serão descritos:

Exemplo de Produção de Referência 1:

Em dimetilformamida (30 mL), 2-cloro-5-hidróxi-iminometilnitrobenzeno (2,92 g) e N-cloro-succinimida (1,94 g) foram dissolvidos e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura foi esfriada para a temperatura ambiente e, à mesma, foi adicionado 2-(3,5-diclorofenil)-3,3,3-trifluoro-1-propeno (3,50 g), seguido por trietilamina (1,46 g) e, então, a mistura foi agitada durante 6 horas. À mistura de reação foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzeno (4,42 g).

5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzeno:



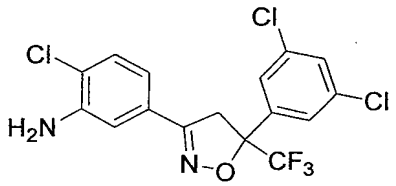
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 8,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 (1H, t, J = 1,6 Hz), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz).

Exemplo de Produção de Referência 2:

Um pó de ferro (3,46 g) foi adicionado a uma mistura de ácido acético (0,38 g), água (15 ml) e etanol (30 mL) em temperatura ambiente e, à mesma, foi adicionado 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloronitrobenzeno (2,73 g) obtido através do exemplo de produção de referência 1 a 75°C. Após agitação a 75°C durante 50 minutos, a mistura de

reação foi filtrada e, então, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (1,65 g).

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

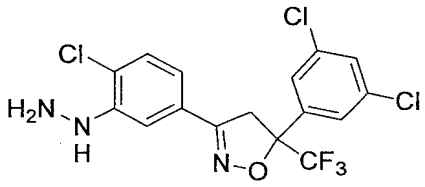


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,49 (2H, d, J = 1,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 4,18 (2H, br s), 4,03 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,4 Hz).

Exemplo de Produção de Referência 3:

Em 1,4-dioxano (2 ml), 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (500 mg) obtida através do exemplo de produção de referência 2 foi dissolvida e, à mesma, foi adicionado a ácido clorídrico concentrado (6 mL) em temperatura ambiente. Após agitação na mesma temperatura durante 20 minutos, essa solução foi esfriada para 0°C e, à mesma, foi adicionada gota a gota uma solução de nitrito de sódio (93 mg) em água (3 mL) e, então, a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 15 minutos. A essa mistura de reação foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de estanho(II) (507 mg) em ácido clorídrico concentrado (4 mL). Então, a mistura de reação foi neutralizada com hidróxido de sódio a 2N e a camada aquosa foi extraída com t-butil metil éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil-hidrazina bruta (510 mg).

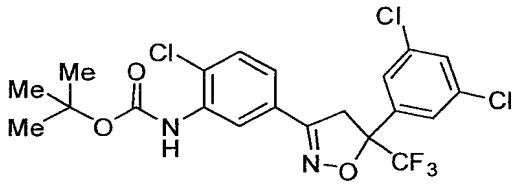
5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil-hidrazina:



Exemplo de Produção de Referência 4:

Trifosgeno (6,3 g) foi dissolvido em tolueno (50 mL) e, ao mesmo, foi adicionada gota a gota uma solução de 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (8,7 g) obtida através do exemplo de produção de referência 2 em tolueno (50 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL) em temperatura ambiente. À solução de reação foi adicionado tolueno (50 mL) e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e, à mesma, foi adicionado terc-butanol (100 mL). A essa solução foi adicionada gota a gota trietilamina (14,6 g) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 16 horas. À mistura de reação foi adicionada uma solução saturada aquosa de hidrogen carbonato de sódio e a mistura foi extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de terc-butila (9,81 g).

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



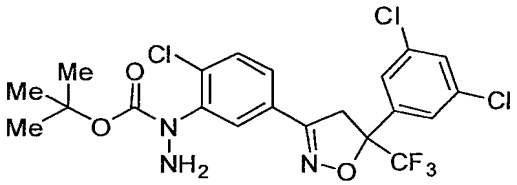
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 8,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, br s), 4,11 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,70 (1H, d, J = 17,3 Hz), 1,55 (9H, s).

Exemplo de Produção de Referência 5:

Hidreto de sódio (60% oleoso; 760 mg) foi suspenso em tetra-hidrofurano (200 mL) e, ao mesmo, foi adicionada gota a gota uma solução de {2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbamato de terc-butila (8,80 g) obtido através do exemplo de produção de referência 4 em tetra-hidrofurano (50 mL) em temperatura ambiente e, então, a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 20 minutos. À mistura

foi adicionada O-(difenilfosforil)-hidroxilamina (6,0 g) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 15 horas. À mistura foram adicionados água e acetato de etila e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de terc-butila(6,58 g).

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

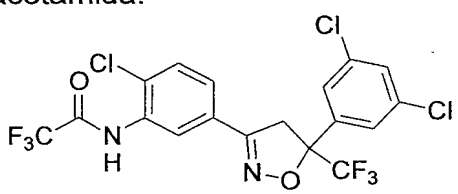


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,55-7,44 (6H, m), 4,07 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 17,1 Hz), 1,41 (9H, br s).

Exemplo de Produção de Referência 6:

Em tetra-hidrofurano (20 mL), 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-cloroanilina (3,04 g) obtida através do exemplo de produção de referência 2 e trietilamina (772 mg) foram dissolvidas e, às mesmas, foi adicionado gota a gota anidrido de ácido trifluoroacético (1,47 g) a 0°C. Após agitação na mesma temperatura durante 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com terc-butil metil éter. À mistura de reação foi adicionado acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 2N, seguido por uma solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,63 g).

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

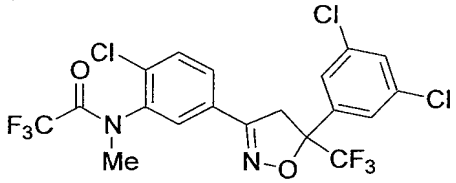


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,48 (1H, br s), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, s), 7,43-7,42 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz).

Exemplo de Produção de Referência 7:

Hidreto de sódio (60% oleoso) foi suspenso em N,N-dimetilformamida (15 mL) e, ao mesmo, foi adicionada gota a gota uma solução de {N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (3,6 g) obtida através do exemplo de produção de referência 6 em N,N-dimetilformamida (15 mL) em temperatura ambiente e, então, a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 20 minutos. À mistura foi adicionado iodeto de metila (1,52 g) e a mistura foi ainda agitada durante 1 hora. À mistura de reação foi adicionado ácido clorídrico a 2N e a mistura foi extraída com terc-butil metil éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter N-metil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida (3,73 g).

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



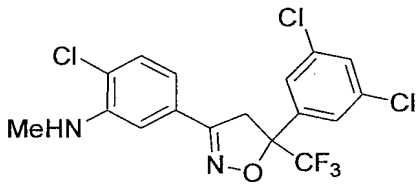
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,70-7,40 (6H, m), 4,06 (1H, dd, J = 17,2, 13,0 Hz), 3,73-3,64 (1H, m), 3,33-3,32 (3H, m).

Exemplo de Produção de Referência 8:

N-metil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}2,2,2-trifluoroacetamida (3,6 g) obtida através do exemplo de produção de referência 7 foi dissolvida em metanol (20 mL) e, à mesma, foi adicionado carbonato de potássio (1,97 g) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 3 horas. O precipitado foi filtrado e ao filtrado foi adicionada água e, então, a mistura foi extraída com t-butil metil éter. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter N-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-

trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]anilina (2,20 g).

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

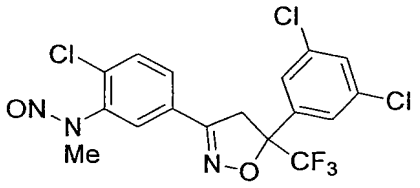


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,51 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,07 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,67 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,94 (3H, d, J = 5,1 Hz).

Exemplo de Produção de Referência 9:

N-metil-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]anilina (2,55 g) obtida através do exemplo de produção de referência 8 foi dissolvida em tetra-hidrofurano (4 mL) e, à mesma, foi adicionado a ácido clorídrico concentrado (4,5 mL), seguido por água (5,0 mL). Após agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos, essa mistura foi esfriada para 0°C e, à mesma, foi adicionada gota a gota uma solução de nitrito de sódio (539 mg) em água (5 mL). Após agitação na mesma temperatura durante 1 hora, a mistura foi neutralizada com uma solução saturada aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e, então, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter N-metil-N-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]anilina (2,69 g).

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

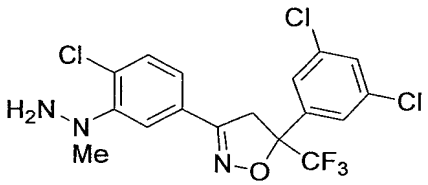


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,84-7,31 (6H, m), 4,09 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 17,3 Hz), 3,41 (3H, s).

Exemplo de Produção de Referência 10:

N-metil-N-nitroso-2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]anilina (2,61 g) obtida através do exemplo de produção de referência 9 foi dissolvida em tetra-hidrofurano (4 mL) e, à mesma, foram adicionados etanol (8 mL), água (8 mL) e ácido acético (8 mL) em sequência em temperatura ambiente. A essa mistura foi adicionado zinco (695 mg) em temperatura ambiente. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, essa mistura foi filtrada. Então, hidrogeno carbonato de sódio anidro foi adicionado ao filtrado e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel para obter N-metil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}hidrazina (764 mg).

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

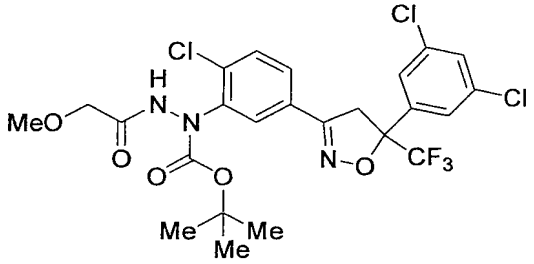


^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,68-7,67 (1H, m), 7,51 (2H, s), 7,42-7,40 (2H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,85 (2H, br s), 3,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,06 (3H, s).

Exemplo de Produção de Referência 11:

N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de terc-butila (367 mg) obtido através do exemplo de produção de referência 5 e trietilamina (84 mg) foram dissolvidos em tetra-hidrofurano (2 mL) e, aos mesmos, foram adicionados gota a gota cloreto de metoxiacetila (91 mg) em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação foi adicionado acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter N'-metoxiacetil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de terc-butila bruto (377 mg).

N'-metoxiacetil-N-{2-cloro-5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]fenil}carbazato de terc-butila:



Aqui depois, exemplos de formulação do agente de controle da presente invenção serão descritos:

Exemplo de Formulação 1: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (100 mg), lactose (68,75 mg), um amido de milho (237,5 mg), uma celulose microcristalina (43,75 mg), uma polivinil pirrolidona (18,75 mg), um carboximetil amido de sódio (28,75 mg) e estearato de magnésio (2,5 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 2: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (25 mg), D-manitol (73 g), um amido de milho (30 mg), uma hidroxipropil celulose com baixo grau de substituição (7 mg), uma solução aquosa a 5% de hidroxipropil celulose (quantidade apropriada) e estearato de magnésio (quantidade apropriada) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 3: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (400 mg), um amido de milho (50 mg), uma croscarmelose de sódio (25 mg), lactose (120 mg) e estearato de magnésio (5 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 4: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (60 mg), uma celulose microcristalina (45 mg), uma polivinil pirrolidona (4 mg), um carboximetil amido de sódio (4,5 mg), estearato de magnésio (0,5 mg) e um talco (1 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho

adequado.

Exemplo de Formulação 5: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (10 mg), um amido (15 mg), lactose (127 mg), a carbóxi metil celulose de cálcio (15 mg), estearato de magnésio (1 mg) e um talco (2 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 6: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (100 mg), uma dextrina (600 mg), um amido de batata (200 mg), um pó de ração animal (60 mg), um óleo de gergelim (20 mg) e água (20 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 7: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (100 mg), lactose (33 mg), um amido de milho (16 mg), a carbóxi metil celulose de cálcio (12 mg), metilcelulose (6 mg) e estearato de magnésio (2 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 8: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) 910 mg), Fine Particles for Direct Compressing Nº 209 (fabricado pela Fuji Chemical Industry Co., Ltda.) (46,6 mg), aluminometa-silicato de magnésio (20%), um amido de milho (30%), lactose (50%), uma celulose cristalina (24 mg), uma carbóxi metil celulose de cálcio (4 mg) e estearato de magnésio (0,4 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 9: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (250 mg), estearato de magnésio (4,5 mg), um amido de milho (22,5 mg), um amido glicolato de sódio (9 mg), lauril sulfato de sódio (4,5 mg) e uma celulose microcristalina (159.5 mg) são misturados juntos e a mistura é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 10: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (250 mg), lactose (101,5 mg), um amido de farinha de trigo (6,5 mg), polietileno glicol 6000 (5 mg), um talco (5

mg), estearato de magnésio (2 mg) e água desionizada (quantidade apropriada) são misturados juntos e a mistura é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 11: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (200 mg), lactose (200 mg), um amido de batata (266,5 mg), ácido esteárico (10 mg), um talco (217 mg), estearato de magnésio (2,5 mg), uma sílica coloidal (32 mg) e etanol (quantidade apropriada) são misturados juntos e a mistura é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 12: Comprimidos

O presente composto de hidrazida (1) (50 mg), estearato de magnésio (7,5 mg) e uma celulose microcristalina (17,5 mg) são misturados juntos e a mistura é comprimida em comprimidos de tamanho adequado.

Exemplo de Formulação 13: Comprimidos

Cada um dos comprimidos obtidos através dos exemplos de Formulação 1 a 12 é revestido com um agente de revestimento contendo uma mistura de ácido acético a 20%-celulose de ácido ftálico, ftalato de dietila a 3%, etanol e diclorometano em quantidades iguais para obter os comprimidos revestidos.

Exemplo de Formulação 14: Comprimidos

Cada um dos comprimidos obtidos através dos exemplos de formulação 1 a 12 é revestido com um agente de revestimento obtido por meio de dissolução de hidróxipropil celulose 2910 (10,8 g) e polietileno glicol 6000 (2,1 g) em água purificada (172,5 g) e dispersão dos mesmos em dióxido de titânio (2,1 g) para obter os comprimidos revestidos.

Exemplo de Formulação 15: Formulação de cápsula

O presente composto de hidrazida (1) (25 mg), lactose (60 mg), um amido de milho (25 mg), uma carmelose de cálcio (6 mg) e hidroxipropil metil celulose a 5% (quantidade apropriada) são misturados juntos e a mistura resultante é enchida em cápsulas de gelatina de envoltório duro ou cápsulas de hidroxipropil metil celulose para obter uma formulação em cápsula.

Exemplo de Formulação 16: Formulação de cápsula

O presente composto de hidrazida (1) (200 mg), lactose (148 mg) e estearato de magnésio (2 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é enchida em cápsulas de gelatina de envoltório duro ou cápsulas de hidroxipropil metil celulose para obter uma formulação em cápsula.

Exemplo de Formulação 17: Formulação de cápsula

O presente composto de hidrazida (1) (250 mg), um amido seco (200 mg) e estearato de magnésio (10 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é enchida em cápsulas de gelatina de envoltório duro ou cápsulas de hidroxipropil metil celulose para obter uma formulação em cápsula.

Exemplo de Formulação 18: Formulação de cápsula

O presente composto de hidrazida (1) (250 mg), uma celulose microcristalina (400 mg), um dióxido de silício fumegado (10 mg) e ácido esteárico (5 mg) são misturados juntos e a mistura resultante é enchida em cápsulas de gelatina de envoltório duro ou cápsulas de hidroxipropil metil celulose para obter uma formulação em cápsula.

Exemplo de Formulação 19: Formulação de cápsula

O presente composto de hidrazida (1) (20 mg), lactose (251,8 mg), gelatina (2 mg), um amido de milho (10 mg), talco (15 mg) e água (quantidade apropriada) são misturados juntos e a mistura resultante é enchida em cápsulas de gelatina de envoltório duro ou cápsulas de hidroxipropil metil celulose para obter uma formulação em cápsula.

Exemplo de Formulação 20: Formulação de suspensão oral

O presente composto de hidrazida (1) (1000 mg), ácido fumárico (500 mg), cloreto de sódio (2000 mg), metilparabeno (150 mg), propilparabeno (50 mg), um açúcar granulado (25000 mg), sorbitol (solução a 70%; 13000 mg), VeegumK (Vanderbilt Co.; 100 mg), uma fragrância (35 mg), um colorante (500 mg) e água destilada (adicionada até o volume final de 100 mL) são misturados juntos para obter um formulação de suspensão oral.

Exemplo de Formulação 21: Formulação de suspensão oral

O presente composto de hidrazida (1) (50 mg), uma carbóxi metil celulose de sódio (50 mg), um xarope (1,25 ml), uma solução de ácido benzoico (0,1 ml), uma fragrância (quantidade apropriada), um colorante (quantidade a-

propriada) e água destilada (adicionada até o volume final de 5 mL) são misturados juntos para obter um formulação de suspensão oral.

Exemplo de Formulação 22: Formulação oral líquida

O presente composto de hidrazida (1) (5% em peso) é dissolvido em polisorbato 85 (5% em peso), álcool benzílico (3% em peso) e propileno glicol (30% em peso). Essa solução é ajustada para um pH de 6,0 a 6,5 por meio da adição de um tampão de fosfato e, ao mesmo, é adicionada água até um volume final desejado para obter um formulação oral líquida.

Exemplo de Formulação 23: Formulação oral líquida

O presente composto de hidrazida (1) (10% em peso) é homogeneamente dissolvido em um óleo de milho (90% em peso) para obter uma formulação oral líquida.

Exemplo de Formulação 24: Formulação de pasta oral

Diestearato de alumínio (5% em peso) é disperso com aquecimento em uma mistura de um óleo de palma destilado (57% em peso) e polisorbato 85 (3% em peso). Essa mistura é esfriada para a temperatura ambiente e sacarina (25% em peso) é dispersa no veículo oleoso. À mistura é adicionado o presente composto de hidrazida (1) (10% em peso) para obter uma formulação de pasta oral.

Exemplo de Formulação 25: Grânulos para administração oral

O presente composto de hidrazida (1) (5% em peso) é misturado com um pó de calcário(95% em peso) e a mistura é submetida à granulação a úmido para obter grânulos para administração oral.

Exemplo de Formulação 26: Pré-mistura para ração animal

O presente composto de hidrazida (1) (015% em peso), uma ração animal (95% em peso) e uma mistura (4,85% em peso) de fosfato de dicálcio, uma terra diatomácea, Aerosil e a carbonato (ou giz) são suficientemente agitados e misturados para obter um pré-mistura para ração animal.

Exemplo de Formulação 27: Pré-mistura para ração animal

O presente composto de hidrazida (1) (015% em peso), Aerosil (2.5% em peso), um giz (2,5% em peso) e uma ração animal (94,85% em peso) são suficientemente agitada e misturada para obter um pré-mistura para ração

animal.

Exemplo de Formulação 28: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em monoetil éter de dietileno glicol (80 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 29: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em propileno carbonato (80 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 30: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em adipato de di-isopropila (80 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 31: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em adipato de di-isobutila (80 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 32: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em γ-butirolactona (80 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 33: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em uma mistura de monoetil éter de dietileno glicol (40 g) e adipato de di-isopropila (40 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 34: Formulação líquida

O presente composto de hidrazida (1) (20 g) é dissolvido em uma mistura de óleo de silicone (10 g) e monoetil éter de dietileno glicol(70 g) para obter uma formulação líquida.

Exemplo de Formulação 35: Concentrado emulsificável

O presente composto de hidrazida (1) (5 g) é dissolvido em uma mistura de xileno (39,5 g) e N,N-dimetilformamida (39,5 g). À mistura são adicionados polioxietileno estiril fenil éter (10 g) e dodecil benzeno sulfonato de cálcio (6 g) e a mistura resultante é agitada e misturada para obter um concentrado emulsificável.

Exemplo de Formulação 36: Xampu

Ao presente composto de hidrazida (1) (5 g) é adicionado Nikkol

TEALS-42 (fabricado pela Nikko Chemicals Co., Ltda.; solução aquosa a 42% de lauril sulfato de trietanolamina; 60 g) e propileno glicol (20 g). A mistura resultante é suficientemente agitada e misturada até uma solução homogênea e, à mesma, é adicionada água (19,5 g) e, então, a mistura resultante é suficientemente agitada e misturada até um xampu como uma solução homogênea.

Exemplo de Formulação 37: Supositório

O presente composto de hidrazida (1) (7,2 g) e Hosco S-55 (fabricado pela Maruishi Pharmaceutical Co., Ltda.; 92.8 g) são dissolvidos e misturados a 100°C e a mistura resultante é entornada em um molde para supositório e esfriada e solidificada em um supositório.

Aqui depois, exemplos de teste que apoiam um excelente efeito de controle do agente de controle da presente invenção sobre ectoparasitas animais serão descritos. Em alguns exemplo de testes, N'-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-clorofenil}aceto-hidrazida: Exemplo 52 [aqui depois referido como "Composto Comparativo (52)"], conforme descrito no documento WO2010/032437 (Requerente: Nippon Soda Co., Ltda.), foi similarmente testado como um exemplo comparativo e os resultados do teste são também mostrados nos exemplos de teste.

Exemplo de Teste 1: Atividade pesticida sobre carrapatos (*Haemaphysalis longicornis*) em um teste com papel filtro

O presente composto de hidrazida (1) (5 mg) foi dissolvido em acetona (10 mL) e essa solução de acetona (1 mL) foi uniformemente aplicada sobre um lado de um papel filtro (TOYO Nº 2; 5 × 10 cm; a área de superfície do papel filtro era de 50 cm^2 e, assim, a quantidade do presente composto de hidrazida aplicado foi de 100 mg/m^2). Após secagem, o referido papel filtro foi dobrado e ambos os lados do papel foram presos para formar um saco. Nesse saco, carrapatos de teste (*Haemaphysalis longicornis*, carrapatos jovens não alimentados de sangue, 10 carrapatos/grupo) foram adicionados e a abertura foi presa para vedar o saco. Dois (2) dias depois, o número de carrapatos mortos foi examinado e a mortalidade foi calculada por meio da fórmula a seguir:
Mortalidade (%) = 100 × (número de carrapatos mortos/número de carrapatos testados)

Como um resultado, composto (1) mostrou uma mortalidade de 90% ou mais.

Exemplo de Teste 2: Aplicação por gotejamento contra camundongos infestados com carrapatos (*Haemaphysalis longicornis*)

Um dia antes de aplicação por gotejamento, 30 carrapatos de teste (*Haemaphysalis longicornis*, carrapatos jovens) foram depositados sobre um camundongo. Antes da aplicação por gotejamento, carrapatos não infestados foram removidos.

O presente composto de hidrazida (1) (5 mg) foi dissolvido em uma mistura (5 mL) de propileno carbonato e monoetil éter de dietileno glicolem quantidades iguais para preparar uma solução a 0,1% peso/v. A referida solução (200 µL) foi aplicada gota a gota a toda a superfície corporal de um camundongo com uma pipeta. A um grupo de controle, a mistura (200 µL) apenas foi aplicada. Cada aplicação foi repetida 3 vezes por grupo.

Dois (2) dias após a aplicação, o número de carrapatos mortos foi examinado e a mortalidade foi calculada por meio da fórmula a seguir:
Mortalidade (%) = 100 × (número de carrapatos mortos/carrapatos infestados antes de aplicação por gotejamento)

Como um resultado, composto (1) mostrou uma mortalidade de 70% ou mais.

Exemplo de Teste 3: Oral administração contra camundongos infestados com carrapatos (*Haemaphysalis longicornis*)

Um dia antes de oral administração, 30 carrapatos de teste (*Haemaphysalis longicornis*, carrapatos jovens) foram depositados sobre um camundongo. Antes da administração oral, carrapatos não infestados foram removidos.

O presente composto de hidrazida (1) (20 mg) foi dissolvido em dimetilformamida (680 mg) e, ao mesmo, um óleo de milho foi adicionado para preparar uma solução de teste (10 mL). A referida solução de teste foi oralmente administrada ao camundongo na taxa de 10 mL por 1 kg do peso corporal do camundongo com uma sonda gástrica. A um grupo de controle, uma solução de dimetilformamida a 7%/óleo de milho apenas foi oralmente administrado. Cada

administração foi repetida 3 vezes por grupo.

Dois (2) dias após a administração, o número de carrapatos mortos foi examinado e a mortalidade foi calculada por meio da fórmula a seguir:

Mortalidade (%) = 100 × (número de carrapatos mortos/carrapatos infestados antes de oral administração)

Como um resultado, composto (1) mostrou uma mortalidade de 90% ou mais.

Exemplo de Teste 4: Aplicação por gotejamento contra carrapatos que infestam cães (*Haemaphysalis longicornis*)

Um dia antes de aplicação por gotejamento, 100 carrapatos de teste (*Haemaphysalis longicornis*, carrapatos jovens) foram depositados sobre um cão (beagle). Antes da aplicação por gotejamento, os carrapatos infestados foram contados.

Composto (1) e Composto Comparativo (52) foram dissolvidos em monoetil éter de dietileno glicol (6,0 g) para preparar uma solução de teste. A referida solução de teste foi diretamente gotejada sobre a pele do pescoço e costas do cão enquanto se empurrava o pêlo do mesmo em uma taxa de 0,1 ml por 1 kg do peso corporal do cão (quantidade de dose: 20 mg/kg). Esse é referido como um grupo de teste. Por outro lado, monoetil éter de dietileno glicol apenas foi aplicado gota a gota a um grupo com placebo.

Dois (2) dias após a aplicação, o número de carrapatos vivos, os quais estavam infestando os cães, foi examinado. Quando o exame estava completo, todos os carrapatos infestados foram removidos dos cães. A taxa de infestação e taxa de controle foram calculadas por meio das fórmulas a seguir:

Método de cálculo da taxa de infestação e taxa de controle no estágio inicial (2 dias) após a aplicação:

Taxa de infestação (%) a X dias após aplicação = (número de carrapatos vivos a X dias/número de carrapatos vivos antes de aplicação) × 100

Taxa de controle (%) a X dias após aplicação = (taxa de infestação do grupo de teste antes de aplicação - taxa de infestação do grupo de teste a X dias)/taxa de infestação do grupo de teste antes de aplicação × 100

Além disso, se uma taxa de infestação de um grupo de teste é mai-

or do que um grupo com placebo, então, a taxa de controle é considerada como sendo 0%.

Como um resultado, composto (1) mostrou excelentes atividades de controle de carrapatos em uma dose de 20 mg/kg a 2 dias após a aplicação (tabela 1).

Tabela 1

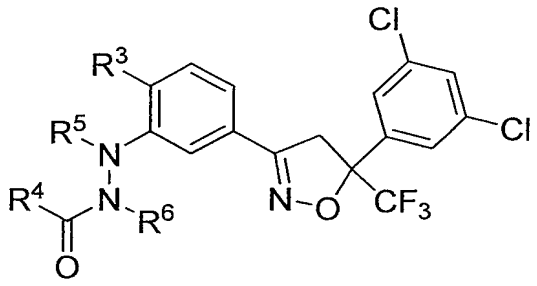
	Taxa de controle de carrapatos (%) a 2 dias após a aplicação
Composto (1)	94
Composto comparativo (52)	44

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

O agente de controle da presente invenção tem um excelente efeito de controle sobre ectoparasitas animais e, assim, é útil para o controle de ecto-parasitas animais.

REIVINDICAÇÕES

1. Agente para controle de ectoparasita animal, caracterizado pelo fato de que compreende um composto de hidrazida representado pela fórmula (1):



(1)

na qual

R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio;

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferente um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio; e

R^4 representa um grupo C_1-C_6 alquila substituído com um grupo C_1-C_6 alcóxi,

como um ingrediente ativo.

2. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (1), R^6 é um átomo de hidrogênio.

3. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (1), R^3 é um átomo de cloro.

4. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (1), R^5 é um átomo de hidrogênio.

5. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (1), R^5 é um grupo metila.

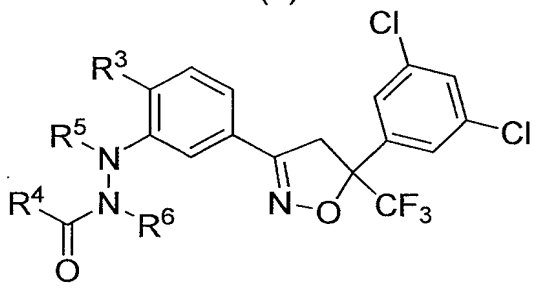
6. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que está na forma de uma formulação oral ou uma formulação externa para a pele.

7. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que está na forma de uma formulação líquida.

8. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que está na forma de uma formulação em cápsula, um comprimido ou um comprimido mastigável.

9. Agente para controle de ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o ectoparasita animal é uma pulga ou um carrapato.

10. Método para controle de um ectoparasita animal, caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação de uma quantidade eficaz de um composto de hidrazida da fórmula (1):



(1)

na qual

R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio,

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferente um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio e

R^4 representa um grupo C_1-C_6 alquila substituído por um grupo C_1-C_6 alcóxi,

a um animal.

11. Método para controle de um ectoparasita animal, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto de hidrazida é oralmente administrado.

12. Método para controle de um ectoparasita animal de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto de hidrazida é externamente aplicado à pele.

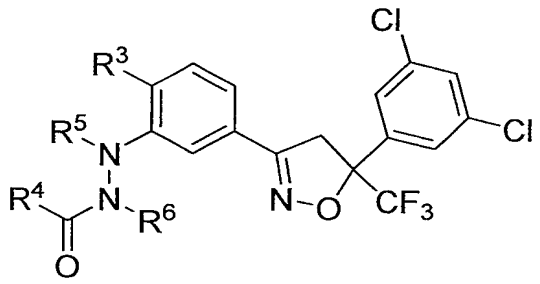
13. Método para controle de um ectoparasita animal de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto de hidrazida é aplicado por meio de aplicação "spot-on" ou aplicação "pour-on".

14. Método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que o animal é um cão ou um gato.

15. Método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que o animal é uma vaca, um cavalo, um porco ou uma ovelha.

16. Método para controle de um ectoparasita animal de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizado pelo fato de que o ectoparasita animal é uma pulga ou um carrapato.

17. Uso de uma quantidade eficaz de um composto de hidrazida da fórmula (1):



(1)

na qual

R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio,

R^5 e R^6 são os mesmos ou diferente um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio e

R^4 representa um grupo C_1-C_6 alquila substituído com um grupo C_1-C_6 alcóxi,

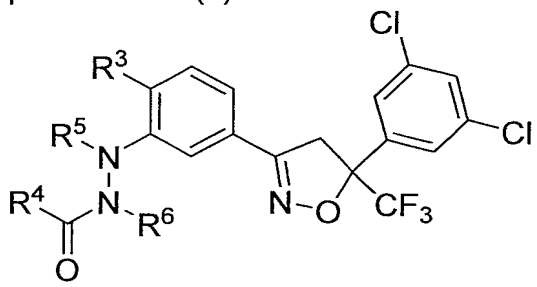
o referido uso sendo caracterizado pelo fato de ser na preparação de umacomposição farmacêutica para controle de um ectoparasita animal.

18. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

RESUMO

Patente de Invenção: **"AGENTE PARA CONTROLE DE ECTOPARASITA ANIMAL E USO DO MESMO".**

A presente invenção refere-se a um agente para controle de ectoparasita animal contendo, como um ingrediente ativo, um composto de hidrazida representado pela fórmula (1):



(1)

em que R^3 representa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um grupo metila, um grupo etila ou um átomo de hidrogênio, R^5 e R^6 são os mesmos ou diferentes um do outro e cada um representa um grupo metila ou um átomo de hidrogênio, R^4 representa um grupo C1-C6 alquila substituído por um grupo C1-C6 alcóxi, o qual mostra excelentes efeitos de controle sobre ectoparasitas animais.