

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 321**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2017 E 21190677 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024 EP 3978483**

54 Título: **Solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner**

30 Prioridad:

06.04.2016 US 201662319207 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2025

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.00%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**YANG, CHUNHUA;
LE HIR DE FALLOIS, LOIC, PATRICK;
MENG, CHARLES, Q.;
LONG, ALAN;
GORTER DE VRIES, ROELOF JOHANNES;
BAILLON, BRUNO;
LAFONT, SYLVAIN;
GAY DE SAINT MICHEL, MYRIAM y
KOZLOVIC, STEPHANE**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 010 321 T3

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

DESCRIPCIÓN

Solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención da a conocer un nuevo solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner y procesos para preparar el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

10 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0002] La presente solicitud reclama el beneficio de prioridad para la Solicitud provisional estadounidense n.º 62/319.207, presentada el 6 de abril de 2016.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0003] Los animales, tales como los mamíferos y las aves, a menudo son susceptibles a infestaciones/infecciones parasitarias. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales domésticos, tales como los gatos y los perros, a menudo están infestados por uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tales como *Ctenocephalides felis* y similares);
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp. y similares);
- ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y similares);
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. y similares);
- 25 - mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y similares); y
- moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. y similares).

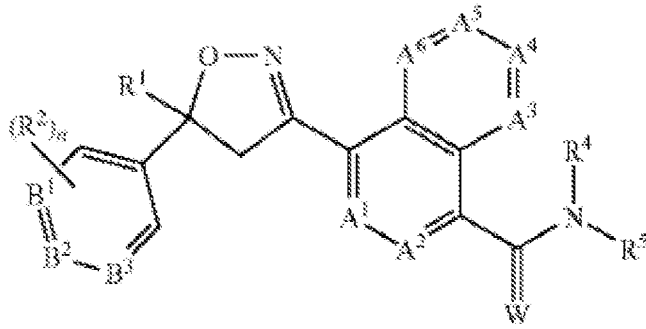
[0004] Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o del ser humano, sino que también provocan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales y seres humanos, tales como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*).

[0005] De manera similar, las garrapatas también son dañinas para la salud física y psicológica del animal o del ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos tanto en seres humanos como en animales. Las principales enfermedades que son causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.

[0006] Asimismo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones parasitarias. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy predominante entre los animales de granja es el género de garrapatas *Rhipicephalus* (*Boophilus*), especialmente las de las especies *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en los pastos donde pastan los animales de granja.

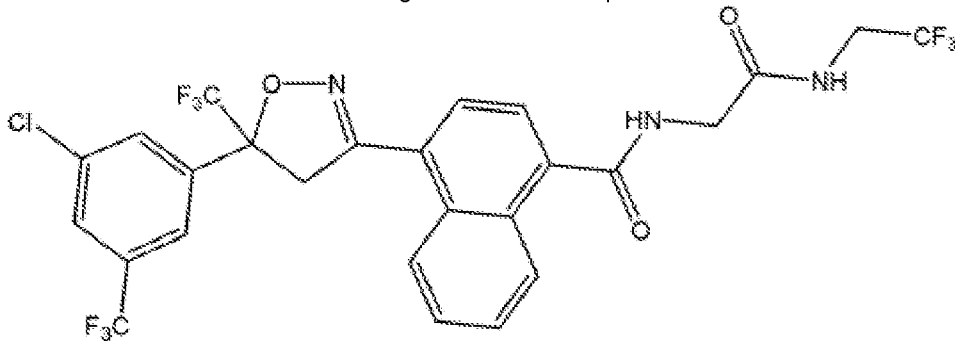
[0007] Los animales y los seres humanos también sufren infecciones endoparasitarias, incluyendo, por ejemplo, helmintiasis, que es causada con mayor frecuencia por un grupo de gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenia), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o duelas). Estos parásitos afectan negativamente la nutrición del animal y causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, además de afectar a animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que aparecen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y las etapas extraintestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

[0008] Recientemente, se ha demostrado que los compuestos que contienen isoxazol e isoxazolina son eficaces contra los parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, los documentos US 7.964.204 y US 8.410.153 (de DuPont) divulgan compuestos de isoxazolina según la Fórmula (I) a continuación, que son activos contra ectoparásitos.



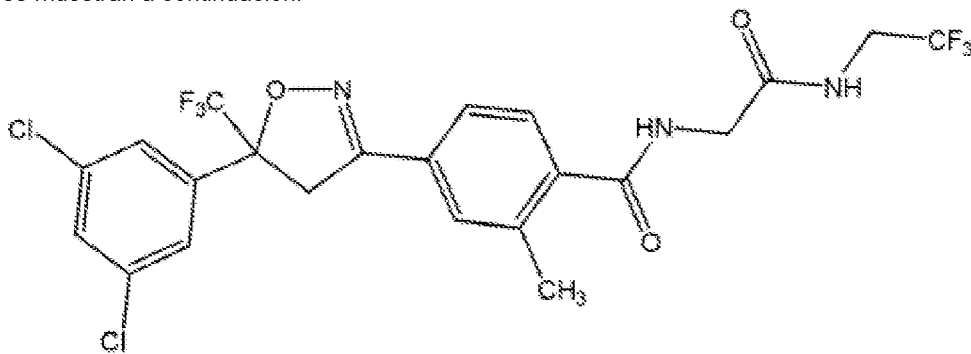
(I)

[0009] Un compuesto de isoxazolina particularmente activo, 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida, se conoce con el nombre común afoxolaner. El afoxolaner tiene la siguiente estructura química:

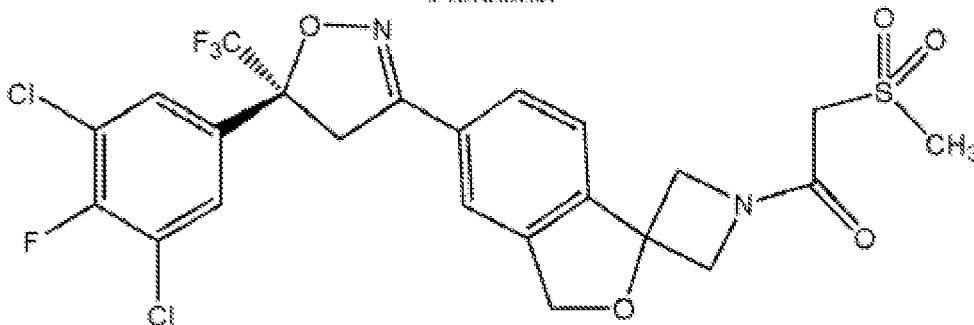


Afoxolaner

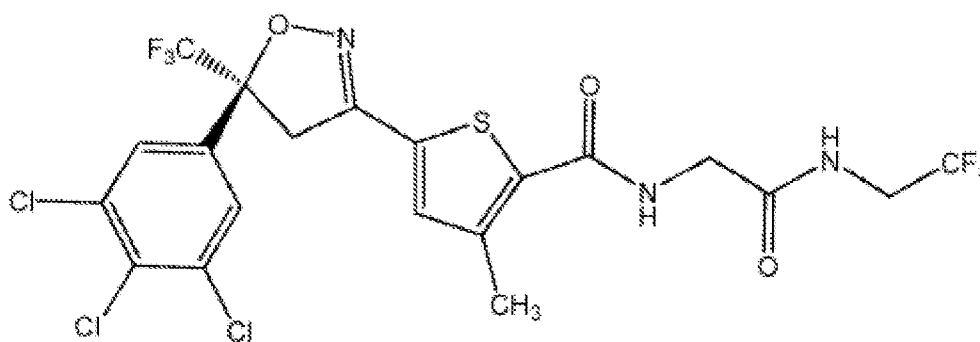
[0010] Otros compuestos de isoxazolina que se han encontrado altamente activos contra insectos parásitos y arácnidos se conocen con los nombres comunes fluralaner (véase el documento US 7.662.972), sarolaner (véase el documento US 8.466.15) y lotilaner (véase, por ejemplo, el documento US 8.383.659). Las estructuras de estos compuestos se muestran a continuación:



Fluralaner



Sarolaner



Lotilaner

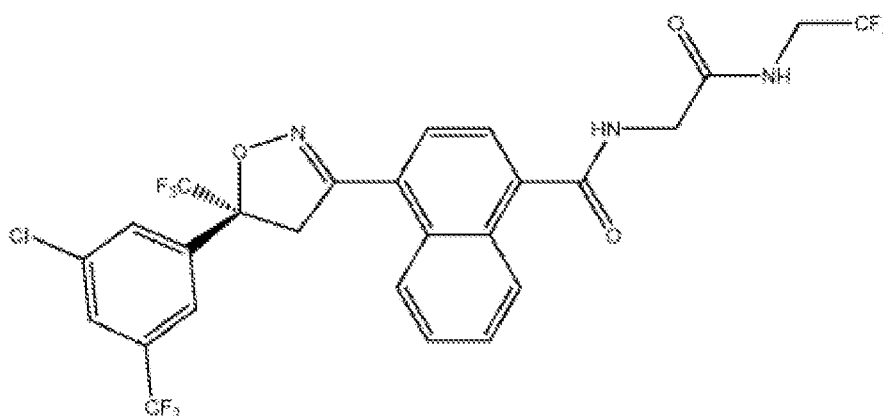
[0011] Además, las solicitudes de patente publicadas nº. US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 y US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 y WO 2007/075459 A2 y US 7.951.828 describen varios otros compuestos de isoxazolina parasiticidas.

[0012] Se sabe en el campo que los compuestos de isoxazolina que tienen un átomo de carbono cuaternario quiral, tal como el átomo de carbono adyacente al oxígeno en el anillo de isoxazolina de los compuestos descritos anteriormente, tienen al menos dos isómeros ópticos (enantiómeros) que son imágenes especulares entre sí. Además, a veces sucede con los compuestos biológicamente activos que uno de los enantiómeros es más activo que el otro enantiómero. Además, a veces sucede que un enantiómero de un compuesto biológicamente activo es menos tóxico que el otro enantiómero. Por lo tanto, con los compuestos ópticamente activos es deseable utilizar el enantiómero que es más activo y menos tóxico (eutómero). Sin embargo, aislar el enantiómero más activo de una mezcla puede ser costoso y dar como resultado el desperdicio de hasta la mitad de la mezcla racémica preparada.

[0013] Se han descrito procesos para preparar ciertos compuestos de isoxazolina enriquecidos en un enantiómero utilizando algunos catalizadores de transferencia de fase derivados del alcaloides de cinchona. Por ejemplo, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, WO 2013/116236 A1 y WO 2014/081800 A1 describen la síntesis de ciertos agentes activos de isoxazolina enriquecidos en un enantiómero utilizando catalizadores de transferencia de fase quirales basados en alcaloides de cinchona. Además, Matoba et al., Angew. Chem. 2010, 122, 5898-5902 describe la síntesis quiral de ciertos agentes activos plaguicidas de isoxazolina. Sin embargo, estos documentos no describen los procesos ni ciertos catalizadores descritos en el presente documento.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCÓN

[0014] La presente invención se refiere a un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que tiene la fórmula:



(S)-afoxolaner

[0015] En otra realización, la presente invención da a conocer una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner preparada por cristalización del compuesto a partir de tolueno o una mezcla de disolventes que contiene tolueno. En otras realizaciones, la presente invención da a conocer composiciones veterinarias parasiticidas que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner y un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner para su uso en el tratamiento y la prevención de infestaciones o infecciones parasitarias en animales. También se incluyen composiciones agrícolas, procedimientos y usos que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner

para combatir plagas animales y proteger cultivos y plantas de estas plagas.

[0016] Un objetivo de la presente invención es no abarcar dentro de la presente invención ningún producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de uso del producto previamente conocidos, de modo que los solicitantes se reservan el derecho y por la presente divulgan una exención de responsabilidad de cualquier producto, proceso o procedimiento previamente conocido. Cabe indicar además que la presente invención no pretende abarcar dentro del alcance de la presente invención ningún producto, proceso o fabricación del producto o procedimiento de uso del producto, que no cumpla con los requisitos de descripción escrita y reproducibilidad de la USPTO (35 USC §112, primer párrafo) o la EPO (Artículo 83 del EPC), de modo que los solicitantes se reservan el derecho y por la presente divulgan una exención de responsabilidad de cualquier producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de uso del producto descrito previamente.

[0017] Estas y otras realizaciones se describen o son obvias y están abarcadas por la siguiente Descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018] La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la presente invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, se puede entender mejor junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 (incorporada en el presente documento para fines de referencia) son los espectros de RMN de ¹H del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo de referencia 1.

La Figura 2 (incorporado en el presente documento para fines de referencia) son los espectros LCMS (HPLC-Espectros de masas) del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo de referencia 1.

La Figura 3 son los espectros de RMN de ¹H de (S)-afoxolaner-solvato de tolueno preparado en el Ejemplo 7 en DMSO-d₆.

La Figura 4 son los espectros de RMN de ¹H de afoxolaner (racémico) en DMSO-d₆.

La Figura 5 es el cromatograma de HPLC quiral de afoxolaner utilizando el procedimiento HPLC descrito en el Ejemplo 3.

La Figura 6 es el cromatograma de HPLC quiral del (S)-afoxolaner preparado en el Ejemplo 7 utilizando el procedimiento de HPLC descrito en el Ejemplo 3.

La Figura 7 muestra los perfiles combinados de TGA y DSC del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner cristalino tal como se describe en el Ejemplo 12.

La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner tal como se describe en el Ejemplo 12.

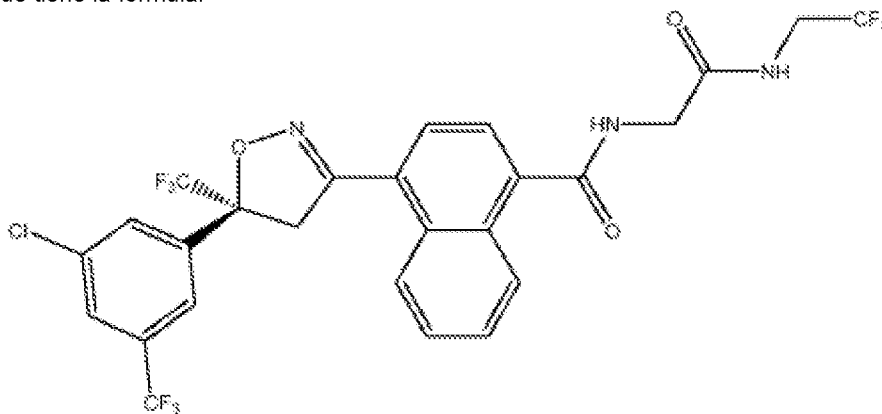
La Figura 9 muestra una estructura monocristalina de rayos X del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner cristalino.

La Figura 10 muestra la estructura molecular del (S)-afoxolaner determinada utilizando el software Cerius 2.

DESCRIPCION DETALLADA

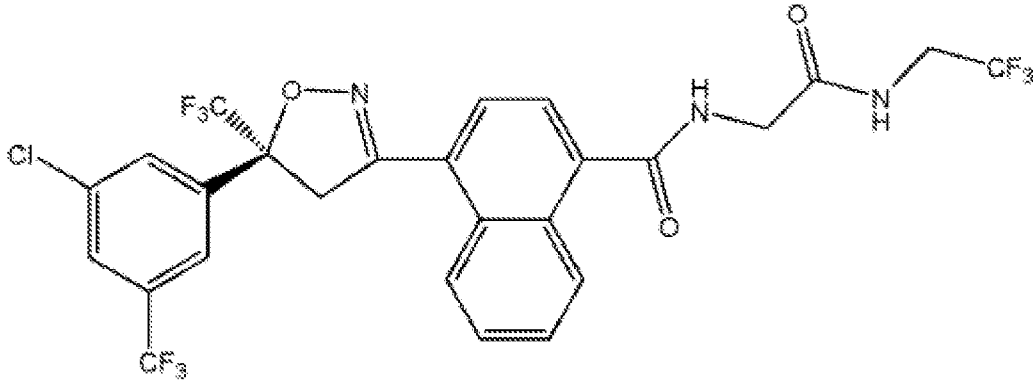
[0019] Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto antiparasitario afoxolaner tiene un átomo de carbono cuaternario asimétrico en el anillo de isoxazolina. Uno de los enantiómeros de afoxolaner es sustancialmente más activo contra ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas que el otro enantiómero. Con respecto a afoxolaner, el enantiómero (S) es el enantiómero más activo.

[0020] De este modo, en un primer aspecto, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que tiene la fórmula:



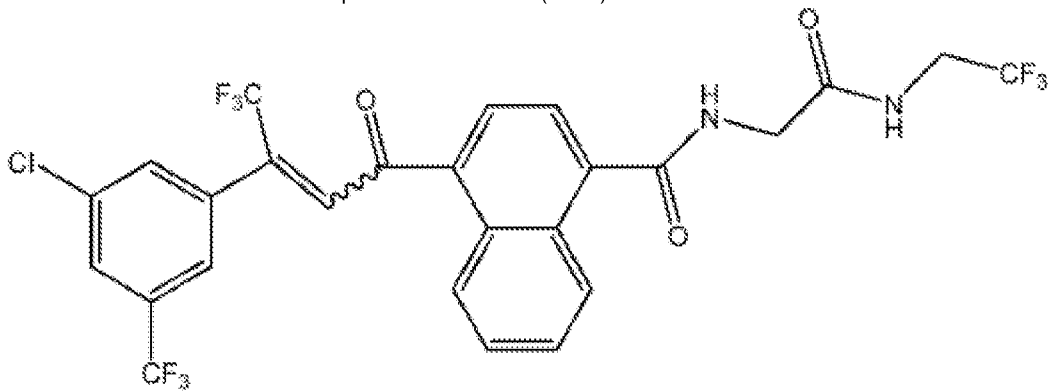
(S)-afoxolaner

[0021] Se describe en este documento un proceso para la preparación de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S):



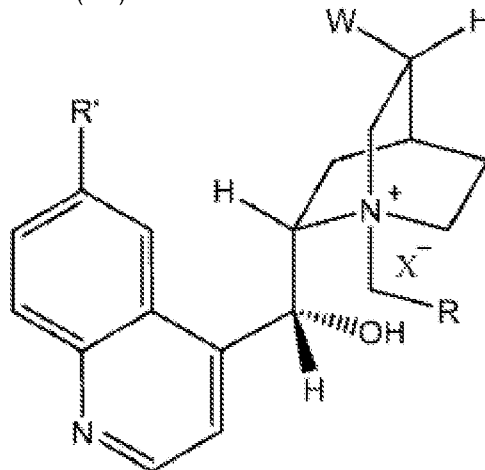
(S)-afloxolaner

5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA-1):



(IIA-1)

con hidroxilamina en presencia de agua, un disolvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

10 en la que R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi o aralcoxi C₁-C₃, R' es hidrógeno o alcoxi C₁-C₃, W es etilo o vinilo y X⁻ es un anión; y aislar el producto. El producto descrito se puede aislar por cristalización. Por ejemplo, el producto se puede aislar por cristalización a partir de un disolvente aromático o una
 15 mezcla de disolventes que comprende un disolvente aromático. Por ejemplo, el producto puede cristalizarse a partir de tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de disolventes que comprenda uno de estos disolventes. En una realización preferida de la

presente invención, el producto se cristaliza a partir de tolueno o una mezcla de disolventes que comprenda tolueno.

5 [0022] Tal como se describe en este documento, la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más alcoxi C₁-C₆. Tal como se describe en este documento, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más de metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi. Tal como se describe en este documento, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

10 [0023] En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos alcoxi C₁-C₆ y R' es hidrógeno o metoxi. Tal como se describe en el presente documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi o etoxi y R' es hidrógeno o metoxi. En otra realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. Tal como se describe en el presente documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es vinilo. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

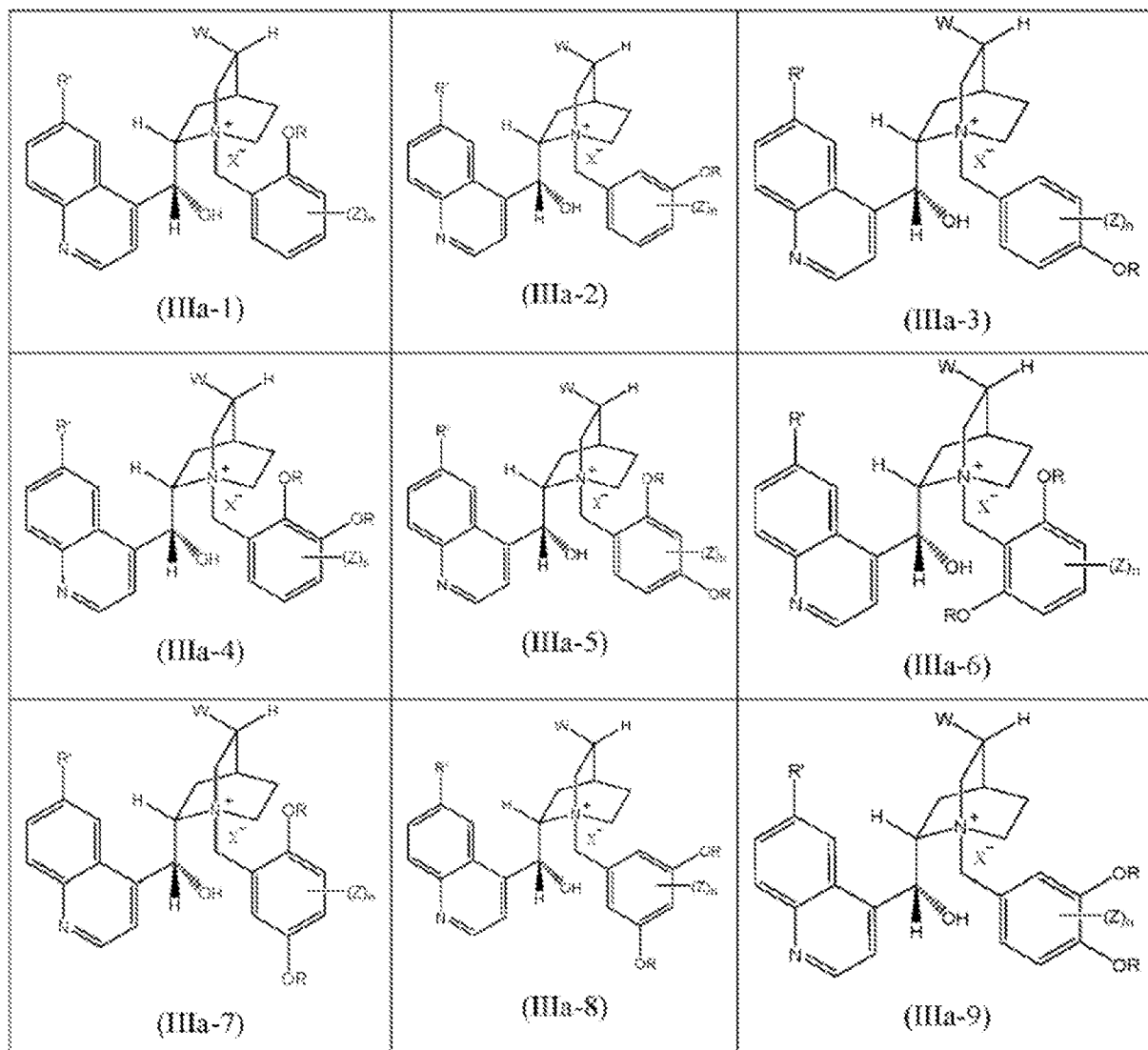
20 [0024] En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es vinilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es vinilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es etilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es etilo.

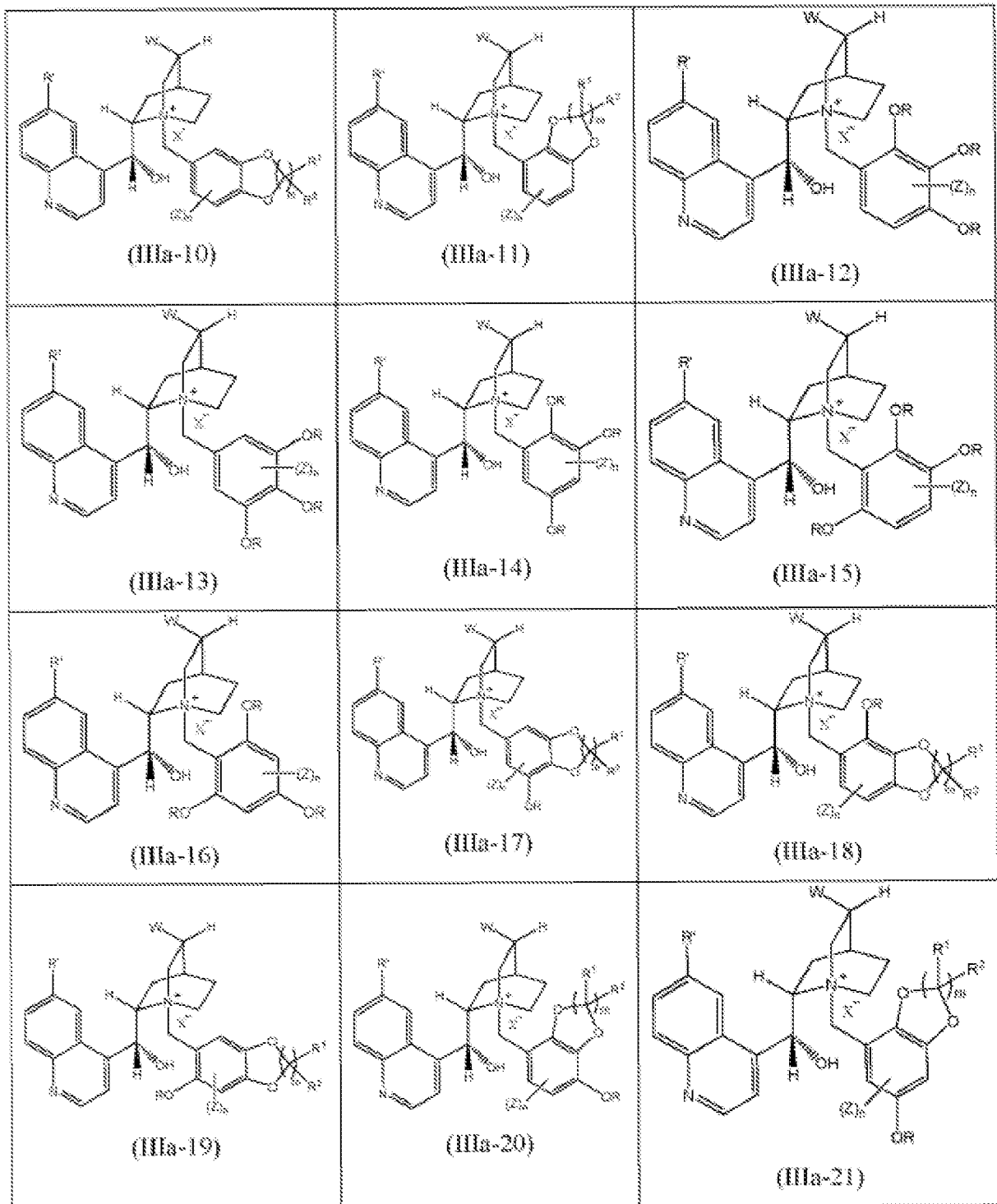
30 [0025] En aún otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi y R' es hidrógeno o metoxi. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es vinilo. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. Tal como se describe en este documento, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

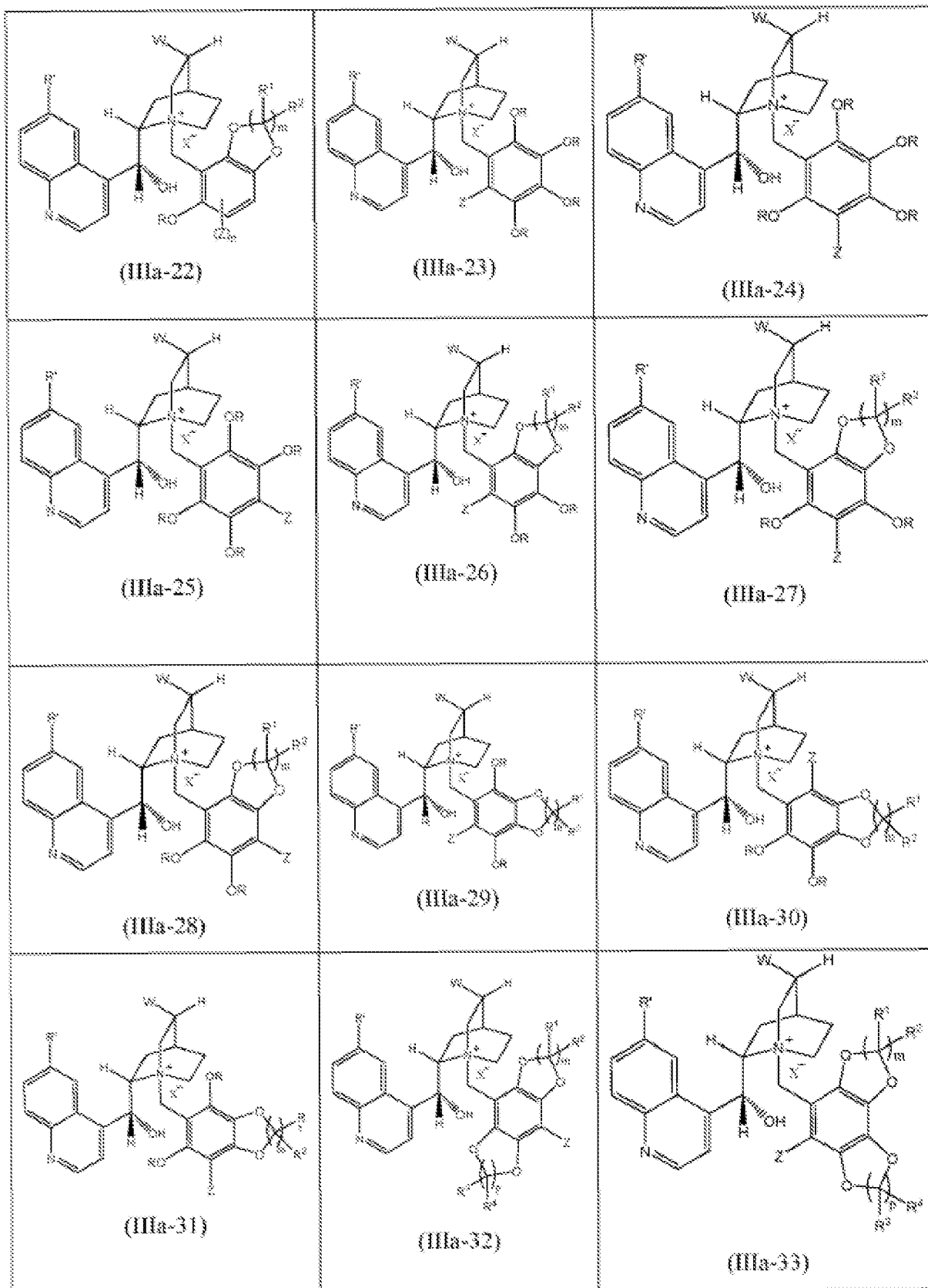
35 [0026] En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es vinilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es etilo. En otra descripción de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), R en el catalizador de fórmula (IIIa) es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es etilo.

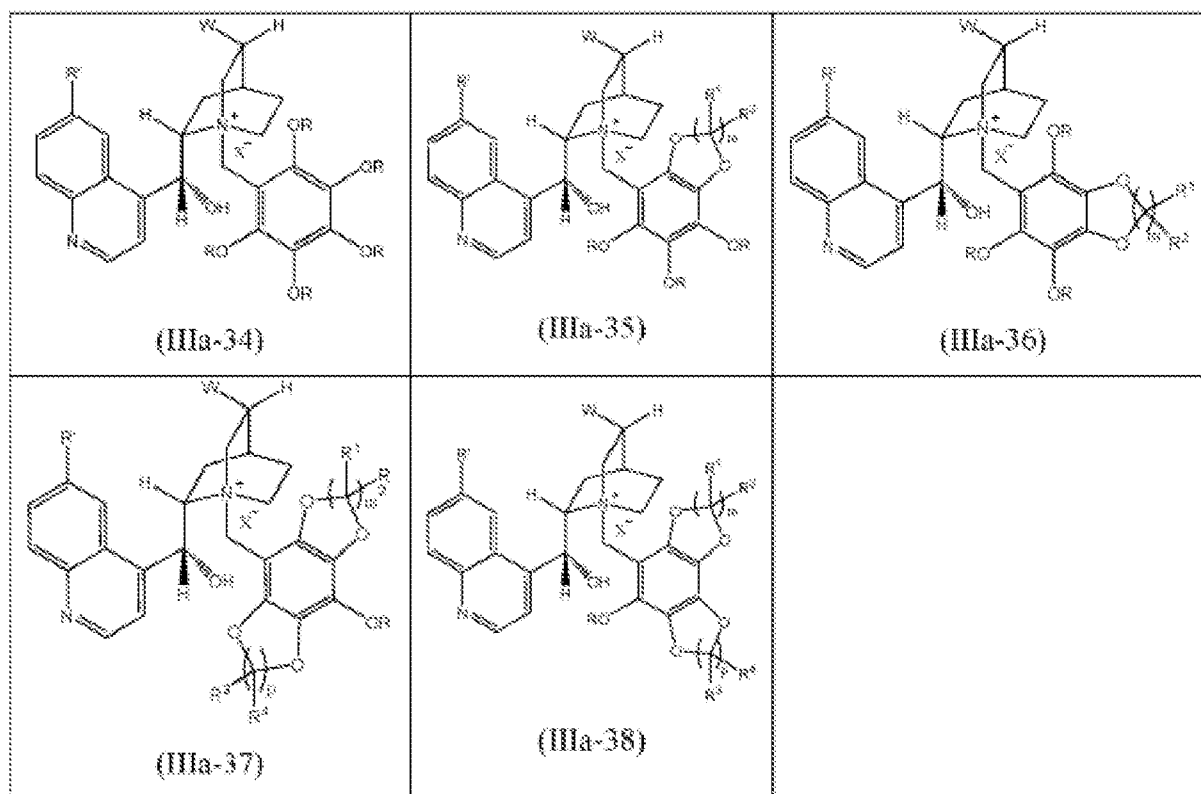
45 [0027] Tal como se describe en este documento (pero no forma parte de la presente invención), el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) puede tener las estructuras de las fórmulas (IIIa-1) a (IIIa-38) en la Tabla 1 a continuación, en la que W es etilo o vinilo, X⁻ es un contraión de halógeno, mesilato, tosilato, triflato, brosilato, nosilato o tresilato; cada R es independientemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo o CH₂Ph; R' es hidrógeno o alcoxi C₁-C₃; Z es halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; n es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 1 o 2; p es 1 o 2; y R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁-C₃.

Tabla 1: Catalizadores de transferencia de fase quirales (III-1) a (IIIa-38)







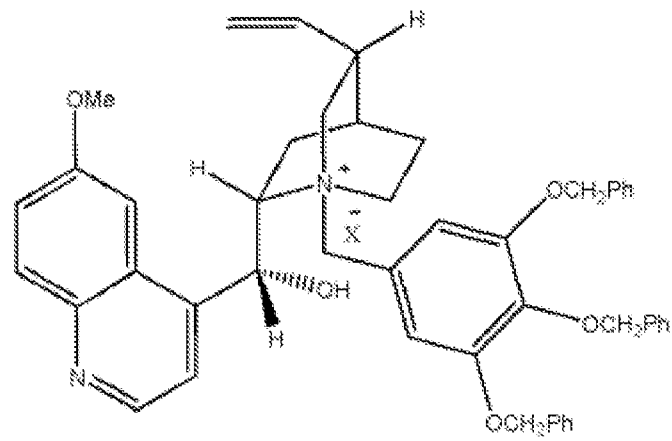


5 [0028] Tal como se describe en este documento (pero no forma parte de la presente invención), los catalizadores de transferencia de fase quirales de fórmula (IIIb-1) a (IIIb-38) en los que los compuestos tienen las estructuras que se muestran en la Tabla 1 anterior, con la excepción de que los compuestos tienen la estereoquímica opuesta que se muestra en el átomo de carbono que contiene el grupo hidroxilo y el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno del núcleo de quinuclidina.

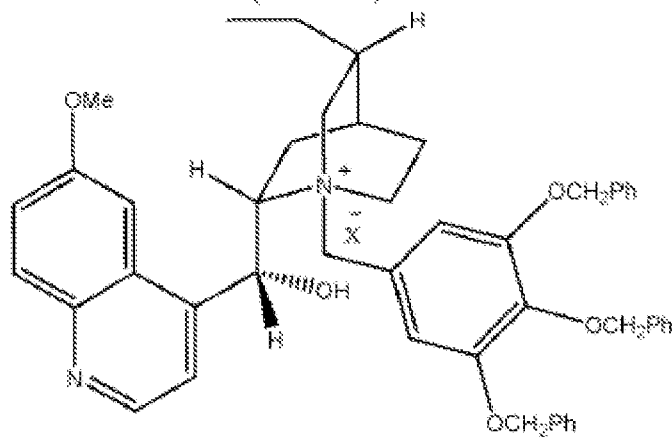
10 [0029] Se describen en este documento (pero no forman parte de la presente invención) catalizadores de transferencia de fase quirales de fórmula (IIIa-39) a (IIIa-76), en los que los catalizadores de transferencia de fase quirales tienen las fórmulas de los compuestos de fórmula (IIIa-1) a (IIIa-38), excepto que los grupos OR se reemplazan por los grupos -NHR donde R tiene el mismo significado.

15 [0030] Se describen en este documento (pero no forman parte de la presente invención) catalizadores de transferencia de fase quirales de fórmula (IIIa-77) a (IIIa-114), en los que los catalizadores de transferencia de fase quirales tienen las fórmulas de compuestos de fórmula (IIIa-1) a (IIIa-38), excepto que los grupos OR se reemplazan por los grupos -NR^aR^b donde R^a y R^b tienen el mismo significado que R en la Tabla 1.

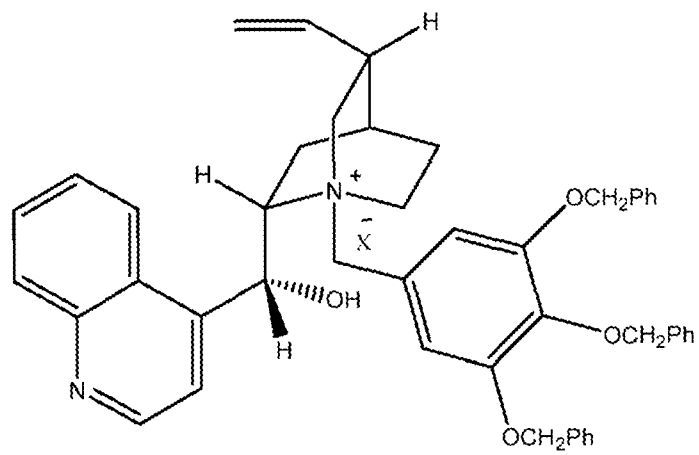
20 [0031] Se describe en este documento (pero no forma parte de la presente invención) un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4), o una mezcla de los mismos, en el que X⁻ es un contraión, o una mezcla de dos o más de los catalizadores:



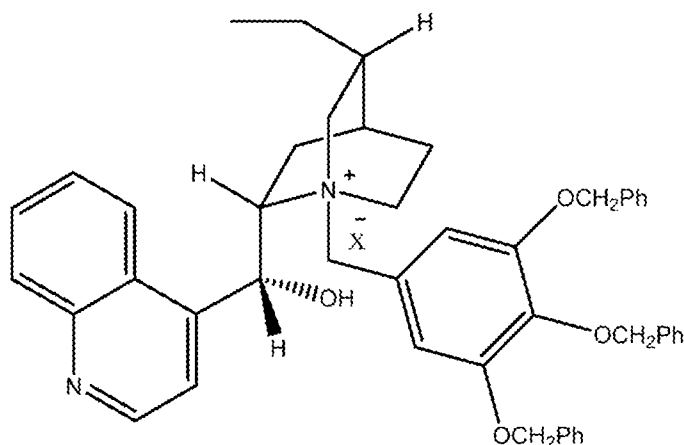
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



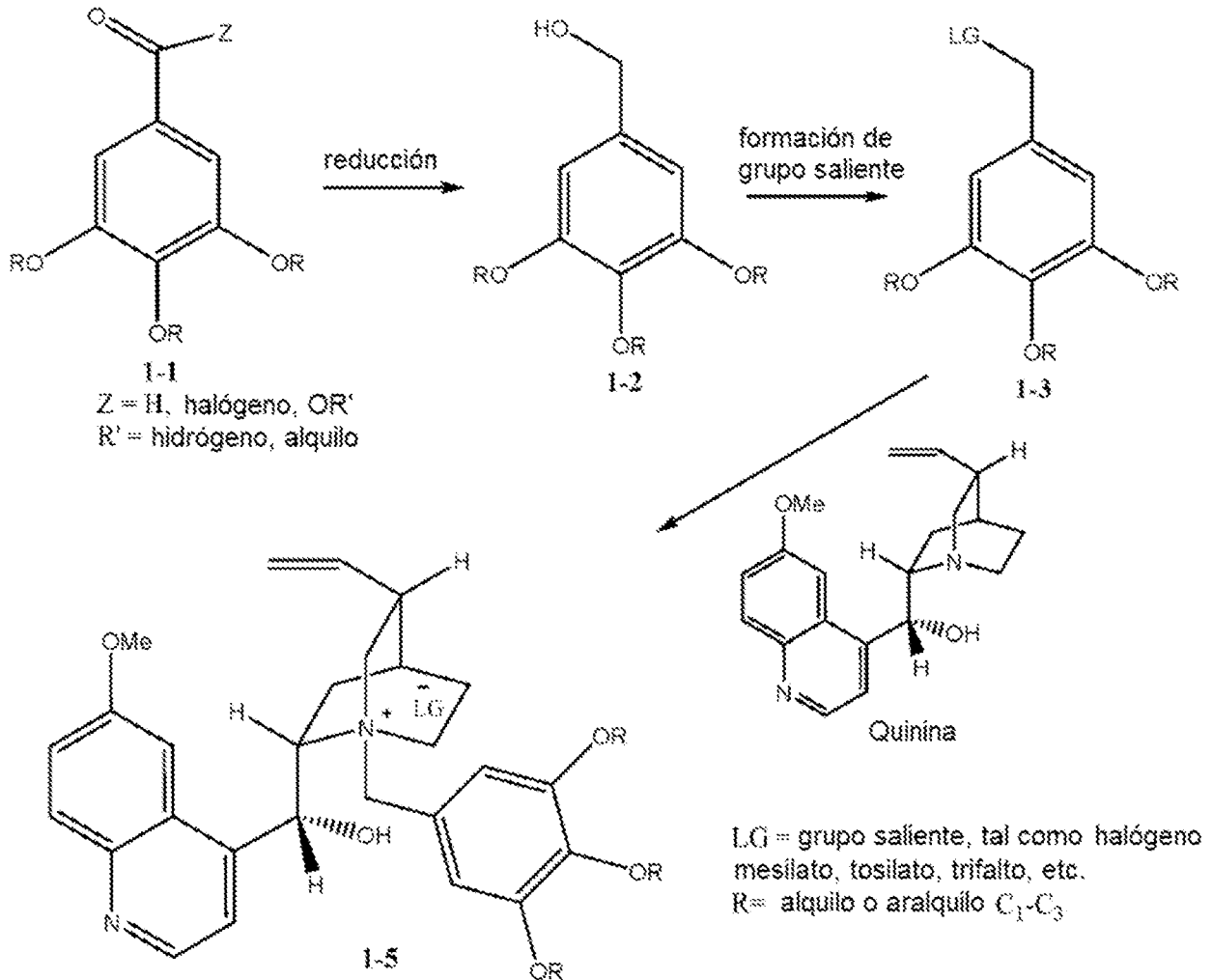
(IIIa-13-4)

[0032] Se describe en este documento (pero no forma parte de la presente invención) un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4) en el que X⁻ es un contraión de halógeno. Tal como se describe en este documento, X⁻ es un contraión de cloruro. Tal como se describe en este documento, X⁻ es un contraión de mesilato, tosilato, triflato, brosilato, nosilato o tresilato. Los catalizadores de transferencia de fase se pueden utilizar para preparar (S)-afoxolaner, tal como se describe en este documento.

Síntesis de catalizadores de transferencia de fase quirales

[0033] Los catalizadores de transferencia de fase quirales se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de arilmetilo o heteroarilmetilo adecuadamente sustituidos que tienen un grupo saliente adecuado en el resto de metilo con quinina o dihidroquinina en un disolvente. Se pueden encontrar ejemplos representativos de la reacción para preparar otros catalizadores de transferencia de fase quirales basados en quinina en, por ejemplo, los documentos US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1. Se encuentran ejemplos adicionales de la preparación y el uso de catalizadores de transferencia de fase quirales basados en quinina en Angew. Chem. Ed. Int. 2007, 46, 4222-4266; Tetrahedron Letters 1998, 8775; y Chem. Commun. 2009, 7090. Por ejemplo, los intermedios de arilo o heteroarilo sustituidos con clorometilo pueden reaccionar con quinina para producir los catalizadores deseados. El esquema 1 a continuación proporciona un ejemplo de la preparación de catalizadores de transferencia de fase quirales basados en quinina que pueden usarse en el proceso descrito en este documento, en el que R es alquilo o aralquilo y LG es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, cloruro, yoduro, etc.), mesilato, tosilato, triflato y similares.

Esquema 1



[0034] Los expertos en la materia entenderán que se pueden preparar otros catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, haciendo reaccionar otros alcaloides de cinchona con el intermedio 1-3. Otros alcaloides de cinchona que se pueden utilizar incluyen cinconidina, cinconina y quinidina. De manera similar, se pueden hacer reaccionar dihidroquinina, dihidrocinchonidina, dihidrocinchonina y dihidroquinidina con el intermedio 1-3 para producir el catalizador de transferencia de fase quiral correspondiente 1-5.

[0035] Además, los expertos en la materia entenderán que la reducción del intermedio 1-1 al alcohol 1-2 se puede lograr con una variedad de agentes reductores adecuados y condiciones de reducción conocidas en la técnica, ya que ésta es una reacción muy general en química orgánica. Por ejemplo, la reducción de 1-1 se puede llevar a cabo mediante una variedad de agentes reductores, tales como borohidruro de sodio (NaBH_4), triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al), hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y similares. Además, la reducción se puede llevar a cabo de forma ventajosa utilizando una combinación de un agente reductor con un ácido de Lewis, tal como $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ y otros (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structures*, 3.ª edición, por Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York, 1985 ("March")).

[0036] Además, se entenderá que la halogenación de alcoholes también es una transformación muy conocida en química orgánica (por ejemplo, cloruro de tionilo (SOCl_2), véase March) y varios reactivos y condiciones son bien conocidos por el experto en la materia. La reacción de la quinina con un grupo aromático sustituido con halometilo se logra calentando los reactivos en un disolvente orgánico inerte, tal como tolueno, a temperaturas elevadas (véase, por ejemplo, los documentos US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1).

[0037] Los expertos en la materia también entenderán que la quinina puede hacerse reaccionar con grupos arilo o heteroarilo sustituidos adecuadamente que contienen otros grupos salientes en el grupo arilmetilo o heteroarilmetilo.

Estos incluyen, por ejemplo, tosيلات, mesilatos, triflatos y similares.

Preparación de compuestos quirales de isoxazolina

5 [0038] Tal como se analiza en el presente documento y solo con fines de referencia, la preparación de (S)-afoxolaner mediante la reacción de compuestos de fórmula (IIA-1) con hidroxilamina y una base en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) se puede llevar a cabo en una mezcla bifásica de agua y un disolvente orgánico inerte adecuado que no sea miscible con agua. Cuando el compuesto de fórmula (IIA-1) forma una fase líquida inmiscible con agua, puede no ser necesario un disolvente orgánico. Cuando la reacción puede funcionar en una sola fase, la reacción se puede llevar a cabo sin agua o con una cantidad menor de agua. Preferiblemente, el proceso se lleva a cabo en una mezcla bifásica de agua y un disolvente orgánico que no sea miscible con agua.

15 [0039] Entre los disolventes orgánicos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, disolventes aromáticos, disolventes alifáticos y disolventes alifáticos halogenados, disolventes de éter y similares. Los disolventes preferidos no serán miscibles con agua y tendrán baja solubilidad en agua. Se utilizará un disolvente aromático en el proceso de la presente invención que incluye, pero sin limitarse a los mismos, tolueno, xilenos, fluorobenceno, clorobenceno, o-diclorobenceno, anisol y mesitileno. Preferiblemente, se pueden utilizar disolventes alifáticos opcionalmente sustituidos con halógeno para la reacción del compuesto de fórmula (IIA-1) con hidroxilamina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa). Los disolventes alifáticos, opcionalmente sustituidos con halógeno, incluyen, pero sin limitarse a los mismos, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclopentano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano y metilciclohexano. Preferentemente, la reacción de un compuesto de fórmula (IIA-1) con hidroxilamina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral se lleva a cabo en un disolvente alifático halogenado, tal como diclorometano, o un disolvente aromático, tal como tolueno.

25 [0040] Se pueden utilizar disolventes de éter en el proceso para preparar los compuestos de isoxazolina enantioméricamente enriquecidos, que incluyen, pero sin limitarse a los mismos, dietil éter, diisopropil éter, di-*n*-butil éter, ciclopentil metil éter, *t*-butil metil éter y *t*-butil etil éter. Se pueden utilizar tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, tetrahidropirano, metiltetrahidrofurano, incluyendo 2-metiltetrahidrofurano, dietoximetano, acetonitrilo o una combinación de los mismos. Se puede utilizar una combinación de los disolventes descritos anteriormente.

30 [0041] La cantidad de disolvente orgánico utilizada en la reacción no es crítica y depende del equipo disponible utilizado para el proceso, siempre que la cantidad de disolvente sea suficiente para proporcionar la reacción deseada a una velocidad razonable. Sin embargo, se entenderá que el uso de volúmenes más pequeños de un disolvente orgánico será beneficioso desde un punto de vista económico y medioambiental. La reacción de un compuesto de fórmula (IIA-1) con un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) puede utilizar un volumen de un disolvente orgánico de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 volúmenes en base a la cantidad de la cantidad inicial del compuesto de fórmula (IIA-1) suponiendo una densidad de 1 g/mL (excluyendo el agua en el medio de reacción). Por ejemplo, si se utilizan 100 g del compuesto de fórmula (IIA-1) en la reacción, 10 volúmenes de disolvente equivaldrían a 1000 mL. La reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 80 volúmenes de disolvente. La reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 volúmenes de disolvente. La reacción puede llevarse a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 volúmenes de disolvente o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 volúmenes de disolvente. La reacción puede llevarse a cabo con aproximadamente 1 a aproximadamente 15 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 volúmenes de disolvente. La reacción del compuesto de fórmula (IIA-1) con hidroxilamina en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) para formar (S)-afoxolaner utilizará aproximadamente 10 volúmenes de disolvente.

45 [0042] La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de entre aproximadamente -78° C y aproximadamente 60° C dependiendo de los disolventes utilizados y otros factores. Más típicamente, la reacción para formar (S)-afoxolaner se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -30° C y aproximadamente 40° C. La reacción se puede llevar a cabo entre aproximadamente -20° C y aproximadamente 25° C. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -15° C a aproximadamente 20° C. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -15° C a aproximadamente 10° C o de aproximadamente -15° C a aproximadamente 5° C. La reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -15° C a aproximadamente -5° C. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -15° C a aproximadamente 0° C o de aproximadamente -10° a aproximadamente 0° C. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente -13° C a aproximadamente 3° C.

60 [0043] Naturalmente, la reacción puede tardar un tiempo más corto o más largo dependiendo de la temperatura y la concentración de la mezcla de reacción. La extensión de la reacción puede ser monitorizada midiendo la cantidad de material de partida restante (por ejemplo, compuesto de fórmula (IIA-1)) utilizando procedimientos cromatográficos, tales como cromatografía en capa fina (ccf) o HPLC, y la reacción puede ser detenida cuando se alcanza una conversión adecuada. La reacción puede llevarse a cabo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 48 horas. La reacción puede envejecer durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 5 horas. Alternativamente, la reacción puede envejecer

durante aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 horas, o de aproximadamente 15 horas hasta aproximadamente 25 horas para obtener la conversión de reacción deseada.

[0044] La hidroxilamina se puede utilizar en exceso con respecto al compuesto de fórmula (IIA-1) incluyendo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 equivalentes molares (como base libre). La cantidad de hidroxilamina puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 equivalentes. Se puede utilizar una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar aproximadamente 5 o aproximadamente 6 equivalentes de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes molares de hidroxilamina. Se pueden utilizar entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3 o entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5 equivalentes molares de hidroxilamina por mol del compuesto de fórmula (IIA-1). Se utilizarán preferiblemente aproximadamente 2,2 equivalentes molares de hidroxilamina (como base libre) por mol del compuesto de fórmula (IIA-1).

[0045] La hidroxilamina se puede utilizar como base libre o se puede utilizar como una sal de ácido, tal como la sal de sulfato de hidroxilamina, la sal de clorhidrato, el fosfato, el oxalato, el nitrato o el acetato. Sin embargo, debido a que la hidroxilamina es peligrosa como base libre, puede ser beneficioso almacenarla y utilizarla como una sal y producir la base libre in situ mediante la adición de una base. No obstante, los equivalentes molares de hidroxilamina en relación con el compuesto de fórmula (IIA-1) se calcularán como una base libre.

[0046] El reactivo de hidroxilamina puede utilizarse como una solución acuosa. La concentración de la solución acuosa de hidroxilamina (ya sea como una base libre o como una sal) no está limitada. Sin embargo, por razones de seguridad pueden desearse concentraciones más bajas, incluyendo aproximadamente 50% (p/p) o menos. El proceso puede utilizar una solución acuosa de hidroxilamina de entre 5 y aproximadamente 50% (p/p). La concentración de hidroxilamina utilizada puede estar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30% (p/p) o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25% (p/p). La concentración de hidroxilamina puede estar entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20% (p/p). La concentración de hidroxilamina (base libre o como una sal) utilizada puede estar alrededor de 18% (p/p) o aproximadamente 20% (p/p).

[0047] Se puede utilizar cualquier base adecuada en la reacción, que incluye, pero sin limitarse a las mismas, hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinotérreos. Se pueden utilizar carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos. La reacción se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal alcalino, que incluye, pero sin limitarse a los mismos, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de cesio. La base puede estar en forma de una solución acuosa.

[0048] Se puede utilizar una base orgánica en la reacción. Las bases orgánicas incluyen, pero in limitarse a las mismas, bases de amina, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiltilamina, 1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (TBD), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), quinuclidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP), pempidina (PMP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (TED), colidina, 2,6-lutidina (2,6-dimetilpiridina), N, N, N', N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (Proton Sponge®), y similares. En el proceso de la presente invención se pueden utilizar bases de fosfaceno.

[0049] La base se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 1 y 100 equivalentes molares en base al compuesto de fórmula (IIA-1). Típicamente, se utiliza un exceso de base en relación con el reactivo de hidroxilamina, especialmente si se utiliza una sal de ácido de hidroxilamina. Se utiliza entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 equivalentes de base en relación con el compuesto de fórmula (IIA-1). Se pueden utilizar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 o entre 1 y aproximadamente 20 equivalentes de base. Más típicamente, se puede utilizar una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes de base. Se pueden utilizar entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 equivalentes de base en la reacción. Se pueden utilizar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de base. Se pueden utilizar aproximadamente 5 equivalentes o 6 equivalentes de base. Se pueden utilizar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 equivalentes de base. Se pueden utilizar aproximadamente 4 o aproximadamente 5 equivalentes de base en el proceso. Se pueden utilizar aproximadamente 4,4 equivalentes de base.

[0050] El catalizador de transferencia de fase quirral de fórmula (IIIa) se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en moles a aproximadamente 20 % en moles por mol del compuesto de fórmula (IIA-1) (por ejemplo, de 0,001 mol a aproximadamente 0,2 mol por mol). El catalizador de transferencia de fase quirral se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles por mol de fórmula (IIA-1). La cantidad de catalizador utilizado puede estar entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 % en moles o entre aproximadamente 0,5 % en moles y aproximadamente 5 % en moles por mol del compuesto de fórmula (IIA-1). La cantidad de catalizador de transferencia de fase quirral puede estar entre aproximadamente 1 % en moles y aproximadamente 5 % en moles por mol del compuesto de fórmula (IIA-1). La cantidad de catalizador de transferencia

de fase quiral puede estar entre aproximadamente 3 % en moles y aproximadamente 7 % en moles. La cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral utilizado puede estar entre aproximadamente 1 % en moles y aproximadamente 3 % en moles o entre aproximadamente 2 % en moles y aproximadamente 4 % en moles por mol del compuesto de fórmula (IIA-1). La cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral utilizado puede ser aproximadamente 1 % en moles, aproximadamente 1,5 % en moles, aproximadamente 3 % en moles, aproximadamente 5 % en moles o aproximadamente 10 % en moles por mol del compuesto de fórmula (IIA-1).

[0051] Una vez que la reacción ha progresado hasta una extensión adecuada, la reacción puede ser tratada en su fase final mediante procedimientos conocidos por personas expertas en la técnica. Por ejemplo, agua y una solución ácida acuosa pueden ser añadidas a la mezcla de reacción y la mezcla resultante puede ser calentada ligeramente con agitación. La adición de una solución ácida diluida neutraliza la base para lograr una mezcla algo neutra (pH objetivo 7-8). Se puede utilizar cualquier ácido adecuado para neutralizar la mezcla de reacción básica incluyendo hidroháluros diluidos (por ejemplo HCl), ácidos carboxílicos/carboxilatos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, etc.), sales de amonio (por ejemplo, cloruro de amonio), fosfatos monobásicos (por ejemplo KH_2PO_4), sales de hidrogenobisulfato (por ejemplo KHSO_4), y similares. La mezcla bifásica puede sedimentarse y la fase orgánica puede separarse y lavarse con una solución ácida diluida (por ejemplo KH_2PO_4 o similar) para neutralizar adicionalmente la mezcla. La mezcla de reacción se puede lavar más con solución acuosa saturada de cloruro sódico y dejar que las dos capas se asienten y se separen. Se puede realizar un lavado final con agua. La capa orgánica se puede recoger como una mezcla de producto en bruto, que se puede purificar más antes del aislamiento.

[0052] El producto puede purificarse a partir de la mezcla en bruto mediante procedimientos conocidos en la técnica. Una solución de la mezcla de reacción puede cristalizarse a partir de un disolvente adecuado para producir el producto purificado. El producto puro puede cristalizarse o recristalizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitarse a los mismos, enfriar una solución del producto en bruto en un disolvente adecuado (o mezcla de disolventes) hasta que el producto comience a cristalizar, añadir un antidisolvente (o mezcla de disolventes) en el que el producto tenga baja solubilidad, y similares. El producto puede cristalizarse añadiendo el disolvente de cristalización deseado a la mezcla de producto en bruto mientras se destila la mezcla, opcionalmente al vacío, para intercambiar el disolvente de reacción por el disolvente de cristalización hasta que se haya eliminado una cantidad suficiente de la mezcla de disolvente/disolvente de reacción y se haya reemplazado por el disolvente de cristalización (o mezcla de disolventes) deseado. A continuación, la mezcla puede concentrarse aún más hasta que se alcance una concentración adecuada. Tal como se conoce en la técnica, es deseable ajustar la concentración del producto en el disolvente/mezcla de disolventes de cristalización, de modo que la concentración sea superior a la concentración de saturación a la temperatura a la que se cristalizará el producto (por ejemplo, después del enfriamiento), pero inferior a la concentración de saturación a temperatura elevada (por ejemplo, en solución). Una vez que está presente la cantidad suficiente de disolvente de cristalización y la concentración del producto es adecuada, se puede añadir una semilla de cristal del producto a la mezcla a una temperatura adecuada para inducir la cristalización cuando se enfría la mezcla. Estos procesos son bien conocidos en la técnica por los expertos.

[0053] Un producto puede cristalizarse o recristalizarse a partir de un disolvente aromático. Se pueden utilizar diversos disolventes aromáticos para cristalizar o recristalizar un producto. Estos disolventes incluyen aquellos disolventes aromáticos conocidos en la técnica por ser aceptables para su uso en la fabricación de agentes activos farmacéuticos, que incluyen, pero sin limitarse a los mismos, tolueno, etilbenceno, clorobenceno, xilenos (mezcla de isómeros o isómeros puros), anisol y similares. De acuerdo con la invención, el producto, es decir, (S)-afoxolaner, se cristaliza o recristaliza a partir de tolueno. Tal como se describe en el presente documento, el producto puede cristalizarse o recristalizarse a partir de una mezcla de disolventes que comprende un disolvente polar en el que el producto es soluble y un disolvente no polar en el que el producto no es muy soluble. La recristalización del producto aislado como solvato con un disolvente aromático (por ejemplo, solvato de tolueno) puede recristalizarse con una combinación de disolvente polar/no polar para purificar aún más el producto y/o eliminar el componente de disolvente aromático del solvato.

[0054] El producto puede cristalizarse o recristalizarse a partir de una mezcla de un disolvente aromático y un disolvente alifático. El producto puede cristalizarse o recristalizarse a partir de una mezcla de un disolvente aromático y un disolvente alcohólico. En una realización de la presente invención, el producto puede cristalizarse o recristalizarse a partir de una mezcla de tolueno/ciclohexano, tolueno/hexanos, tolueno/heptano o tolueno/etanol, y similares. Será evidente para los expertos en la materia que la relación de cada disolvente en las combinaciones de disolventes se ajustará para obtener una combinación de disolventes en la que el producto sea razonablemente soluble a temperaturas más altas, pero no muy soluble cuando se enfría la mezcla. La relación de disolventes se puede ajustar para disminuir la solubilidad del producto en el momento adecuado. Por ejemplo, se puede añadir una cantidad adicional del disolvente más pobre en una mezcla una vez que el sólido se ha disuelto para acercar la solución al punto de saturación. Por supuesto, será evidente para el experto en la materia que el producto puede recristalizarse una o más veces a partir de una mezcla de disolventes/disolvente adecuados para mejorar la pureza del producto, si es necesario.

[0055] En una realización de la presente invención, el enantiómero (S) de afoxolaner preparado mediante el proceso de la presente invención se cristaliza a partir de tolueno para producir cristales de pureza muy alta. Se descubrió sorprendentemente que el enantiómero (S) de afoxolaner forma un solvato cristalino con tolueno (véase el ejemplo

12) mientras que el afoxolaner racémico no lo hace. Debido a esta característica, la cristalización del enantiómero (S) deseado a partir de tolueno dio como resultado una mejora significativa de la pureza enantiomérica del producto en comparación con la relación de enantiómeros en la mezcla de reacción completada. Tal como se describe en el presente documento, también se ha logrado la cristalización selectiva de (S)-afoxolaner con otros disolventes aromáticos (por ejemplo, anisol, clorobenceno, etc.). Esto es sorprendente porque habitualmente un enantiómero no se enriquecerá con respecto al otro enantiómero a menos que la cristalización se lleve a cabo utilizando un sistema quiral en el que exista una preferencia por un enantiómero sobre el otro. Se conocen cristalizaciones de este tipo utilizando, por ejemplo, bases quirales cuando el producto quiral es un ácido. Sin embargo, es muy sorprendente que la cristalización de un enantiómero a partir de un disolvente no quiral, tal como el tolueno, dé como resultado no solo la purificación del producto (por ejemplo, la eliminación de impurezas de reacción no quirales y material de partida), sino que también dé como resultado el enriquecimiento del enantiómero deseado.

[0056] La cristalización de compuestos de isoxazolina enantioméricamente puros a partir de un disolvente adecuado que incluye, pero sin limitarse a los mismos, los descritos anteriormente, se puede lograr mediante un cambio de disolvente del disolvente de reacción al disolvente utilizado para la cristalización en un volumen adecuado por destilación, opcionalmente al vacío, tal como conocen los expertos en la materia. La mezcla de reacción en su tratamiento final se puede concentrar hasta un volumen, tal como entre aproximadamente 0,5 y 30 volúmenes en base al compuesto de fórmula (IIA-1). Más habitualmente, la mezcla de reacción en su tratamiento final se puede concentrar hasta un volumen de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 o entre aproximadamente 2 y 10 volúmenes. La mezcla de reacción se puede concentrar a entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 volúmenes, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 volúmenes o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 volúmenes.

[0057] Una vez que se ha eliminado una cantidad adecuada del disolvente de reacción, se añade una cantidad adecuada del disolvente de cristalización y el volumen de la mezcla se ajusta por destilación (opcionalmente al vacío) a un volumen apropiado (opcionalmente con adición adicional de disolvente de cristalización), de modo que el producto se cristalice fuera de la solución al enfriarse. En principio, el volumen a partir del cual se forma el producto no es crítico; sin embargo, tener demasiado disolvente en la cristalización puede dar como resultado mayores pérdidas de producto en las aguas madres. Por otro lado, cristalizar el producto a partir de una mezcla que está demasiado concentrada puede dar como resultado un producto de peor calidad. El volumen de la mezcla de precrystalización depende de la solubilidad del producto en el disolvente de cristalización. En una realización, el volumen de precrystalización puede estar entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 30 volúmenes. En algunas realizaciones, el volumen de la mezcla de precrystalización puede estar entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 20 volúmenes o entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 10 volúmenes. Más típicamente, el volumen de la mezcla de precrystalización puede ser de aproximadamente 2 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes, de aproximadamente 3 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes o de aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 7 volúmenes. En una realización, el volumen de precrystalización puede ser de aproximadamente 5-6 volúmenes antes de enfriar la mezcla.

[0058] Cuando la mezcla de precrystalización se enfría lentamente, el producto deseado cristalizará fuera de la solución y se puede aislar por filtración. Dado que siempre hay cierta cantidad del enantiómero no deseado, es posible con ciertos compuestos de isoxazolina que el enantiómero no deseado o el compuesto racémico pueda cristalizar fuera de la solución más rápido que el enantiómero deseado. Por ejemplo, se encontró que en una realización de la presente invención para la síntesis de (S)-afoxolaner, el afoxolaner racémico cristalizó fuera de la solución (sin solvatar) a partir de tolueno más rápido que el (S)-enantiómero puro. Los cristales del afoxolaner racémico tienen un punto de fusión más alto que los cristales del solvato del (S)-enantiómero. Por lo tanto, los cristales del compuesto racémico se pueden extraer ajustando la temperatura de la mezcla a una temperatura en la que el compuesto racémico cristalice fuera de la solución y a continuación separando por filtración el sólido para proporcionar el enantiómero deseado en solución. Se puede agregar la semilla del enantiómero no deseado o compuesto racémico para inducir la cristalización de estos compuestos. Una vez que se extrae la mayor parte del compuesto racémico, el volumen del filtrado se puede ajustar adicionalmente (por ejemplo, mediante destilación o adición de más disolvente de cristalización) y la solución se puede enfriar para inducir la cristalización del compuesto deseado.

[0059] En una realización, la cristalización del compuesto racémico puede llevarse a cabo sembrando cristales del compuesto racémico a una temperatura baja para inducir la cristalización del compuesto, envejeciendo la mezcla durante un tiempo adecuado, calentando para disolver la mayor parte del enantiómero deseado, envejeciendo a una temperatura más alta y filtrando la mezcla para extraer el sólido. En una realización, la siembra y la cristalización del compuesto racémico se llevan a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, la etapa de siembra se lleva a cabo entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C, entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 15 °C o entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 15 °C. En otra realización, la siembra y la cristalización se llevan a cabo sembrando el compuesto racémico a una temperatura de aproximadamente 7 °C a aproximadamente 13 °C y envejeciendo durante un tiempo adecuado para asegurar que la mayor parte del compuesto racémico haya cristalizado.

[0060] A continuación, la mezcla se calienta hasta una temperatura más alta para disolver el enantiómero deseado mientras se mantienen los cristales del compuesto racémico. En una realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C. Más típicamente, la mezcla se calienta hasta de

aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C y se envejece durante un tiempo adecuado para disolver el enantiómero deseado mientras se mantiene el compuesto racémico en forma sólida. Incluso más típicamente, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 70 °C, entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C o entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 65 °C. En
5 aún otra realización, la mezcla se calienta hasta de aproximadamente 57 °C a aproximadamente 63 °C y se envejece durante un período de tiempo adecuado. A continuación, la mezcla se filtra para extraer el sólido que comprende el compuesto racémico no deseado.

[0061] El filtrado resultante se cristaliza ajustando nuevamente el volumen al volumen deseado mediante destilación
10 y/o adición de más solvente de cristalización y a continuación enfriando lentamente hasta una temperatura adecuada para inducir la cristalización del enantiómero deseado. En una realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de aproximadamente -10° C a aproximadamente 30° C. En otras realizaciones, la etapa de siembra se lleva a cabo entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 20° C, entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 15° C o
15 aproximadamente 5° C y aproximadamente 15° C. En otra realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 7° C a aproximadamente 13° C. Una vez que se alcanza la temperatura deseada, la mezcla se puede sembrar con cristales del enantiómero deseado y envejecer durante un tiempo adecuado. El producto se aísla por filtración o centrifugación y la torta se lava con el disolvente de cristalización. A continuación, el sólido resultante se seca, opcionalmente al vacío.

[0062] En algunas realizaciones, el producto, (S)-afoxolaner, puede recrystalizarse utilizando el mismo disolvente de
20 cristalización o un disolvente alternativo para purificar aún más el material. Se puede utilizar un proceso similar al descrito anteriormente con la excepción de que probablemente no será necesaria la precristalización del enantiómero o compuesto racémico no deseado.

[0063] En una realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 40° C y
25 aproximadamente 70° C para disolver el sólido. Más típicamente, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 70° C o entre aproximadamente 55° C y aproximadamente 65° C. En una realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 57° C y aproximadamente
30 63° C para disolver el sólido.

[0064] Una vez que el sólido se disuelve, se puede añadir más disolvente para llevar la mezcla a un punto de saturación
o justo por encima del mismo. Habitualmente, el disolvente que se añade es uno en el que el producto es menos
soluble. La mezcla resultante se puede enfriar ligeramente para llevarla al punto de saturación y, a continuación,
opcionalmente, sembrar con cristales del enantiómero deseado. A continuación, la mezcla se enfría lentamente hasta
35 una temperatura adecuada y, a continuación, se deja envejecer. El producto se aísla por filtración o centrifugación y, opcionalmente, se seca al vacío.

[0065] La temperatura a la que se siembra la mezcla de cristalización (si se hace) depende del compuesto de
isoxazolina y de los disolventes utilizados para la cristalización. En una realización, la siembra de la mezcla de
40 precristalización se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 80 °C o entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 70 °C. En una realización, la siembra de la mezcla de precristalización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 65 °C. En otras realizaciones, la mezcla de precristalización se siembra a una temperatura de entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 65 °C o entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C. En una realización, la mezcla se siembra con cristales
45 del producto deseado a una temperatura de aproximadamente 52 °C a aproximadamente 58 °C y se agita durante un tiempo adecuado. En una realización, la mezcla sembrada se calienta durante al menos 30 minutos o al menos una hora.

[0066] Después de sembrar con cristales semilla del producto deseado, en algunas realizaciones, la mezcla puede
50 enfriarse hasta una temperatura intermedia (por ejemplo, entre la temperatura de cristalización final y la temperatura de siembra) y envejecerse. La mezcla también puede recalentarse hasta una temperatura cercana o ligeramente superior a la temperatura a la que se sembró la mezcla y a continuación volver a enfriarse lentamente. Este proceso se lleva a cabo para permitir que los cristales formados crezcan antes del enfriamiento y la cristalización finales.

[0067] A continuación, la mezcla sembrada se enfría finalmente lentamente hasta una temperatura más baja para
55 completar el proceso de cristalización. En una realización, la mezcla sembrada se enfría hasta una temperatura por debajo de aproximadamente 30° C para cristalizar el producto deseado. En una realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente -10° C a aproximadamente 30° C. En otras realizaciones, la etapa de siembra se lleva a cabo entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 20° C, entre aproximadamente 0° C y
60 aproximadamente 15° C o entre aproximadamente 5° C y aproximadamente 15° C. En otra realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 7° C a aproximadamente 13° C. En otra realización, la mezcla sembrada se enfría por debajo de aproximadamente 20° C o por debajo de aproximadamente 15° C y se envejece para completar la cristalización del producto. La mezcla se envejece y a continuación el sólido se aísla por filtración o centrifugación. El producto se seca, opcionalmente al vacío, para proporcionar el producto deseado.

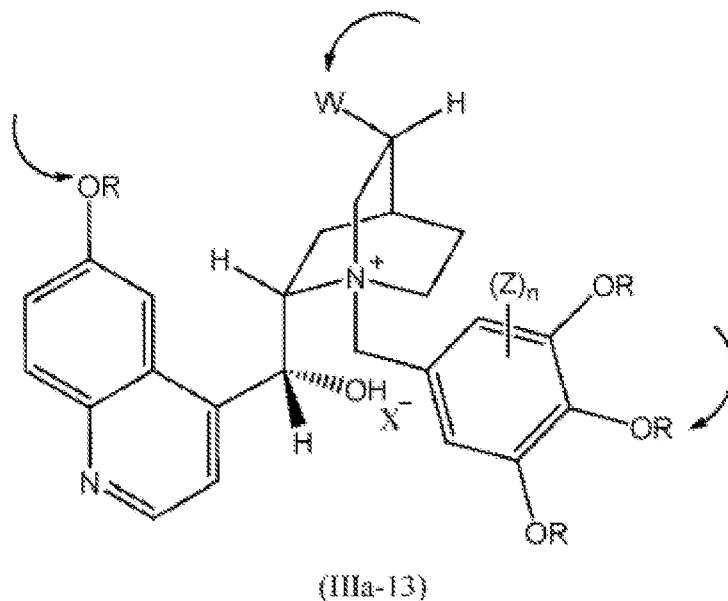
[0068] Los expertos en la materia entenderán que la velocidad de enfriamiento es muy importante en el proceso de
65

crystalización. Si la velocidad de enfriamiento es demasiado rápida, la solubilidad del compuesto en el disolvente disminuirá demasiado rápidamente y los cristales no podrán crecer para producir el producto en la forma y calidad de cristal deseadas. En algunas realizaciones, la mezcla de crystalización se enfría a una velocidad de entre aproximadamente 20 °C/hora y 1 °C/hora para garantizar que los cristales del producto deseado puedan crecer a una velocidad adecuada para garantizar la pureza del producto. Más típicamente, la mezcla de crystalización se enfría a una velocidad de entre aproximadamente 15 °C/hora y 1 °C/hora o entre aproximadamente 10 °C/hora y 5 °C/hora. En una realización, la mezcla de crystalización se enfría a una velocidad de aproximadamente 8 °C/hora y 3 °C/hora hasta la temperatura objetivo.

[0069] El producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 80° C, opcionalmente al vacío. En otras realizaciones, el producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 70° C, opcionalmente al vacío. En aún otras realizaciones, el producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 60° C, opcionalmente al vacío. En una realización, el producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente 45° C y aproximadamente 55° C, opcionalmente al vacío.

[0070] Tal como se describe en el presente documento, una mezcla de producto en bruto puede purificarse mediante cromatografía para producir el producto. Los procedimientos de purificación que utilizan fases estacionarias quirales son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el enantiómero deseado del compuesto de fórmula (I) puede aislarse utilizando HPLC preparatoria con una fase estacionaria quiral, tal como una columna Chiralpak® AD. Otras columnas quirales y procedimientos cromatográficos son bien conocidos en la técnica.

[0071] Tal como se describe en el presente documento, el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) puede unirse a un soporte de polímero de modo que el catalizador pueda recuperarse fácilmente de la mezcla de reacción y reutilizarse. El catalizador de fórmula (IIIa) puede unirse a un polímero adecuado en varios sitios, incluido en el grupo arilo o heteroarilo R, en el grupo W o en el grupo quinolina, tal como se muestra a continuación para la fórmula (IIIa-13):



[0072] El catalizador puede unirse a un soporte polimérico adecuado en el grupo fenilo sustituido, por ejemplo, haciendo reaccionar un grupo hidroxilo en el material de partida del catalizador con un electrófilo en el catalizador. Otros procedimientos para unir el catalizador incluyen, por ejemplo, hacer reaccionar un catalizador basado en quinina donde W es un grupo vinilo utilizando una reacción de metátesis de olefina u otros procedimientos que pueden reaccionar con el grupo vinilo.

[0073] El catalizador puede anclarse a un polímero adecuado en el grupo quinolina mediante la protección del grupo hidroxilo libre, la desmetilación y la alquilación al polímero.

[0074] En esta divulgación y en las reivindicaciones, términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE. UU. y pueden significar "incluye", "que incluye" y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" igualmente tiene el significado que se le atribuye en la ley de patentes de EE. UU. y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se cita, siempre que las características básicas o novedosas de lo que se cita no se modifiquen por la presencia de más de lo que se cita, pero excluye las realizaciones de la técnica anterior.

[0075] También se observa que en esta divulgación y en las reivindicaciones y/o párrafos, los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas).

5 **Definiciones**

[0076] Los términos utilizados en el presente documento tendrán su significado habitual en la técnica, a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables son, al igual que el término halógeno, términos colectivos para las listas individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n - C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

[0077] El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces y también incluye todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero sin limitación a los mismos, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluidas las etapas embrionarias y fetales. En algunas realizaciones, el animal será un animal no humano.

[0078] El término "disolvente alifático", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a disolventes compuestos de hidrocarburos lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios. Los disolventes alifáticos comunes incluyen, pero sin limitarse a los mismos, pentano, hexano, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano y similares, y una mezcla de los mismos. Tal como se utiliza en el presente documento, "disolvente alifático" no incluye disolventes aromáticos, tales como tolueno.

[0079] El término "disolvente aromático" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a disolventes compuestos de moléculas de hidrocarburo que tienen carácter aromático, opcionalmente sustituidos por halógeno. Entre los disolventes aromáticos comunes se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, benceno, tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno o una mezcla de los mismos (xilenos), fluorobenceno, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, anisol y mesitileno, y una mezcla de los mismos.

[0080] El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios saturados, incluidos aquellos que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupos alquilo $C_1 - C_{12}$, $C_1 - C_{10}$, $C_1 - C_8$, $C_1 - C_6$ o $C_1 - C_4$. Entre los ejemplos de alquilo $C_1 - C_{10}$ se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo $C_1 - C_4$ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0081] Los grupos alquilo cíclicos o "cicloalquilo", que están comprendidos por alquilo incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados simples o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos $C_4 - C_7$ o $C_3 - C_4$. Entre los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo se incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0082] Los grupos alquilo descritos en este documento pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la presente invención, ya sean desprotegidos o protegidos según sea necesario, tal como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999.

[0083] Se entenderá que los términos que incluyen el término "alquilo", tales como "alquilocicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilamino" o "dialquilamino" comprenden un grupo alquilo como se definió anteriormente unido al otro grupo funcional, donde el grupo está unido al compuesto a través del último grupo enumerado, tal como lo entienden los expertos en la materia.

[0084] El término "alqueno" se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno pueden incluir grupos alqueno $C_2 - C_{20}$. En otras realizaciones, alqueno incluye grupos alqueno $C_2 - C_{12}$, $C_2 - C_{10}$, $C_2 - C_8$, $C_2 - C_6$ o $C_2 - C_4$. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es uno o dos. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y número de átomos de carbono dependiendo de la ubicación del resto alqueno en la molécula. Los grupos "alqueno $C_2 - C_{10}$ " pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, etenilo,

- 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenido, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.
- 5 [0085] "Alquinilo" se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es de 1 a 3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es de uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C₂ - C₂₀. En otras realizaciones, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C₂ - C₁₂, C₂ - C₁₀, C₂ - C₈, C₂ - C₆ o C₂ - C₄. También se contemplan otros rangos de triples enlaces carbono-carbono y número de átomos de carbono dependiendo de la ubicación del resto de alqueno en la molécula. Por ejemplo, el término "alquinilo C₂-C₁₀", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.
- 15 [0086] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, el grupo haloalquilo C₁-C₄ incluye, pero sin limitarse a los mismos, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.
- 20 [0087] El término "haloalqueno" se refiere a un grupo alqueno, tal como se define en este documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 25 [0088] El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, tal como se define en este documento, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 30 [0089] "Alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en el que alquilo es tal como se definió anteriormente. De manera similar, los términos "alquenoiloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalquenoiloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalquenoiloxi", "halocicloalcoxi" y "halocicloalquenoiloxi" se refieren a los grupos alquenoil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenoil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenoil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenoil-O-, respectivamente, en el que alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, halocicloalquilo y halocicloalqueno son como se definieron anteriormente. Entre los ejemplos de alcoxi C₁ - C₆ se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.
- 35 [0090] El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquiltio", "cicloalquiltio" y similares se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S-, donde haloalquilo y cicloalquilo son como se definieron anteriormente.
- 40 [0091] El término "alquilsulfino" se refiere a alquil-S(O)-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfino" se refiere a haloalquil-S(O)- donde haloalquilo es como se definió anteriormente.
- 45 [0092] El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)₂-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfonilo" se refiere a haloalquil-S(O)₂-, donde haloalquilo es como se definió anteriormente.
- 50 [0090] El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquiltio", "cicloalquiltio" y similares se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S-, donde haloalquilo y cicloalquilo son como se definieron anteriormente.
- 55 [0091] El término "alquilsulfino" se refiere a alquil-S(O)-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfino" se refiere a haloalquil-S(O)- donde haloalquilo es como se definió anteriormente.
- 60 [0092] El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)₂-, en el que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilsulfonilo" se refiere a haloalquil-S(O)₂-, donde haloalquilo es como se definió anteriormente.
- 65

[0093] El término alquilamino y dialquilamino se refieren a alquil-NH- y (alquil)₂N-, en los que alquilo es como se definió anteriormente. De manera similar, el término "haloalquilamino" se refiere a haloalquil-NH-, en el que haloalquilo es como se definió anteriormente.

5 [0094] Los términos "alquilcarbonilo", "alcoxicarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)-, donde alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se definieron anteriormente. De manera similar, los términos "haloalquilcarbonilo", "haloalcoxicarbonilo", "haloalquilaminocarbonilo" y "dihaloalquilaminocarbonilo" se refieren a los grupos haloalquil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)-, donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se definieron anteriormente.

10 [0095] "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos ariilo incluyen grupos ariilo C₆-C₁₀. Entre los grupos ariilo se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos ariilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, halocicloalquilo, halocicloalqueno, alcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, haloalcoxi, haloalquenoiloxi, haloalquinoiloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, halocicloalcoxi, halocicloalquenoiloxi, alquilitio, haloalquilitio, cicloalquilitio, halocicloalquilitio, alquilsulfino, alquenoilsulfino, alquinoilsulfino, haloalquilsulfino, haloalquenoilsulfino, haloalquinoilsulfino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalquenoilsulfonilo, haloalquinoilsulfonilo, alquilamino, alquenoilamino, alquinoilamino, di(alquil)amino, di(alquenoil)-amino, di(alquinoil)amino o trialquilsililo.

15 [0096] El término "aralquilo" se refiere a un grupo ariilo que está unido al compuesto original a través de un puente de alquileo dirradical, (-CH₂-)_n, donde n es 1-12 y donde "ariilo" es como se definió anteriormente.

20 [0097] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente entre 1 y 4 heteroátomos, o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,2,3-benzotriazinilo, 1,2,4-benzotriazinilo, furanilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilbenzofuranilo y benzotienilo. Los anillos heteroarilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos por uno o más grupos como se describió anteriormente para el ariilo.

25 [0098] "Heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros o monocíclicos de 4 a 7 miembros; bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferiblemente de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos y puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más restos como se describió anteriormente para los grupos ariilo.

30 [0099] Entre los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y similares.

35 [0100] Entre los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

40 [0101] Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

45 [0102] Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, tal como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustitución desde una única sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂),

triclorometilo (-CCl₃)).

[0103] El término "amorfo" aplicado al afoxolaner en el presente documento se refiere a un estado sólido en el que las moléculas de afoxolaner están presentes en una disposición desordenada y no forman una red cristalina o celda unitaria distinguible. Cuando se somete a difracción de polvo de rayos X, el afoxolaner amorfo no produce ningún pico cristalino característico.

[0104] El término "pureza química" se refiere al nivel general de un producto deseado. Si un compuesto está presente en formas enantioméricas, la "pureza química", tal como se utiliza en el presente documento, incluiría ambas formas enantioméricas en el cálculo del nivel general del producto deseado. Si un compuesto está presente en formas de solvato, la "pureza química", tal como se utiliza en el presente documento, incluiría el solvato en el cálculo del nivel general del producto deseado. Las impurezas pueden estar en forma de, por ejemplo, la presencia de reactivos de proceso no deseados, intermedios de proceso, productos de degradación o productos de oxidación. En realizaciones particulares, la pureza química es alta, es decir, mayor que el 90 % de pureza química, especialmente por encima del 92,5 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % e incluye el 100 %. La pureza se puede medir mediante una variedad de técnicas, incluido el análisis por HPLC.

[0105] Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer a su imagen especular y, por lo tanto, es ópticamente activa, en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto que es imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0106] El término "exceso enantiomérico" o "e.e.", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una diferencia entre la cantidad de un enantiómero y la cantidad del otro enantiómero que está presente en la mezcla de productos. El valor de exceso enantiomérico en cada ejemplo dado a continuación da una indicación de la cantidad relativa de cada enantiómero. El valor se define como la diferencia entre los porcentajes relativos para los dos enantiómeros. Así, por ejemplo, cuando el porcentaje del enantiómero (S) del compuesto de la invención es del 97,5 % y el porcentaje para el enantiómero (R) es del 2,5 %, el exceso enantiomérico para el enantiómero (S) es del 95 %.

[0107] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pureza quiral" o "pureza enantiomérica" se refiere al porcentaje del área de HPLC del enantiómero en cuestión del compuesto en relación con el área de HPLC de la combinación de ambos enantiómeros en la mezcla medida mediante HPLC quiral, excluyendo otros compuestos o impurezas. Por ejemplo, la pureza quiral del enantiómero (S) de afoxolaner se calcula mediante la ecuación $S / (S + R) \times 100\%$, donde S y R representan las áreas de pico de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner, respectivamente, medidas mediante HPLC quiral.

[0108] El término "aislado", tal como se utiliza en este documento, en referencia a las formas de estado sólido de afoxolaner de la presente divulgación corresponde a una forma de estado sólido de afoxolaner que está físicamente separada de la mezcla de reacción en la que se forma.

[0109] El término "polimorfo no solvatado" o "forma cristalina no solvatada" se refiere a una forma cristalina que no tiene una molécula de disolvente unida a la red cristalina. Sin embargo, los cristales pueden contener una cantidad traza de solvato no unido a la red cristalina.

[0110] El término "polimorfo", tal como se utiliza en este documento, se refiere a las diferentes estructuras cristalinas (de formas solvatadas o no solvatadas) en las que un compuesto puede cristalizar.

[0111] El término "racémico" o "racemato", y otros términos similares se refieren a proporciones generalmente equimolares de dos enantiómeros de un compuesto. Por ejemplo, el afoxolaner es un racemato que contiene cantidades equimolares de los enantiómeros (S) y (R) del compuesto.

[0112] El término "semilla", tal como se utiliza en el presente documento, se puede utilizar como un sustantivo para describir uno o más cristales de un compuesto cristalino (por ejemplo, afoxolaner racémico) utilizados para inducir la cristalización del compuesto. Por ejemplo, si se desea producir afoxolaner cristalino (racémico), los cristales semilla que se utilizarán para mejorar el proceso de cristalización pueden ser cristales de afoxolaner racémico. El término "semillar" o "sembrar" también se puede utilizar como un verbo para describir el acto de introducir dichos uno o más cristales de un compuesto en un entorno (incluyendo, pero sin limitarse a los mismos, por ejemplo, una solución, una mezcla, una suspensión o una dispersión) dando como resultado de ese modo la formación de más de los mismos cristales del compuesto (por ejemplo, formación del compuesto de afoxolaner racémico).

[0113] El término "hidrato", "polimorfo de hidrato" o "forma cristalina de hidrato" se refiere a una forma cristalina de un compuesto que tiene una o más moléculas de agua unidas en la red cristalina.

[0114] El término "solvato", "polimorfo de solvato" o "forma cristalina de solvato" se refiere a una forma cristalina de un compuesto que tiene una o más moléculas de un disolvente unidas en la red cristalina.

Estereoisómeros y formas polimórficas

- 5 [0115] El compuesto dentro de las composiciones de la presente invención también puede estar presente en diferentes formas sólidas, tales como diferentes formas cristalinas. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas del compuesto de la invención. En una realización, la presente invención cubre un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner. Tal como se analizó anteriormente, la cristalización del (S)-enantiómero de afoxolaner a partir de una mezcla de los (S)-enantiómeros y (R)-enantiómeros de afoxolaner enriquecidos en el (S)-enantiómero obtenido a partir de la reacción del compuesto (IIA-1) con hidroxilamina en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1) da como resultado una sorprendente purificación del producto y un enriquecimiento del (S)-enantiómero deseado. El uso de un solvato de tolueno cristalino en lugar de formas no solvatadas en una composición puede eliminar una etapa de procesamiento, a saber, la desolvatación, para aquellos procesos que de otro modo se llevarían a cabo mediante la desolvatación de una forma cristalina solvatada. E. Shefter y T. Higuchi han medido las velocidades relativas de disolución de varias formas cristalinas solvatadas y no solvatadas de importantes productos farmacéuticos. J. Pharm. Sci. 52 (8), (1963), 781-91.
- 10 [0116] Un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar el solvato de tolueno cristalino descrito en este documento, comprendiendo dicho proceso cristalizar (S)-afoxolaner a partir de tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente.
- 15 [0117] En una realización preferida, el proceso comprende cristalizar (S)-afoxolaner a partir de una mezcla de tolueno y ciclohexano.
- 20 [0118] En una realización preferida, la mezcla de tolueno y ciclohexano comprende una relación de 50:50 a 99:1 (v/v) de tolueno a ciclohexano.
- 25 [0119] En una realización preferida, el proceso comprende:
a) proporcionar una solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente;
b) obtener el solvato cristalino de (S)-afoxolaner a partir de la solución de la etapa a); y
c) aislar el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.
- 30 [0120] En una realización preferida, la solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente, se obtiene combinando (S)-afoxolaner sólido y tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente, y calentando la combinación.
- 35 [0121] En una realización preferida, la combinación se calienta hasta una temperatura de entre 50° C y 80° C.
- [0122] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se obtiene enfriando la solución de la etapa a).
- 40 [0123] En una realización preferida, la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura de menos de 20° C.
- [0124] En una realización preferida, la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura de menos de 15° C.
- [0125] En una realización preferida, la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura de 10° C.
- 45 [0126] Se ha descubierto que el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner contiene dos moléculas del compuesto y dos moléculas de tolueno tal como se muestra en la Figura 9 y se describe en el Ejemplo 12. El solvato de tolueno de (S)-afoxolaner se puede preparar por cristalización de (S)-afoxolaner a partir de tolueno puro o de una mezcla de disolventes que contiene tolueno (por ejemplo, ciclohexano/tolueno) mediante procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen los procesos descritos en los Ejemplos 7, 8 y 12. La cristalización también se puede llevar a cabo disolviendo (S)-afoxolaner o una muestra de afoxolaner enriquecida en el enantiómero (S) en tolueno o una mezcla de disolventes que contiene tolueno a una concentración que es una suspensión a una temperatura a la que se cristalizará el compuesto (por ejemplo, temperatura ambiente o inferior) y una solución a temperatura elevada y a continuación enfriando lentamente hasta la temperatura objetivo para inducir la cristalización del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner deseado.
- 50 [0127] En una realización, el (S)-afoxolaner se disuelve en tolueno (opcionalmente en presencia de un segundo disolvente) a una temperatura elevada y a continuación se enfría para inducir la cristalización. En otra realización, el (S)-afoxolaner se disuelve en tolueno o una mezcla de disolventes que comprende tolueno, calentando la combinación hasta una temperatura de aproximadamente 30° C hasta el punto de ebullición del disolvente. En otra realización, el (S)-afoxolaner se disuelve en tolueno o una mezcla de disolventes que comprende tolueno, calentando la combinación hasta una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 100° C. Más típicamente, el (S)-afoxolaner se disuelve en tolueno o una mezcla de disolventes que comprende tolueno, calentando la combinación hasta una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 80° C, entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 80° C, entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 70° C o entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 70° C. En otra realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 55° C y aproximadamente 65° C o entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 60° C. En otra realización, la
- 55
60
65

ES 3 010 321 T3

mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 50 °C.

[0128] Una vez que la mezcla de (S)-afoxolaner en tolueno o una mezcla de disolventes que comprende tolueno está en solución, el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se obtiene enfriando lentamente la mezcla. En una realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de menos de aproximadamente 30° C o menos de aproximadamente 20° C. En otras realizaciones, la mezcla se enfría lentamente hasta menos de aproximadamente 15° C o menos de aproximadamente 10° C. En aún otra realización, la mezcla se enfría hasta menos de aproximadamente 5° C.

[0129] Cuando la cristalización se lleva a cabo en presencia de un segundo disolvente, la relación de tolueno y el segundo disolvente puede ser de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 99:1 de tolueno con respecto al segundo disolvente en volumen. En otras realizaciones, la relación de volumen de tolueno con respecto al segundo disolvente puede ser de entre aproximadamente 30:70 a aproximadamente 99:1, entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 99:1 o entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 99:1. En otras realizaciones, la relación de tolueno con respecto al segundo disolvente puede ser de entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 90:10, entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 90:10 o entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 80:20. En otras realizaciones, la relación puede estar entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 80:20, entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 75:25, de tolueno con respecto al segundo disolvente, en volumen. En una realización, el segundo disolvente será un disolvente alifático que incluye, pero sin limitarse a los mismos, pentano, hexanos, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano y similares.

[0130] En algunas realizaciones, el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se puede preparar disolviendo el compuesto en tolueno o una mezcla de disolventes que comprende tolueno, y añadiendo un disolvente a la mezcla en la que (S)-afoxolaner tiene baja solubilidad (por ejemplo, un antidisolvente). En una realización, la cristalización del solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se puede inducir mediante la adición de un disolvente alifático tal como los descritos anteriormente.

[0131] Una vez que se forma el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, se puede aislar por filtración u otros procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, centrifugación) y secar, opcionalmente al vacío, para eliminar el exceso de disolvente.

[0132] La fuente de (S)-afoxolaner para la cristalización puede ser otra forma sólida de (S)-afoxolaner (por ejemplo, forma amorfa u otra forma cristalina) o una solución que contenga (S)-afoxolaner en otro disolvente como en los Ejemplos 7 y 8. Se pueden utilizar otros procedimientos de cristalización conocidos en la técnica.

[0133] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino de la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta seleccionados del grupo que consiste en:

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746
± 0,2 2-theta, tal como se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-Ka.

[0134] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en:

ES 3 010 321 T3

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746
± 0,2 2-teta

[0135] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo tal como se muestra en la Figura 8.

5 [0136] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de 83 °C a 87 °C, correspondiente al solvato de tolueno.

10 [0137] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de 84,7 °C, correspondiente al solvato de tolueno.

15 [0138] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial tal como se muestra en la Figura 7.

[0139] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso del 10,5 % de 26 °C a 160 °C.

20 [0140] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por un termograma de análisis termogravimétrico tal como se muestra en la Figura 7.

[0141] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por parámetros de celda unitaria iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de celda de simetría	Triclínico
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å
Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497

ES 3 010 321 T3

5 [0142] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por parámetros de celda unitaria iguales a la siguiente celda:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de celda de simetría	Triclínico
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å
Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497
Índices R	5,5 %
Parámetros de Estructura Absoluta	-0,03

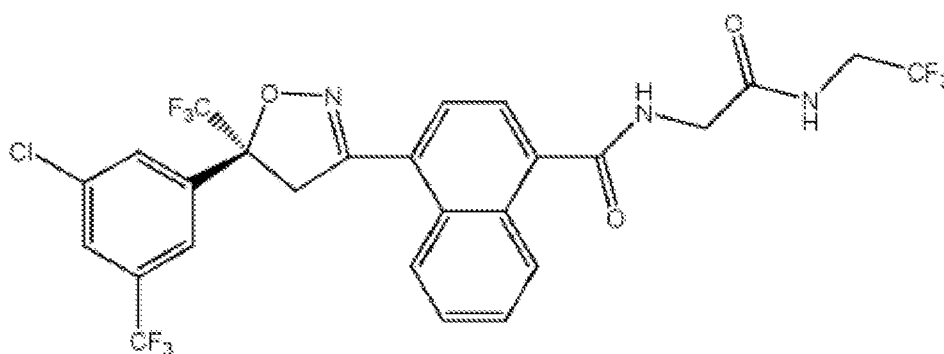
10 [0143] En una realización preferida, el solvato de tolueno cristalino se caracteriza por tener dos o más de las siguientes características:
 i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres valores 2-theta seleccionados del grupo que consiste en

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746
± 0,2 2-theta;

15 ii) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con el espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 8;
 iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de entre 83 °C y 87 °C;
 iv) un termograma de calorimetría diferencial de barrido tal como se muestra en la Figura 7; y
 v) un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) igual al que se muestra en la Figura 7.

20 [0144] En una realización preferida, la relación molar de (S)-afoxolaner con respecto a tolueno es 1:1.

[0145] En una realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner (estructura mostrada a continuación),



que se caracteriza por difracción de rayos X en polvo (XRPD) y/o calorimetría diferencial de barrido (DSC) descrita en el Ejemplo 12.

5 [0146] En una realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe uno o más de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 que se muestran en la Tabla 2 a continuación y la Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

10

Tabla 2

	Angulo
	2-Theta°
1	4,859
2	8,516
3	8,823
4	9,735
5	10,778
6	11,644
7	12,161
8	12,746
9	14,591
10	15,136
11	16,694
12	16,999
13	17,616
14	18,411
15	18,838
16	19,540
17	19,894
18	20,937
19	21,484
20	21,859
21	22,236
22	22,985
23	23,431
24	24,540
25	25,291

ES 3 010 321 T3

26	25,643
27	26,359
28	27,143
29	28,472
30	29,223
31	29,776
32	30,638
33	32,865
34	33,120
35	33,782
36	34,529
37	37,046
38	38,405
39	39,648

[0147] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe uno o más de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 que se muestran en la Tabla 3 a continuación y la Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

5

Tabla 3

	Ángulo
	2-Theta°
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746
11	23,431
12	16,999
13	10,778
14	14,591
15	27,143
16	12,161
17	17,616
18	15,136
19	9,735
20	11,644

5 [0148] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe uno o más de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 que se muestran en la Tabla 4 a continuación y en la Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

Tabla 4

	Ángulo
	2-Theta°
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746

10 [0149] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe al menos siete de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 en una o más de las posiciones mostradas en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4 anteriores y la Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

15 [0150] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe al menos cinco de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 en una o más de las posiciones mostradas en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4 anteriores y Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

20 [0151] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe al menos tres de los picos característicos expresados en grados 2-theta (2Θ) \pm 0,2 en una o más de las posiciones mostradas en la Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4 anteriores y Figura 8 según lo determinado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 12.

25 [0152] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 90° C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

30 [0153] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 90 °C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

35 [0154] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma entre aproximadamente 80° C y aproximadamente 90° C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

40 [0155] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma entre aproximadamente 83 °C y aproximadamente 87 °C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

[0156] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma de aproximadamente 85° C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

45 [0157] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que exhibe una endoterma de aproximadamente 84,7 °C tal como se describe en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 7.

[0158] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, en donde al menos el 90% de la forma sólida es una forma de solvato de tolueno cristalino.

5 [0159] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, en donde al menos el 80% de la forma sólida es una forma de solvato de tolueno cristalino.

[0160] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, en donde al menos el 70% de la forma sólida es una forma de solvato de tolueno cristalino.

10 [0161] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, en donde al menos el 60% de la forma sólida es una forma de solvato de tolueno cristalino.

15 [0162] En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones plaguicidas o parasiticidas que comprenden una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner solo, o en combinación con otros agentes activos, junto con portadores o diluyentes agrícola o farmacéuticamente aceptables.

20 [0163] En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones plaguicidas o parasiticidas que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner solo, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, y portadores o diluyentes agrícola o farmacéuticamente aceptables, en donde al menos el 80% de la forma sólida de (S)-afoxolaner es una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

25 [0164] En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones plaguicidas o parasiticidas que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner solo, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, y portadores o diluyentes agrícola o farmacéuticamente aceptables, en donde al menos el 70% de la forma sólida de (S)-afoxolaner es una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

30 [0165] En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones plaguicidas o parasiticidas que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner solo, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, y portadores o diluyentes agrícola o farmacéuticamente aceptables, en donde al menos el 60% de la forma sólida de (S)-afoxolaner es una forma de solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

Composiciones veterinarias

35 [0166] Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición plaguicida o parasiticida que comprende el solvato de tolueno cristalino tal como se describe en este documento, y al menos un portador o excipiente agrícola o farmacéuticamente aceptable.

40 [0167] En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición plaguicida o parasiticida en donde el solvato de tolueno cristalino está en mezcla con una o más formas polimórficas distintas y/o un compuesto amorfo de (S)-afoxolaner.

45 [0168] En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición plaguicida o parasiticida en donde al menos el 80% de (S)-afoxolaner es una forma de solvato de tolueno cristalino.

[0169] En una realización preferida, la composición comprende al menos 95 % en peso del solvato de tolueno cristalino descrito en este documento basado en el peso total del compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

[0170] En una realización preferida, la composición comprende al menos 98 % en peso del solvato de tolueno cristalino descrito en este documento basado en el peso total del compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

50 [0171] Tal como se describe en el presente documento, el (S)-afoxolaner y las composiciones que comprenden el compuesto son útiles para la prevención y el tratamiento de infestaciones/infecciones parasitarias en animales. Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros excipientes no activos y opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En una realización preferida, las composiciones parasiticidas veterinarias de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner. En otra realización preferida, la presente invención da a conocer composiciones parasiticidas veterinarias que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

60 [0172] Las composiciones pueden estar en una variedad de formas sólidas y líquidas que son adecuadas para varias formas de aplicación o administración a un animal. Por ejemplo, las composiciones veterinarias que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner pueden estar en composiciones adecuadas para administración oral, administración inyectable, incluyendo administración subcutánea y parenteral, y administración tópica (por ejemplo, spot-on o pour-on). Las composiciones pretenden ser administradas a un animal que incluye, pero sin limitarse a los mismos, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, humanos, ganado, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otro ganado o mamíferos

domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otro ganado o aves domésticas. El uso de un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner para proteger a los animales de compañía, tales como perros y gatos, y a los animales de ganado, tales como el ganado vacuno y las ovejas, de los ectoparásitos es particularmente útil.

5 Composiciones Agrícolas

[0173] En otra realización, la presente invención da a conocer composiciones agrícolas que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner. Las composiciones se pueden usar para combatir plagas que dañan plantas, material de propagación vegetal y cultivos, o material derivado de la madera. De acuerdo con la presente invención, un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se puede convertir en las composiciones habituales, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas, gránulos y soluciones directamente pulverizables. La forma de uso depende del propósito particular y del procedimiento de aplicación. Las formulaciones y los procedimientos de aplicación se eligen para asegurar en cada caso una distribución fina y uniforme del solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

[0174] La presente invención da a conocer además un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner, y al menos un portador inerte líquido y/o sólido agrícolamente aceptable que tiene una acción plaguicida y, si se desea, al menos un surfactante.

[0175] Las composiciones se preparan de una manera conocida (véase, por ejemplo, para su revisión US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4.ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y et seq. WO 91/13546, US 4.172.714, US 4.144.050, US 3.920.442, US 5.180.587, US 5.232.701, US 5.208.030, GB 2.095.558, US 3.299.566, Klingman, Weed control as a science, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8.ª edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 y Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Alemania), 2001, 2.D.A. Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8)), por ejemplo, mediante la ampliación del compuesto activo con agentes auxiliares adecuados para la composición de agroquímicos, tales como disolventes y/o portadores, si se desean, emulsionantes, tensioactivos y dispersantes, conservantes, agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, para la composición de tratamiento de semillas también opcionalmente colorantes y/o aglutinantes y/o gelificantes.

Usos medicinales veterinarios

[0176] Tal como se ha comentado anteriormente, el (S)-afoxolaner es eficaz contra los ectoparásitos y se puede utilizar para tratar y prevenir infestaciones parasitarias en o sobre animales. En una realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner para su uso en el tratamiento o prevención de una infestación por ectoparásitos en o sobre un animal (por ejemplo, un mamífero o un ave), o una composición que comprende el compuesto, al animal.

[0177] En otra realización, cuando se administra un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en combinación con otros compuestos que son activos contra endoparásitos, la presente invención da a conocer composiciones para su uso en el tratamiento o prevención de una infección endoparasitaria y una infestación ectoparasitaria en y sobre un animal. El uso comprende administrar una composición que comprende una cantidad eficaz de un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente activo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, al animal.

[0178] Entre los mamíferos que pueden ser tratados se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, humanos, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, bisontes, ciervos, cabras, caballos, llamas, camellos, cerdos, ovejas y yaks. En una realización de la presente invención, los mamíferos tratados son humanos, gatos o perros.

[0179] En una realización de la presente invención, las composiciones de la presente invención que comprenden un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en combinación con un compuesto adicional que es activo contra endoparásitos son eficaces contra endoparásitos que son resistentes a agentes activos de la clase de lactonas macrocíclicas. En una realización, el compuesto y las composiciones de la presente invención son eficaces para controlar *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* en mamíferos o aves.

[0180] En otra realización, la presente invención da a conocer un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner en combinación con una cantidad eficaz de activadores de los receptores GABA de invertebrados, incluyendo una avermectina o milbemicina, para su uso en el tratamiento de una infestación y/o infección parasitaria en un animal. Las avermectinas que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a las mismas, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina. Los compuestos de milbemicina que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a los mismos, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

[0181] En una realización para el uso en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero sin limitarse a los mismos, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscas azules y combinaciones de los mismos. Entre ejemplos específicos se incluyen, pero sin limitarse a los mismos, pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyomma spp.* y similares), ácaros (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.* y similares), piojos (*Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Linognathus spp.* y similares), mosquitos (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y moscas (*Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.* y similares). En aún otra realización para el uso en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

[0182] Entre los ejemplos adicionales de ectoparásitos que pueden controlarse con el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la garrapata *Rhipicephalus microplus* (garrapata del ganado), *Rhipicephalus decoloratus* y *Rhipicephalus annulatus*, miasis, tales como *Dermatobia hominis* y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde); miasis ovina, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas propiamente dichas, a saber, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser dañinos para los animales y los seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas dípteras migratorias.

[0183] En una realización, cuando se administran con otro compuesto que es activo contra endoparásitos, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una infección endoparasitaria del siguiente parásito: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocycclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria* y combinaciones de los mismos. En otra realización de la presente invención, el parásito es *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Dirofilaria immitis* y combinaciones de los mismos.

Usos y procedimientos no veterinarios

[0184] Debido a su excelente actividad, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para controlar plagas que dañan cultivos, plantas y materiales compuestos de madera. En consecuencia, la presente invención también da a conocer un compuesto para su uso en el control de plagas animales, el uso comprende un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende el compuesto, y su uso en el tratamiento de las plagas, su suministro de alimentos, su hábitat o su caldo de cultivo o una planta cultivada, materiales de propagación vegetal (tales como semillas), suelo, área, material o entorno en el que las plagas crecen o pueden crecer, o los materiales, plantas cultivadas, materiales de propagación vegetal (tales como semillas), suelos, superficies o espacios que se van a proteger del ataque o infestación de plagas.

[0185] En una realización, el compuesto o la composición agrícola de la presente invención sirven para su uso en la protección del material de propagación vegetal (tal como semillas) y de la planta que crece a partir del mismo contra el ataque o la infestación de plagas animales y comprende el tratamiento del material de propagación vegetal (tal como semillas). El compuesto de la presente invención para su uso no se limita a la protección del "sustrato" (planta, materiales de propagación vegetal, material de suelo, etc.) que ha sido tratado de acuerdo con la presente invención, sino que también tiene un efecto preventivo, por lo tanto, por ejemplo, brinda protección a una planta que crece a partir de materiales de propagación vegetal tratados (como semillas), sin que la planta misma haya sido tratada.

[0186] En una realización de la presente invención relacionada con aplicaciones agrícolas, "plagas animales" se refieren a artrópodos y nematodos, más preferiblemente a insectos dañinos, arácnidos y nematodos, e incluso más preferiblemente a insectos, ácaros y nematodos.

EJEMPLOS

[0187] La presente invención se describe además mediante los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la presente invención y no pretenden, ni deben interpretarse como, limitantes del alcance de la presente invención.

[0188] Todas las temperaturas se indican en grados centígrados; temperatura ambiente significa de 20 a 25°C.

[0189] Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo los procedimientos de la bibliografía. La pureza quiral se determina mediante análisis de HPLC utilizando una columna quiral. La referencia al volumen de un disolvente o reactivo se basa en el volumen del material de partida utilizando la densidad de 1 g/mL.

Bn = bencilo

5 DCM = diclorometano

DMF = dimetilformamida

ACN = acetonitrilo

eq = equivalentes molares

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

10 PE = éter de petróleo

Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio

ta = temperatura ambiente

TEA = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

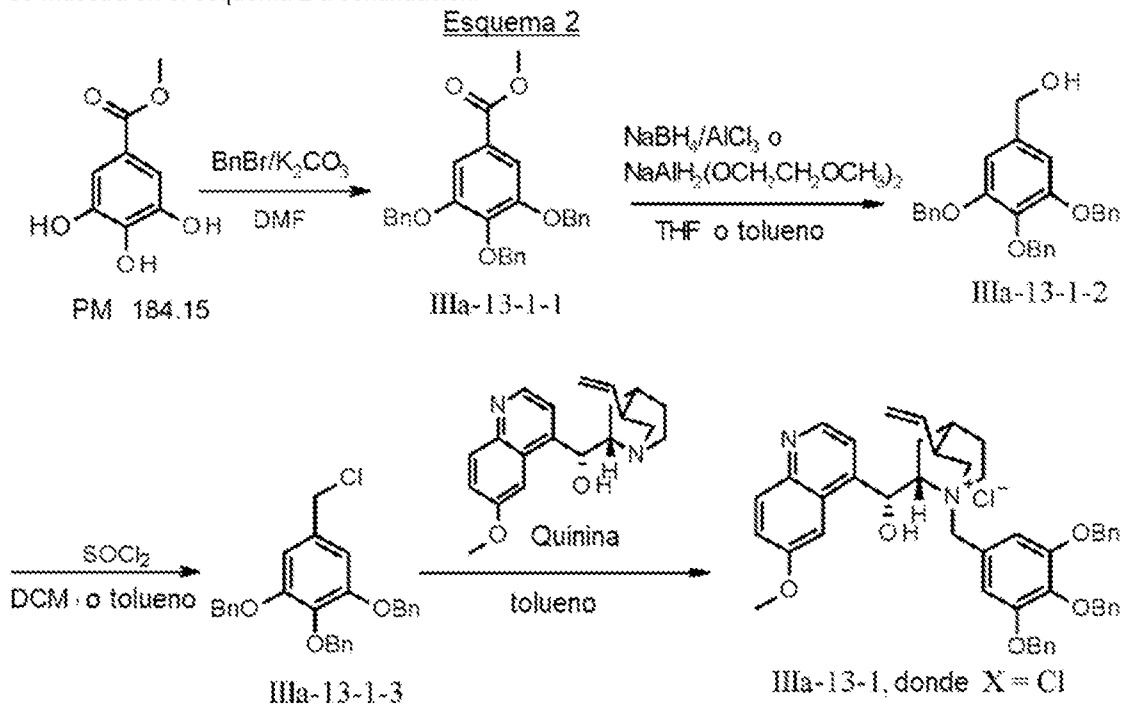
15 mín. = minutos

h = horas

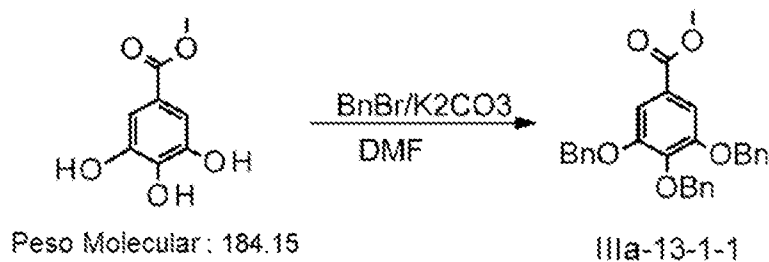
vol = volumen de disolvente relativo al volumen del material de partida, calculado asumiendo una densidad de 1 gramo/milímetro.

20 Ejemplo de referencia 1: Preparación del catalizador

[0190] El catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1a) se preparó de acuerdo con una realización que se muestra en el esquema 2 a continuación:



Etapa 1 Síntesis de IIIa-13-1-1



25

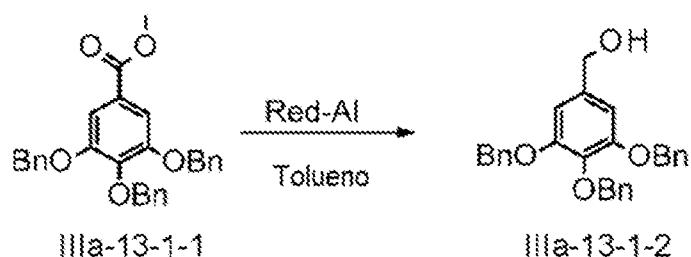
1. Cargar dimetilformamida (DMF, 7,0 L, 10 volúmenes) en un matraz de 4 bocas de 20 litros.

ES 3 010 321 T3

2. Cargar el material de partida (700,0 g, 1,0 eq) en el matraz.
3. Cargar K_2CO_3 (2622,9 g, 5,0 eq) al matraz.
4. Se añade BnBr (2250,3 g, 3,5 eq) gota a gota a la mezcla a 0~20 °C.
5. La mezcla de reacción se calienta hasta 60 ± 5 °C.
6. Agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a 60 ± 5 °C.
7. La reacción se monitoriza hasta que el contenido de material de partida sea $\leq 0,5\%$.
8. Verter la mezcla de reacción en 25,0 L de agua helada.
9. Agitar durante 2 horas a 20 ± 5 °C.
10. Filtrar el producto (sólido) y lavar la torta de filtración con 5,0 L de agua.
11. Secar el producto al vacío a 60 °C.
12. Después del secado se obtienen 1500 g del producto. La pureza del producto por HPLC es del 99,0% y el rendimiento es del 88,0%.

Etapa 2: Síntesis de IIIa-13-1-2

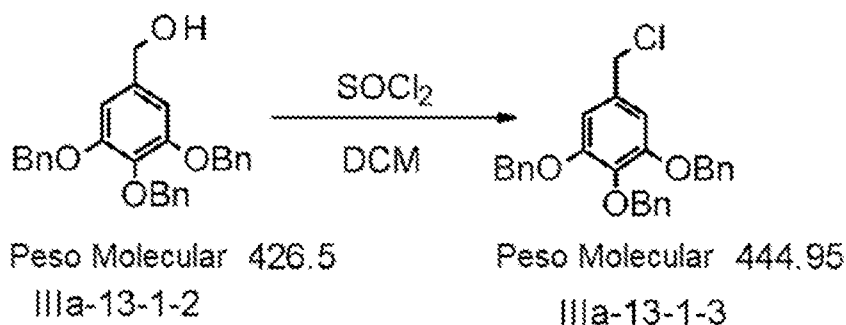
[0191]



- 1) Cargar tolueno (21,0 L, 10 volúmenes) en un reactor de 50 L.
- 2) Cargar IIIa-13-1-1 (2045 g, 1,0 eq.) al reactor.
- 3) Enfriar la mezcla hasta 0~10°C.
- 4) Se añade gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al, 3000 g, 2,3 eq.) a la mezcla a 0~10 °C con agitación.
- 5) La mezcla de reacción se agita durante 5 h a 15-20°C.
- 6) La reacción se monitoriza mediante HPLC hasta que el contenido de material de partida sea $\leq 0,5\%$.
- 7) Una vez completada la conversión ($\leq 0,5$ % de material de partida), la mezcla de reacción se vierte en 20,0 L de NaOH al 10 % a 10 ~ 20 °C.
- 8) La mezcla resultante se agita durante 2 h a 10~15 °C y a continuación se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas (por ejemplo, Celite).
- 9) La torta de filtración se lava con 10,0 L de acetato de etilo y los lavados se combinan con el filtrado.
- 10) El filtrado de la fase orgánica combinada se lava con agua (10 L) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (5,0 L) una vez cada uno.
- 11) La fase orgánica se concentra a aproximadamente 2 volúmenes.
- 12) A continuación, la fase orgánica concentrada se diluye con éter de petróleo (PE, 20 L).
- 13) La fase orgánica diluida se vuelve a concentrar a aproximadamente 2 volúmenes y a continuación se filtra.
- 14) La torta de filtración se lava con 5,0 L de PE y a continuación se seca al vacío a 30-40 °C para producir 1660 g de IIIa-13-1-2 (rendimiento del 86,0 %) con una pureza del 98,7 %.

Etapa 3 Síntesis de IIIa-13-1-3

[0192]

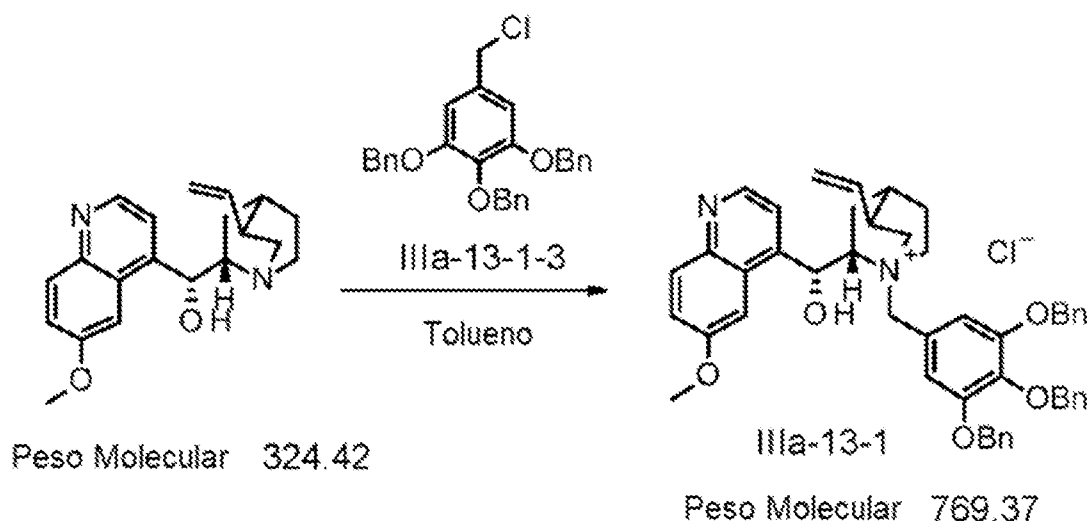


- 1) Cargar diclorometano (DCM, 29,0 L, 10 volúmenes) en un reactor de 50 L.

- 2) Cargar IIIa-13-1-2 (2,9 kg, 1,0 eq.) en el reactor de 50 L y enfriar hasta una temperatura entre aproximadamente -5 y 0 °C.
- 3) Cargar SOCl₂ (900 g, 1,1 eq.) en el reactor a -5~0 °C.
- 4) Agitar la mezcla de reacción durante 5 h a -5~0 °C.
- 5) La extensión de la reacción se monitoriza mediante CCF hasta completarse.
- 6) Concentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.
- 7) Diluir el residuo con PE (20 L).
- 8) Reconcentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.
- 9) Diluir el residuo concentrado con PE (20 L).
- 10) Reconcentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.
- 11) Filtrar la mezcla y lavar la torta de filtración con PE (5,0 L).
- 12) Secar la torta de filtración al vacío a 30-40°C para obtener 2,9 kg de producto (rendimiento del 93,0%).

Etapa 4 Síntesis de IIIa-13-1

[0193]



- 1) Cargar tolueno (15 L, 10 volúmenes) en un matraz de cuatro bocas de 50 L.
- 2) Cargar quinina (1500 g, 1,0 eq.) al reactor.
- 3) Cargar IIIa-13-1-3 (2472 g, 1,2 eq.) al reactor.
- 4) Agitar la mezcla de reacción durante 12 h a 60-65°C.
- 5) La reacción se monitoriza mediante HPLC hasta que el contenido de material de partida sea ≤ 2,0%.
- 6) Una vez completada la reacción por HPLC, enfriar la mezcla hasta 25~35 °C.
- 7) Filtrar la mezcla de reacción y lavar la torta de filtración con 10,0 L de tolueno.
- 8) Secar el producto al vacío a 40~45°C para obtener el producto deseado (2,4 kg, pureza 94,9%, rendimiento 67,5%).

[0194] Los espectros de RMN de protones y el LCMS del producto son consistentes con la estructura de IIIa-13-1. La Figura 1 muestra los espectros de RMN ¹H del producto en DMSO-d₆ y la Figura 2 muestra el LCMS del producto. La pureza del producto mediante análisis HPLC fue del 94,9 % por área y la pureza quiral mediante HPLC quiral fue del 100 % por área.

Ejemplo de referencia 2: Proceso alternativo para la preparación del catalizador de transferencia de fase quiral IIIa-13-1

[0195] Se utilizó un proceso alternativo de acuerdo con el Esquema 2 para preparar el catalizador de fórmula IIIa-13- Etapa 1 Síntesis de IIIa-13-1-1

1. Se cargan 3,4,5-trihidroxibenzoato (9,6 kg, 1,0 eq.) y DMF (76,8 litros) en un reactor a 10-25° C.
2. Al reactor se le carga K₂CO₃ (25,1 kg, 3,5 eq.) a la misma temperatura.
3. A continuación, se añade lentamente bromuro de bencilo (28,4 kg, 3,2 eq.) a la mezcla a una temperatura de 20-45° C y la mezcla se deja envejecer a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 4 horas.
4. El análisis de la mezcla de reacción muestra que queda ≤ 1,0% del material de partida.
5. Los sólidos se separan por filtración y la torta se lava con DMF dos veces (1 vol.).
6. La solución filtrada y el lavado se añaden a agua (115 litros) a 5° C y la mezcla se agita durante 2 horas a 5-15° C.

ES 3 010 321 T3

7. La mezcla resultante se filtró y la torta se lavó con agua.
8. El sólido aislado se secó durante 12 horas al vacío a 45° C para obtener el producto (22,6 kg) como un sólido blanquecino.
9. En este proceso alternativo, IIIa-13-1-1 se obtiene como un sólido blanquecino con una pureza del 99,4 % y un rendimiento del 95,4 %.

Etapa 2: Síntesis de IIIa-13-1-2

[0196]

1. Se carga tetrahidrofurano (177,6 litros) en un reactor y se carga AlCl_3 (6,5 kg, 1,0 eq.) a 10-15° C.
2. A la mezcla resultante se le añade el compuesto IIIa-13-1 (22,2 kg, 1,0 eq.) y a continuación NaBH_4 (1,78 kg, 1,0 eq.) a 10-25° C.
3. La mezcla de reacción resultante se deja envejecer durante 10 horas a 20-30 °C y a continuación se carga NaBH_4 adicional (1,78 kg, 1,0 eq.) y la mezcla se agita durante 12 horas adicionales.
4. Se cargan otros 2 equivalentes de NaBH_4 con posterior envejecimiento de la mezcla de reacción (12-14 horas), momento en el que el análisis por HPLC muestra que queda $\leq 2,5$ % del material de partida.
5. La mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 15° C y se añade agua lentamente (55,5 litros).
6. Después de agregar agua, se agrega HCl 2 M a la mezcla y la mezcla resultante se agita durante un tiempo adecuado a 20 °C.
7. Las capas se sedimentan, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo.
8. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 al 6 % y a continuación con solución acuosa saturada de cloruro sódico al 20%.
9. A continuación, la capa orgánica combinada y el lavado se concentran a aproximadamente 2,5 volúmenes al vacío a 40-50 °C y se carga heptano (aproximadamente 67 litros).
10. La mezcla se concentra adicionalmente hasta aproximadamente 3 volúmenes al vacío.
11. La mezcla se filtra y la torta se lava con heptano.
12. La torta se seca al vacío a 35-45° C para obtener 20,1 kg de IIIa-13-1-2 en forma de un color blanquecino con un rendimiento del 97,5% y una pureza del 96,5%.

Etapa 3: síntesis de IIIa-13-1 sin aislamiento de IIIa-13-1-3

[0197]

1. Se cargan tolueno (148 litros, 10 vol.) y IIIa-13-1-2 (18,5 kg, 1,0 eq.) en un reactor y se enfrían hasta aproximadamente 15° C.
2. Se carga SOCl_2 (5,27 kg, 1,03 eq.) y la mezcla resultante se agita durante 3 horas.
3. Después de confirmar que la reacción se ha completado, se añade lentamente agua (111 litros, 6 vol.) a la mezcla de reacción.
4. Se dejan sedimentar las capas y se separa la capa orgánica.
5. A continuación, se lava la capa orgánica con NaHCO_3 (8 %) y a continuación con K_2HPO_4 (5 %).
6. A continuación, la capa orgánica lavada se lava dos veces con agua y a continuación dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico al 20%.
7. A la capa orgánica lavada se añade quinina (11,3 kg, 0,8 eq.) a 15-25° C y la mezcla se agita durante 24 horas a 60° C, después de lo cual el análisis de HPLC muestra ≤ 5 % de quinina restante.
8. La mezcla se enfría lentamente hasta 10° C y a continuación se agita adicionalmente a esta temperatura durante aproximadamente 2 horas.
9. La mezcla se filtra y el sólido se lava con tolueno dos veces y a continuación se seca al vacío a 40° C durante 12 horas para obtener 20,1 kg de IIIa-13-1 como un sólido blanquecino con un rendimiento del 79,4% y una pureza del 96,6% por HPLC.

[0198] Se encontró que los espectros de RMN de ^1H y LCMS del producto eran consistentes con la estructura del producto deseado.

[0199] Los compuestos de isoxazolina enantioméricamente enriquecidos de Fórmula (R)-IA y (S)-IA se preparan de acuerdo con los Ejemplos 3 y 4, respectivamente, tal como se muestra en el Esquema 3 a continuación. La estereoquímica indicada en el título del compuesto se relaciona con la orientación del carbono cuaternario en el anillo de isoxazolina, ya sea que se muestre en la estructura química mediante cuñas o no.

[0208] El proceso de la reacción se monitorizó mediante HPLC hasta que el contenido de material de partida fue $\leq 1,0$ %.

5 [0209] Cuando se completó la reacción, la mezcla se calentó hasta $10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0210] Se añadieron 200 ml de agua a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 minutos.

[0211] Se dejó que las fases orgánica y acuosa se separaran y se recogió la capa orgánica.

10

[0212] La capa orgánica se lavó con 200 ml de KH_2PO_4 al 15 % .

[0213] Se dejó que las fases acuosa y orgánica se separaran y se recogió la capa orgánica.

15 [0214] La capa orgánica se lavó adicionalmente con 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico y se recogió la capa orgánica.

[0215] La capa orgánica resultante se concentró al vacío a $25\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente 2 volúmenes.

20 [0216] Se cargó tolueno (450 ml, 10 volúmenes) en el recipiente y la mezcla se concentró posteriormente al vacío a $45\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente 3 volúmenes. El intercambio de disolvente en tolueno se repitió dos veces utilizando este procedimiento.

[0217] Después del intercambio del disolvente por tolueno, la solución se calentó hasta $55\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

25

[0218] La mezcla se enfrió hasta $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas y se agitó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas.

[0219] La mezcla se enfrió adicionalmente hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas.

30 [0220] La mezcla se enfrió hasta $5\text{--}10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y se agitó a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas.

[0221] Después de envejecer durante 12 horas a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, el sólido se separó por filtración y la torta se lavó con tolueno frío (90 ml, 2 volúmenes).

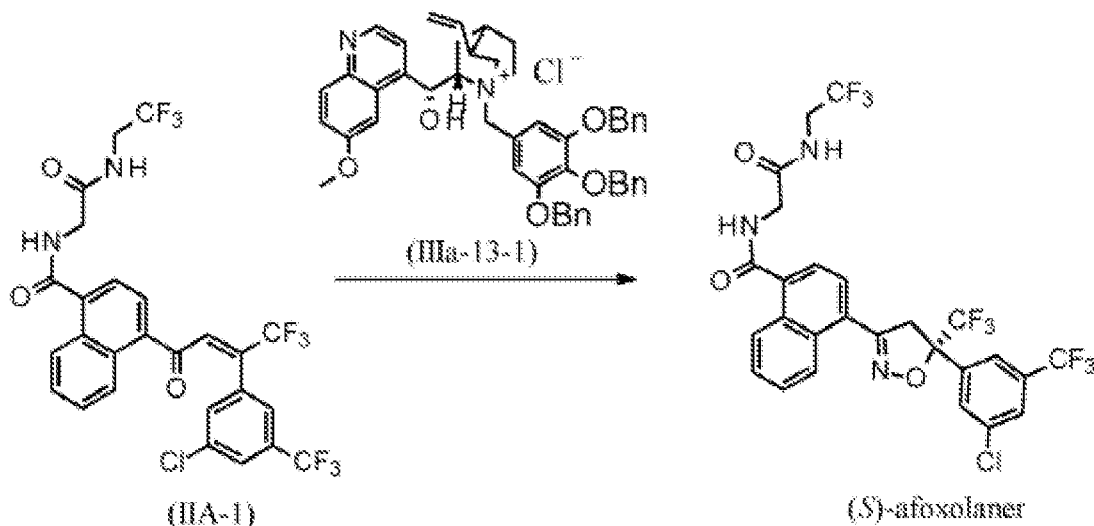
35 [0222] El sólido resultante se secó al vacío a $85\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 h para obtener el producto como un sólido blanco (24,0 g, pureza quiral $98,4\%$, pureza química $99,3\%$, rendimiento $52,1\%$).

[0223] La RMN de ^1H y la LCMS del producto son consistentes con la estructura de (*R*)-IA-2. Además, la pureza quiral del producto se verificó utilizando un procedimiento de HPLC quiral utilizando una columna de 5 mm Chiralpak IA de $4,6 \times 150$ mm, con una fase móvil de *n*-hexano e isopropanol (90:10) a una temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con detección a 240 nm. El caudal es de 1,0 mL/min y la muestra se prepara a una concentración de 2,0 mg/mL en etanol.

40

Ejemplo 7: Preparación de (*S*)-afoxolaner utilizando el catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1):

45 [0224]



1) El material de partida (IIA-1) (200 g, 1,0 eq, $94,0\%$) y DCM (6 L, 30 volúmenes) se colocaron en un reactor de 10

L, el sólido se disolvió completamente.

2) La mezcla se enfrió hasta 0 °C y precipitó parte del material de partida.

3) Se añadió el catalizador (IIIA-13-1) (7,56 g, 3 % en moles, 95,0 %) a la mezcla y la mezcla resultante se enfrió adicionalmente hasta -10 °C.

5 4) Se añadió hidroxilamina (64,9 g, 3,0 eq, solución al 50 % en agua) a una solución de NaOH (52,5 g, 4,0 eq, en agua 5 v) en un reactor separado y se agitó durante 30 minutos.

5) A continuación, la solución de hidroxilamina/NaOH resultante se añadió gota a gota al reactor de 10 L que contenía (IIA-1) durante aproximadamente 4 horas.

10 6) La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a -10 °C y se monitorizó el grado de reacción hasta que la cantidad de material de partida fue de $\leq 1,0$ % mediante HPLC.

7) A continuación, se calentó la mezcla hasta 10°C, se añadió 1 litro de agua y se agitó la mezcla durante 10 minutos.

8) Se dejó reposar la mezcla para separar las dos fases y se recogió la capa orgánica.

9) A continuación, se lavó la capa orgánica con 2 litros de agua, se dejó que las capas se separaran nuevamente y se recogió la capa orgánica.

15 10) La capa orgánica se lavó con 1 litro de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se dejaron separar las capas y la capa orgánica se recogió y se secó sobre Na₂SO₄ (200 g).

11) La capa orgánica seca se concentró al vacío hasta aproximadamente 2 volúmenes.

12) Se cargó tolueno (2 L, 10 volúmenes) a la mezcla concentrada y se continuó la concentración al vacío hasta aproximadamente 5 volúmenes. El intercambio de disolvente se repitió dos veces más.

20 13) La solución resultante se colocó en un reactor de 2,0 L y se calentó hasta 55-60 °C.

14) Se añadió ciclohexano (300 ml, 1,5 volúmenes) a 55-60 °C.

15) A continuación, la mezcla se enfrió hasta 40 °C durante 1,5 horas y a continuación se agitó a 40 °C durante 3 horas.

16) A continuación, la mezcla se enfrió hasta 25 °C durante 2 horas y se agitó a 25 °C durante 3 horas más.

25 17) La mezcla resultante se enfrió hasta 0-5 °C durante 1 hora y se agitó a 5 °C durante 12 horas, momento en el que la mezcla se filtró para aislar el producto.

18) La torta de filtración se lavó con tolueno frío/ciclohexano (3:1, 1000 ml, 5 volúmenes).

19) El producto se obtuvo como un sólido blanco. (171,5 g, pureza quiral > 99,0 % por área utilizando el procedimiento de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3, pureza química > 99,0 % por área (HPLC), rendimiento: 83,6 %, pureza de ensayo: 92 %). Los espectros de RMN de ¹H y LCMS son consistentes con la estructura de (S)-afoxolaner como solvato de tolueno. La Figura 3 muestra los espectros de RMN de ¹H de (S)-afoxolaner en DMSO-d₆ y la Figura 4 muestra los espectros de RMN de ¹H de afoxolaner (racémico) a modo de comparación. La pureza quiral del producto se determinó utilizando el procedimiento de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3. La Figura 5 muestra el cromatograma de HPLC quiral de afoxolaner (racémico) y la Figura 6 muestra el cromatograma de HPLC quiral del producto (S)-afoxolaner que muestra un enantiómero.

30 35

Ejemplo 8: Proceso alternativo para preparar (S)-afoxolaner

[0225] Se llevó a cabo un proceso alternativo para la preparación de (S)-afoxolaner. A continuación, se indican algunas de las variaciones clave en el proceso alternativo.

40 1. Se cargan 1 kilogramo del compuesto (IIA-1) (1 eq.) y 9 litros de DCM en un reactor y se agitan para disolver el compuesto.

45 2. La mezcla se enfría hasta aproximadamente 0° C y se cargan 50 gramos (5 %) en moles del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIA-13-1) y 1 litro de DCM y la mezcla resultante se enfría hasta aproximadamente -13° C.

3. Se cargan simultáneamente una solución de sulfato de hidroxilamina al 19 % (p/p) (294 g, 1,1 eq.) (elaborada con 294 gramos de (NH₂OH)H₂SO₄ y 141 gramos de NaCl en 1112 mL de agua) y 4,4 equivalentes de NaOH como una solución al 17,6 % (p/p) (286 gramos de NaOH y 158 gramos de NaCl en 1180 mL de agua) a la mezcla de reacción.

50 4. La mezcla de reacción resultante se envejeció durante aproximadamente 20 horas a aproximadamente -13 °C y a continuación se verificó la conversión de la reacción mediante HPLC (objetivo $\leq 0,5$ % por área);

5. Una vez completada la reacción, se añadió agua (3 vol.) a aproximadamente 0° C. A continuación, se añadió a la mezcla una solución de 709 g de KH₂PO₄ en 4,2 litros de agua para ajustar el pH (objetivo 7-8) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20° C durante 30 minutos.

55 6. Se dejan reposar las capas, se retira la capa acuosa y se lava la capa orgánica con 3 litros de agua dos veces.

Cristalización del solvato de tolueno

[0226]

60 1. Después de la etapa de extracción/lavado, el diclorometano se elimina por destilación al vacío hasta aproximadamente 1-2 volúmenes y se agrega tolueno (aproximadamente 5-10 volúmenes).

2. El volumen se ajusta mediante una destilación adicional al vacío y/o la adición de más tolueno hasta aproximadamente 5-6 volúmenes. La mezcla se destila adicionalmente mientras se mantiene el volumen para eliminar por completo el disolvente de reacción diclorometano.

65 3. A continuación, se enfría la mezcla hasta aproximadamente 10° C y se siembra con afoxolaner (compuesto racémico) y se agita a la misma temperatura durante al menos 2 horas;

4. Se calienta la mezcla hasta aproximadamente 55-65° C, se envejece durante al menos 17 horas y a continuación

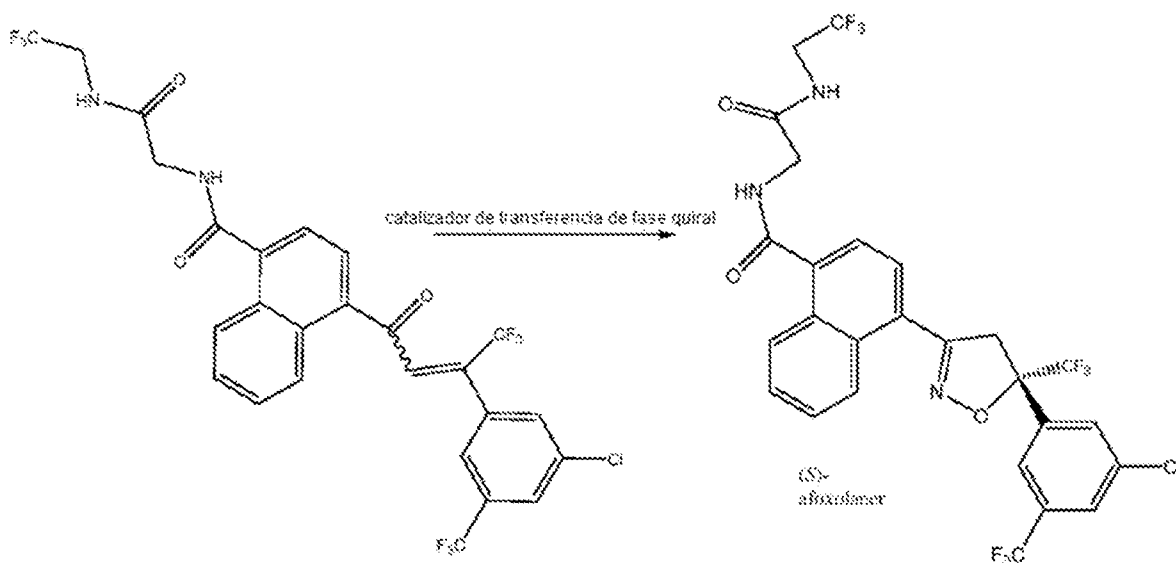
se separa el sólido por filtración. El sólido filtrado se lava con tolueno;
 5. El filtrado y el lavado combinados se ajustan hasta un volumen de aproximadamente 5-6 volúmenes mediante destilación al vacío y/o adición de tolueno;
 6. La mezcla resultante se enfría hasta aproximadamente 10° C y se envejece durante al menos 5 horas, a continuación se filtra. La torta se lava con tolueno.
 7. La torta se seca a 50° C al vacío para obtener un solvato de tolueno de (S)-afoxolaner que contiene entre aproximadamente 6 % y 8 % de tolueno.

Recristalización a partir de ciclohexano/etanol

[0227] El solvato de tolueno de (S)-afoxolaner se recristalizó posteriormente a partir de una mezcla de ciclohexano y etanol para eliminar el tolueno asociado y purificar aún más el producto.

1. Se cargaron 1,591 gramos del solvato de tolueno de (S)-afoxolaner en un recipiente junto con 709 mL de etanol (1,2 vol.) y 1773 mL de ciclohexano (3 vol.) y la mezcla se calentó hasta aproximadamente 60° C.
2. A la mezcla resultante se añadieron 6383 mL adicionales de ciclohexano con agitación.
3. La mezcla resultante se enfrió hasta aproximadamente 30° C y a continuación se calentó nuevamente hasta 60° C. Este proceso se repitió una vez.
4. La mezcla se enfrió lentamente hasta 10° C y se agitó durante al menos 5 horas.
5. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con ciclohexano.
6. La torta se secó a 50° C al vacío para proporcionar 453,7 gramos de (S)-afoxolaner.

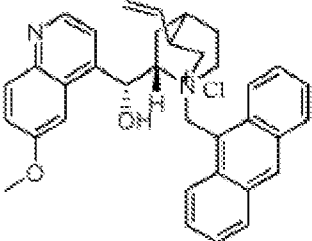
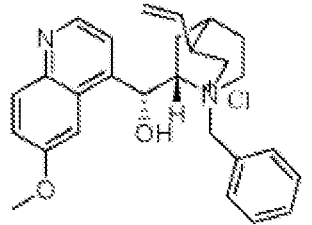
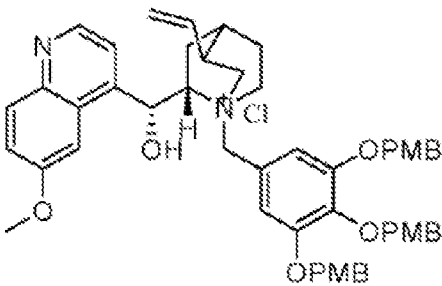
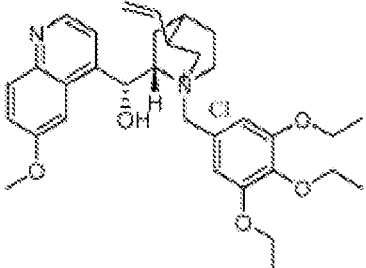
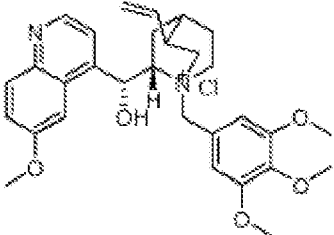
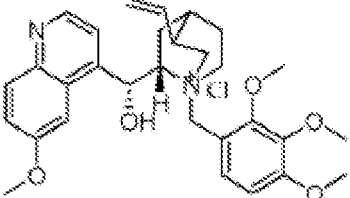
[0228] Ejemplo 9: Selectividad comparativa del catalizador de transferencia de fase quiral sustituido con benciloxi (IIa-13) con otros catalizadores de transferencia de fase quirales basados en alcaloides de cinchona.



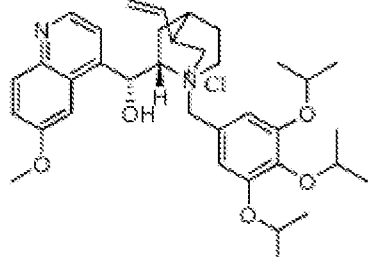
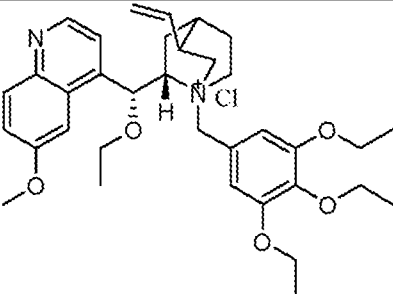
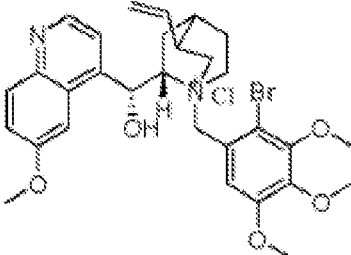
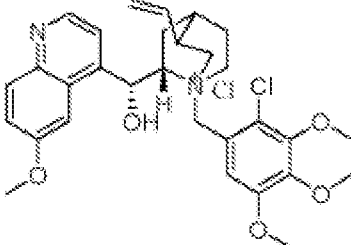
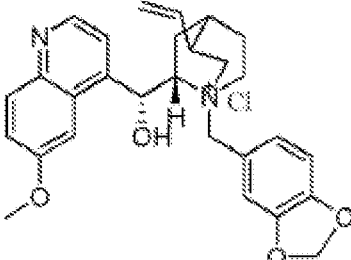
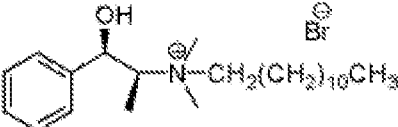
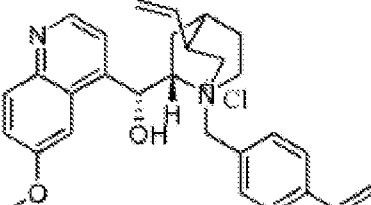
[0229] La selectividad de la formación de (S)-afoxolaner a partir del compuesto IIA-1 tal como se muestra anteriormente se estudió con dieciséis catalizadores de transferencia de fase (PTC) quirales de diferentes estructuras. La reacción se llevó a cabo utilizando condiciones similares a las del ejemplo 7. La proporción de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner en la mezcla de reacción se determinó mediante HPLC quiral utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Los resultados del estudio se proporcionan en la Tabla 2 a continuación.

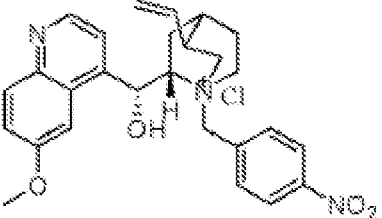
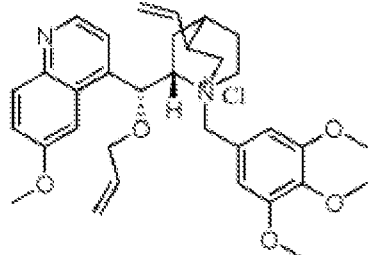
Tabla 2

No.	Catalizador de transferencia de fase quiral	Relación de (S)-afoxolaner con respecto a (R)-afoxolaner
1		91,5 % : 8,5 %

2		62 % : 38 %
3		54 % : 46 %
4	 <p>PMB = <i>p</i>-metoxibencilo</p>	90 % : 10 %
5		90 % : 10 %
6		90 % : 10 %
7		87 % : 13 %

ES 3 010 321 T3

8		80 % : 20 %
9		50 % : 50 %
10		70 % : 30 %
11		69 % : 31 %
12		64 % : 35 %
13		52 % : 48 %
14		53 % : 46 %

15		55 % : 44 %
16		50 % : 50 %

[0230] Tal como se muestra en la tabla, el catalizador en el que el grupo R en la estructura de la fórmula (IIIa) es 3,4,5-tribenciloxifenilo da como resultado una selectividad sorprendentemente mejorada para el enantiómero (S) en comparación con otros catalizadores de transferencia de fase basados en quinina en los que el grupo correspondiente a R en la fórmula (IIIa) es otro grupo.

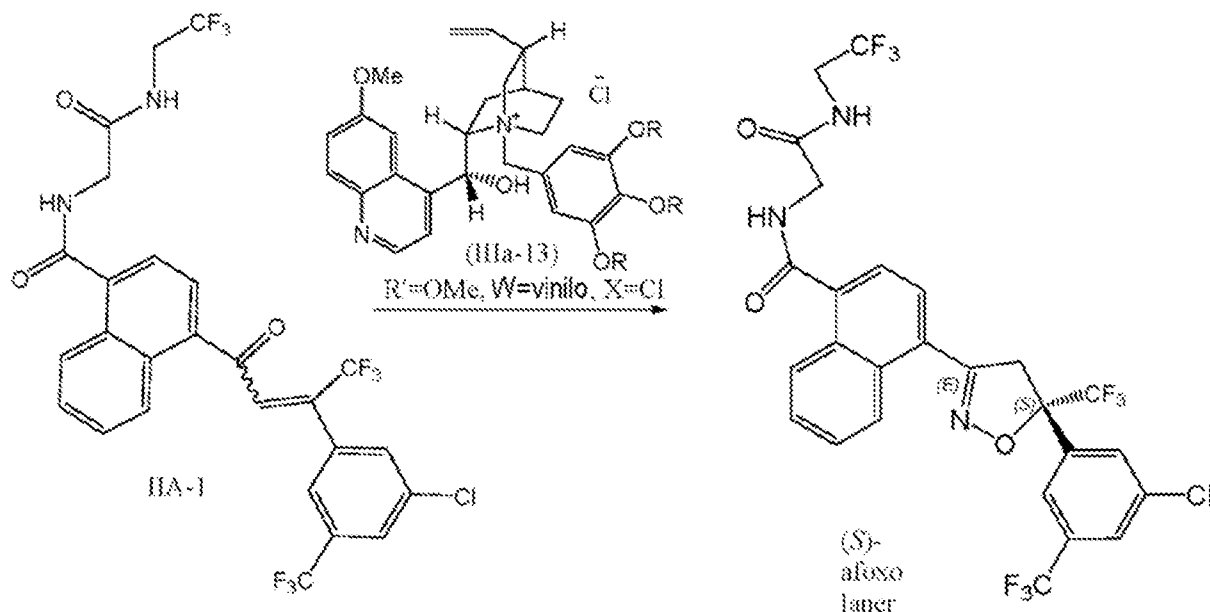
Ejemplo 10: Mejora de la pureza quiral de (S)-afoxolaner mediante cristalización a partir de tolueno

[0231] Una muestra de mezcla de reacción que contenía una relación (área de HPLC) de 92,1:7,9, de (S)-afoxolaner con respecto a (R)-afoxolaner, se concentró hasta sequedad y el residuo se cristalizó a partir de tolueno y de etanol/ciclohexano utilizando un proceso similar al descrito en el Ejemplo 8. El sólido cristalino aislado se analizó mediante HPLC quiral para determinar las cantidades relativas de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner (procedimiento de HPLC: columna - Chiralpak AD-3 150 mm x 4,6 mm x 3,0 μm, volumen de inyección - 10 μL, temperatura - 35° C, flujo - 0,8 mL/minuto, fase móvil - 89 % hexano/10 % isopropanol/1 % metanol, detección - 312 nm). Se encontró que la relación de (S)-afoxolaner con respecto a (R)-afoxolaner en el sólido aislado de la cristalización de tolueno era de 99,0:1,0, mientras que la relación de (S)-afoxolaner con respecto a (R)-afoxolaner en el sólido cristalizado a partir de etanol/ciclohexano era de 95,0:5,0.

[0232] El ejemplo muestra que la cristalización de (S)-afoxolaner a partir de un disolvente aromático, tal como el tolueno, da como resultado una mejora significativa de la pureza quiral del producto. Esto es muy inesperado y sorprendente.

Ejemplo 11: Selectividad comparativa del catalizador de transferencia de fase quiral sustituido con benciloxi frente a sustituido con alcoxi de fórmula (IIIa-13)

[0233] Se evaluaron tres catalizadores de transferencia de fase quirales de Fórmula (IIIa-13), en donde el anillo de fenilo está sustituido con tres grupos alcoxi y tres grupos benciloxi (R = metilo, etilo y bencilo); R¹=OMe, vinilo y cloro en el proceso para preparar (S)-IA a partir del compuesto IIA-1 tal como se muestra a continuación.



[0234] La cantidad de disolventes y reactivos y las condiciones de reacción y aislamiento fueron las descritas en el Ejemplo 7 anterior. Se utilizó el mismo procedimiento para cada catalizador probado. Se encontró que la selectividad del catalizador con tri-benciloxi fue sorprendentemente significativamente mejor que la de los dos catalizadores sustituidos con alcoxi, tal como lo demuestra la pureza quiral del producto. Además, se encontró que utilizando el catalizador de transferencia de fase sustituido con tri-benciloxi la pureza química resultante también fue mucho mejor. La selectividad superior del catalizador sustituido con benciloxi es significativa y sorprendente y no se puede predecir. Se encontró que los catalizadores de transferencia de fase quirales que contienen un fenilo sustituido con grupos benciloxi y alcoxi eran superiores a los catalizadores sustituidos con otros grupos, tales como grupos atractores de electrones y grupos alquilo. La pureza quiral y la pureza química del producto producido a partir de los respectivos catalizadores de transferencia de fase se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Catalizador	Pureza Quiral de (S)-afoxolaner	Pureza Química (% de área)
R = metilo	86,4 %	97,8 %
R = etilo	89,0 %	98,1
R = bencilo	99,1 %	99,6 %

Ejemplo 12: Cristalización de (S)-afoxolaner para producir solvato de tolueno cristalino:

[0235] La cantidad de (S)-afoxolaner que se muestra en la Tabla 4 en forma de polvo se colocó en un tubo de vidrio y se numeró en consecuencia. A continuación, se añadió el disolvente de cristalización (Tabla 4) al tubo. El volumen del disolvente de cristalización (véase la Tabla 4) se ajustó para obtener preferentemente una suspensión a temperatura ambiente y una solución transparente a alta temperatura. A continuación, se cerró herméticamente el tubo para evitar la evaporación del disolvente de cristalización y se calentó durante 1 h a alta temperatura (véase la Tabla 4) mientras la solución se agitaba en vórtice a 400 rpm o se agitaba con una barra magnética para disolver el (S)-afoxolaner. Para inducir la cristalización del producto, a continuación, se enfrió el tubo a continuación a una velocidad y hasta una temperatura que se indican en la Tabla 4. Cuando se sospechó que había cristales en el tubo, a continuación, se filtró la solución al vacío y se analizó el sólido obtenido mediante difracción de rayos X en polvo. Cuando no se sospechó la presencia de cristales en el tubo, se aplicó a la solución el tratamiento adicional mencionado en la Tabla 4 antes de la difracción de rayos X en polvo. Se confirmó que todas las muestras 1 a 5 eran un solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.

Tabla 4

Muestra	(S)-afoxolaner	Disolvente de Cristalización	Temperatura Alta	Velocidad de Enfriamiento	Temperatura de Enfriamiento	Tratamientos adicionales

ES 3 010 321 T3

1	8,0 mg	20 µl de Tolueno	80 °C	3°/ h	5 °C	Filtración 0,2 µm, a continuación, secado durante 1 hora a 50°C
2	10 mg	200 µl de Tolueno	50 °C	3°/ h	5 °C	Filtración 0,2 µm, a continuación, secado durante 1 hora a 50°C
3	10 mg	200 µl de tolueno/ciclohexano (50/50 v/v)	50 °C	3°/ h	5 °C	Filtración 0,2 µm, a continuación, secado durante 1 hora a 50°C
4	10 mg	200 µl of Tolueno/Ciclohexano (75/25 v/v)	50 °C	3°/ h	5 °C	Filtración 0,2 µm, a continuación, secado durante 1 hora a 50°C
5	30 mg	600 µl of Tolueno/Ciclohexano (75/25 v/v)	50 °C	3°/ h	5 °C	-

[0236] El sólido obtenido de la muestra 2 en la Tabla 4 se analizó mediante Análisis Termogravimétrico (TGA) en un instrumento TA Instruments TGA Q500 con los siguientes parámetros: atmósfera: nitrógeno con flujo de 60 mL/nm, bandeja estándar: TA 901670-901 no hermético, tapa estándar: TA 901671-901, velocidad: 10° C/min. El análisis TGA mostró una pérdida de masa de aproximadamente 10,5 % desde temperatura ambiente hasta 160° C, siendo particularmente importante en el intervalo de temperatura de 70° C a 90° C. Una gran pérdida de masa por encima de 280° C se asoció con la descomposición del compuesto. La traza de TGA se muestra en la Figura 7.

[0237] El análisis del sólido de la muestra 2 por calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un aparato TA Instruments Q200 utilizando los siguientes parámetros: atmósfera: nitrógeno con flujo de 60 mL/nm, bandeja estándar: TA 901670-901 no hermética, tapa estándar: TA 901671-901, velocidad: 10° C/min. El perfil térmico muestra un pico endotérmico grande y estrecho entre 70° C y 90° C. El perfil de DSC se muestra en la Figura 7.

[0238] El sólido aislado de la muestra 2 se analizó mediante difracción de rayos X en polvo utilizando el siguiente equipo y condiciones: Aparato: difractómetro Bruker D8-Advance, tipo: Bragg-Brentano; fuente CuK α_1 , $\lambda = 1,5406\text{\AA}$ y CuK α_2 , $\lambda_2 = 1,54439\text{\AA}$; generador: 35 kV - 40 mA; detector: Lynx Eye; cámara Anton Paar TTK450; portamuestras de Si; intervalo de ángulo: 2° a 40° en Bragg 2-theta; rendija de divergencia variable: 4 mm (V4); tamaño de paso: 0,041"; tiempo de paso: 1 s. La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma sólida. La Tabla 6 a continuación proporciona los picos de grados 2-theta identificados a partir del análisis.

Tabla 6

Ángulo	valor d	Intensidad	Intensidad %
2-Theta °	Angstrom	Recuento	%
4,859	18,17219	2531	100
8,516	10,37469	1375	54,3
8,823	10,01388	457	18,1
9,735	9,07796	298	11,8
10,778	8,20182	729	28,8
11,644	7,59373	272	10,7
12,161	7,27189	566	22,4
12,746	6,93963	1029	40,7
14,591	6,06596	654	25,8
15,136	5,84883	450	17,8
16,694	5,30627	538	21,3
16,999	5,21182	930	36,7
17,616	5,03058	493	19,5
18,411	4,81508	1113	44
18,838	4,70694	1403	55,4
19,54	4,53941	725	28,6

ES 3 010 321 T3

19,894	4,45942	1073	42,4
20,937	4,23955	383	15,1
21,484	4,13274	645	25,5
21,859	4,06265	1141	45,1
22,236	3,99476	1497	59,1
22,985	3,86627	657	26
23,431	3,79365	998	39,4
24,540	3,62465	466	18,4
25,291	3,51867	1218	48,1
25,643	3,4711	1367	54
26,359	3,37852	393	15,5
27,143	3,28268	625	24,7
28,472	3,13235	417	16,5
29,223	3,05358	425	16,8
29,776	2,99809	425	16,8
30,638	2,91563	449	17,7
32,865	2,72303	314	12,4
33,120	2,70265	300	11,9
33,782	2,65114	358	14,1
34,529	2,5955	402	15,9
37,046	2,42474	348	13,7
38,405	2,342	364	14,4
39,648	2,27137	358	14,1

Ejemplo 13: Difracción de rayos X de un solo cristal

- 5 [0239] Se realizó un análisis de difracción de rayos X de un solo cristal sobre un cristal de solvato de tolueno producido por cristalización de (S)-afoxolaner fabricado mediante el proceso de la presente invención de acuerdo con los Ejemplos 7 y 8. La estructura cristalina de (S)-afoxolaner se resolvió y refinó hasta un factor R final de 5,5 %. Se encontró que la estructura era triclinica y que contiene dos moléculas independientes de (S)-afoxolaner y dos moléculas de tolueno. Se encontró que la estructura cristalina estaba fuertemente desordenada como se muestra en la Figura 9. La Tabla 7 a continuación describe cierta información que describe la estructura cristalina y molecular. De
- 10 acuerdo con el programa de simulación molecular Cerius2, la configuración absoluta del solvato de tolueno preparado mediante el proceso de la invención es (S). La estructura de la estructura molecular obtenida a partir del software Cerius2 se muestra en la Figura 10.

Tabla 7

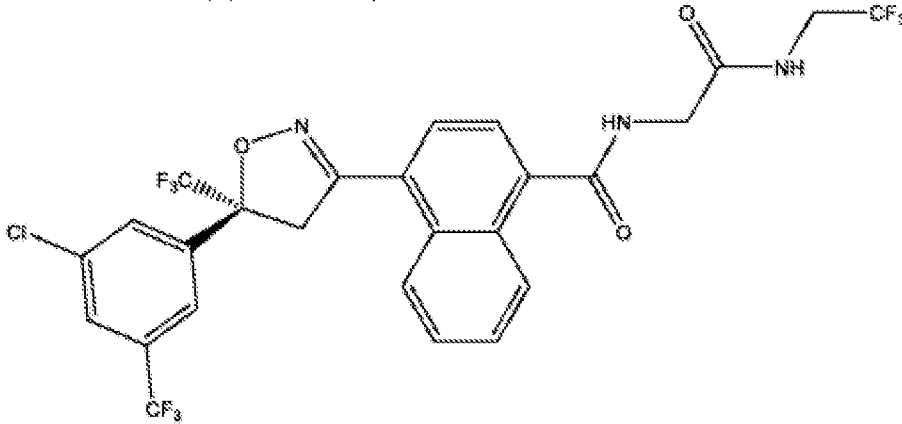
Parámetros de Estructura Cristalina	
Fórmula Química	C ₃₃ H ₂₅ ClF ₉ N ₃ O ₃
Volumen	1561,42 Å ³
Sistema de cristal	Triclinico
Grupo espacial	P1
a	8,2010 Å
b	10,7031 Å
c	18,6462 Å
α	75,6862°

ES 3 010 321 T3

β	84,2126°
γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497
Índices R	5,5 %
Parámetro de Estructura Absoluta	-0,03
Moléculas por celda	2
Intervalo de theta para recopilación de datos	1,98° hasta 26,44°

REIVINDICACIONES

1. Solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner que tiene la fórmula:



(S)-Afoxolaner

5 2. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta seleccionados del grupo que consiste en:

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746

± 0,2 2-theta, tal como se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu-K α .

10 3. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en:

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,

ES 3 010 321 T3

19,894 y
12,746

± 0,2 2-theta.

5 4. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo, tal como se muestra en la Figura 8.

10 5. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de 83 °C a 87 °C, correspondiente al solvato de tolueno.

10 6. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de 84,7 °C, correspondiente al solvato de tolueno.

15 7. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un termograma de calorimetría de barrido diferencial, tal como se muestra en la Figura 7.

20 8. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso del 10,5 % de 26 °C a 160 °C.

20 9. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** un termograma de análisis termogravimétrico, tal como se muestra en la Figura 7.

25 10. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** parámetros de celda unitaria iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de celda de simetría	Triclínico
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å
Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497

30 11. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** parámetros de celda unitaria iguales a los de la siguiente celda:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de celda de simetría	Triclínico
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å
Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°

ES 3 010 321 T3

Densidad (g/cm ³)	1,497
Índices R	5,5 %
Parámetros de Estructura Absoluta	-0,03

12. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** tener dos o más de las siguientes características:

- 5 i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres valores 2-theta seleccionados del grupo que consiste en

Ángulo
2-Theta°
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746

± 0,2 2-theta;

- 10 ii) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con el espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 8;
- iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma a una temperatura de entre 83 °C y 87 °C;
- 15 iv) un termograma de calorimetría diferencial de barrido, tal como se muestra en la Figura 7; y
- v) un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) igual al que se muestra en la Figura 7.

13. Solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, en el que la relación molar de (S)-afoxolaner con respecto a tolueno es 1:1.

20 14. Composición plaguicida o parasiticida que comprende el solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, y al menos un portador o excipiente agrícola o farmacéuticamente aceptable.

25 15. Composición plaguicida o parasiticida, según la reivindicación 14, que comprende el solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, en la que dicho solvato de tolueno cristalino está mezclado con una o más formas polimórficas distintas y/o un compuesto amorfo de (S)-afoxolaner.

16. Composición plaguicida o parasiticida, según la reivindicación 15, en la que al menos el 80 % de (S)-afoxolaner es una forma de solvato de tolueno cristalino.

30 17. Composición plaguicida o parasiticida, según la reivindicación 15, en la que la composición comprende al menos un 95% en peso del solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, basado en el peso total del compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

35 18. Composición plaguicida o parasiticida, según la reivindicación 15, en la que la composición comprende al menos un 98% en peso del solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, basado en el peso total del compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

19. Procedimiento para preparar el solvato de tolueno cristalino, según la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso cristalizar (S)-afoxolaner a partir de tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente.

40 20. Procedimiento, según la reivindicación 19, que comprende cristalizar (S)-afoxolaner a partir de una mezcla de tolueno y ciclohexano.

ES 3 010 321 T3

21. Procedimiento, según la reivindicación 20 en el que la mezcla de tolueno y ciclohexano comprende una relación de 50:50 a 99:1 (v/v) de tolueno con respecto a ciclohexano.
- 5 22. Procedimiento, según la reivindicación 19 que comprende:
a) proporcionar una solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente;
b) obtener el solvato cristalino de (S)-afoxolaner a partir de la solución de la etapa a); y
c) aislar el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner.
- 10 23. Procedimiento, según la reivindicación 22, en el que la solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente, se obtiene combinando (S)-afoxolaner sólido y tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente, y calentando la combinación.
- 15 24. Procedimiento, según la reivindicación 23, en el que la combinación se calienta hasta una temperatura de entre 50° C y 80° C.
25. Procedimiento, según la reivindicación 22, en el que el solvato de tolueno cristalino de (S)-afoxolaner se obtiene enfriando la solución de la etapa a).
- 20 26. Procedimiento, según la reivindicación 25, en el que la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura inferior a 20 °C.
- 25 27. Procedimiento, según la reivindicación 25, en el que la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura inferior a 15 °C.
28. Procedimiento, según la reivindicación 25, en el que la solución de la etapa a) se enfría hasta una temperatura de 10 °C.

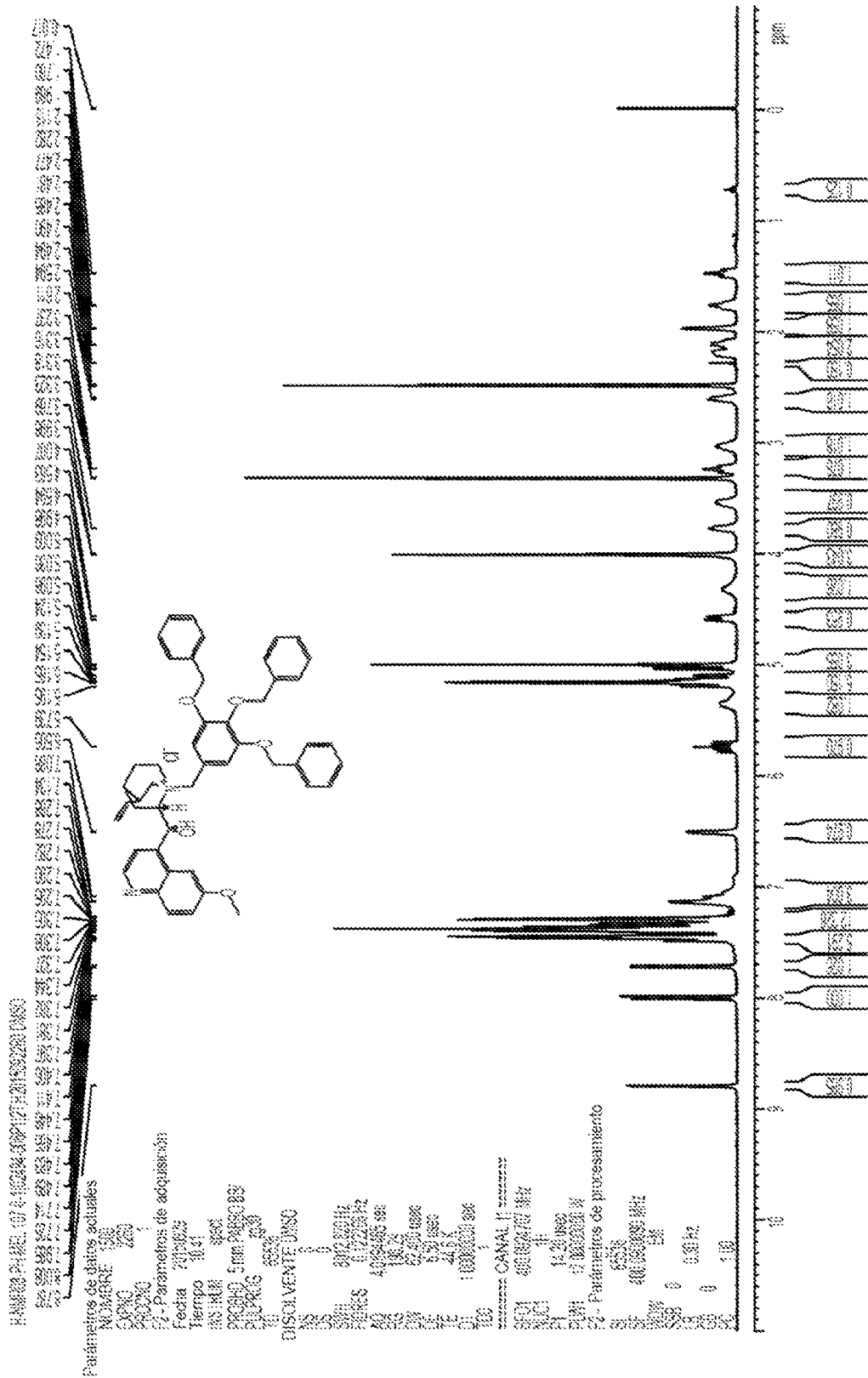


FIG 1: Espectro de RMN de ¹H de catalizador de transferencia de fase quiral (Illa-13-1) preparado en el ejemplo 1 en DMSO-d₆.

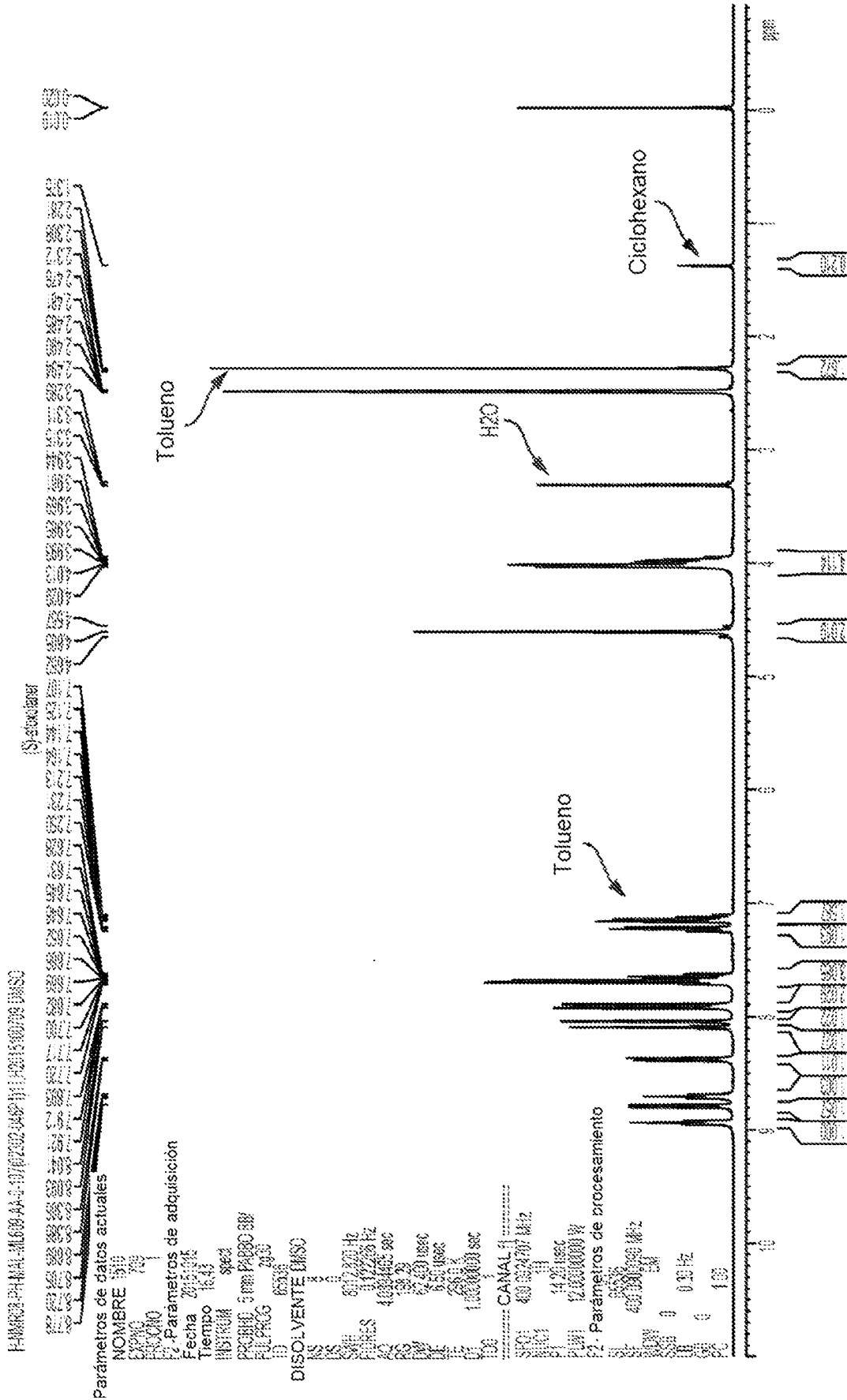


FIG. 3: RMN de ^1H de (S)-afloxolaner en DMSO- d_6 preparado en el ejemplo 7

HAMMER PHARMA, S.L. 01594220X-001P217E200701026 D0650

RMN 1H de afoxolaner (racémico)

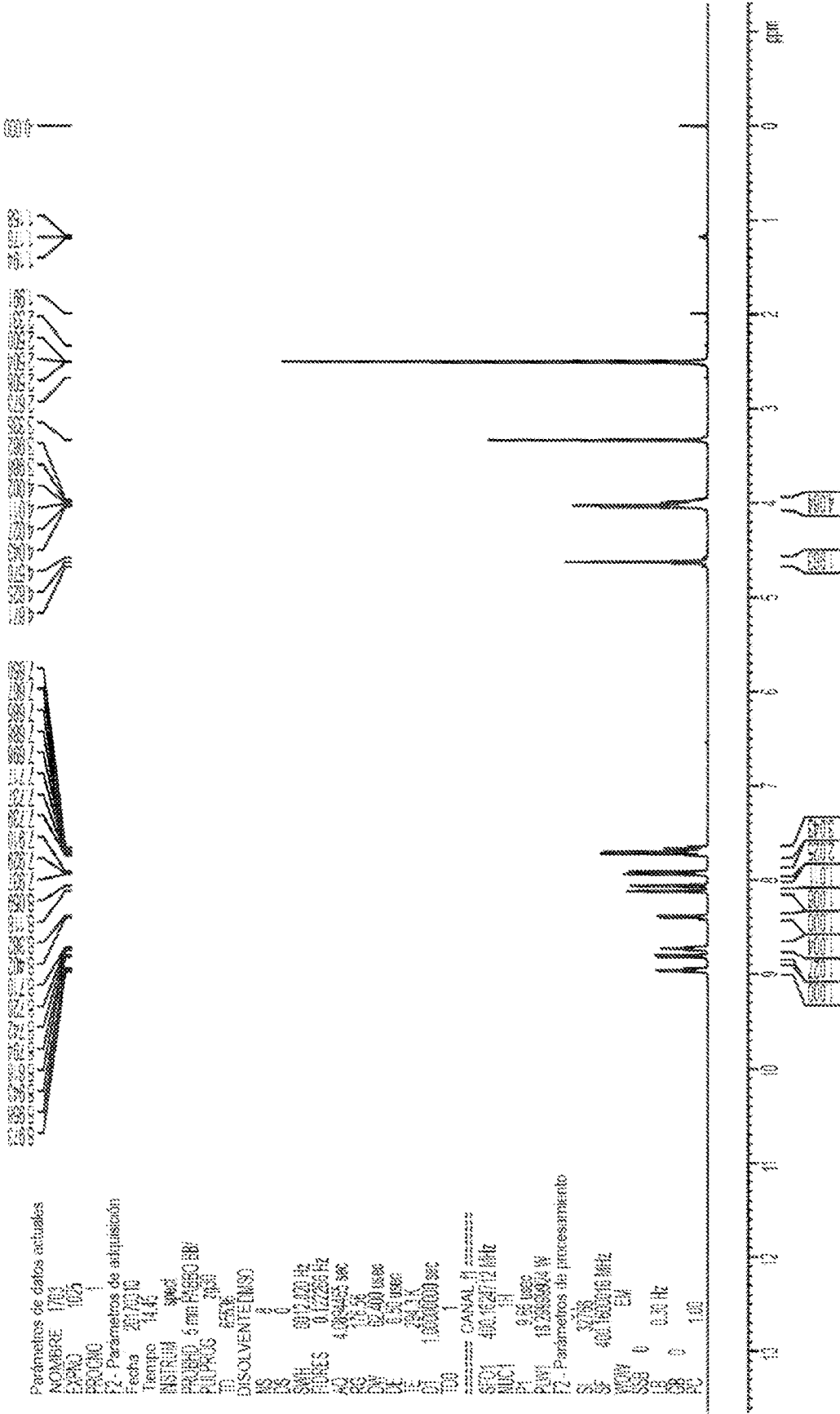
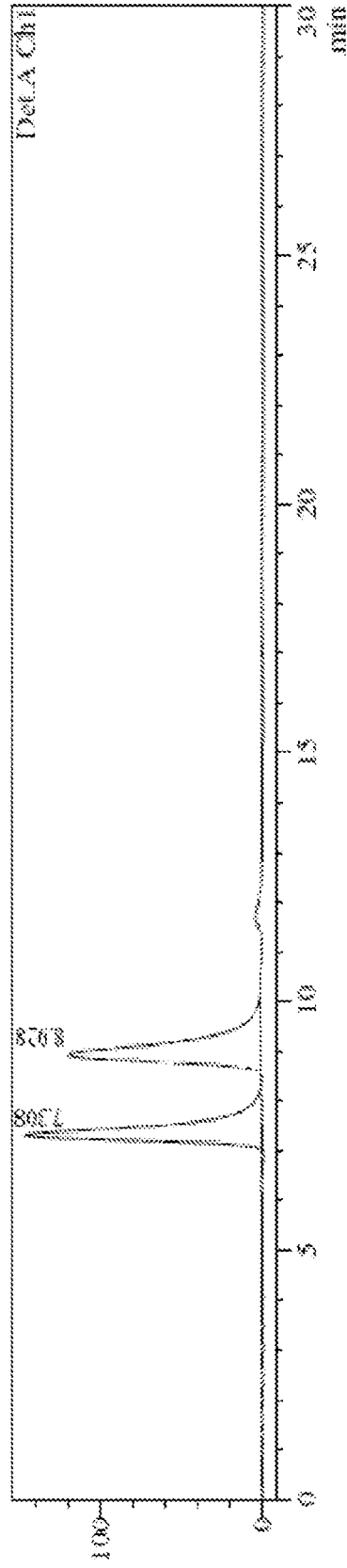


FIG. 4: RMN 1H de afoxolaner (racémico) en DMSO-d6

Cromatograma
 PH-MAL-ML925-1-23(52001-129P2) D:\Data-building 52015\201503\20150304\PH_MAL_ML925-1-23(52001-129P2).lcd
 mV



1 Det.A Chi

Tabla de picos

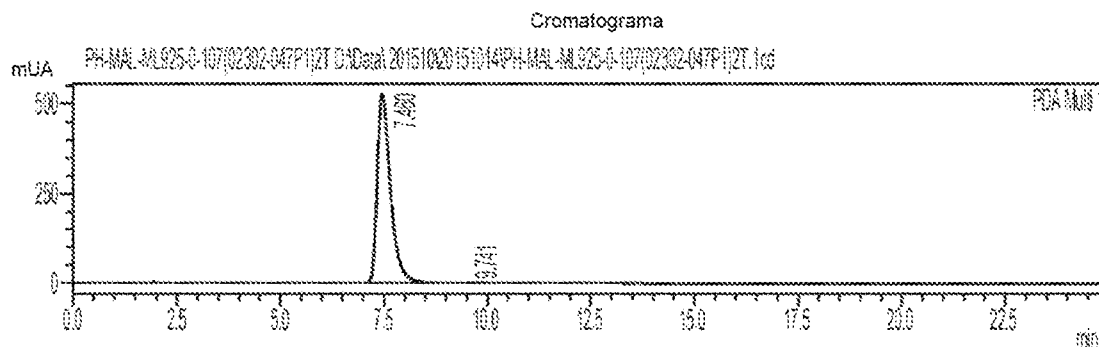
Detector A Chi 240nm						
Pico: %	Tiempo de ret	Altura	Altura %	Area	Area %	
1	7.308	146668	55.281	3038679	48.917	
2	8.928	118640	44.719	3141932	51.083	
Total		265308	100.000	6180611	100.000	

FIG. 5: HPLC quiral de afoxolaner (racémico) utilizando el procedimiento HPLC del ejemplo 3

ES 3 010 321 T3

Método Analítico
 Columna: IA 4,6*150mm 5,0
 Flujo isocrático: HEX:IPA = 90:10
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detector UV/240 nm
 Temperatura de columna: 30 °C

Preparación de muestra: 2,0 mg/ml
 Diluyente(s): Etanol



1 PDAM.MS.1

Tabla de picos

PCA.CH1 240nm 4mm

Pico #	Tiempo de ret.	Altura	Altura %	Área	Área %
1	7.460	525530	99.70%	1175564	99.92%
2	9.741	156	0.29%	43949	0.37%
Total		527096	100.00%	1179963	100.00%

FIG. 6: HPLC quiral de (S)-afoxolaner utilizando procedimiento de HPLC del ejemplo 3

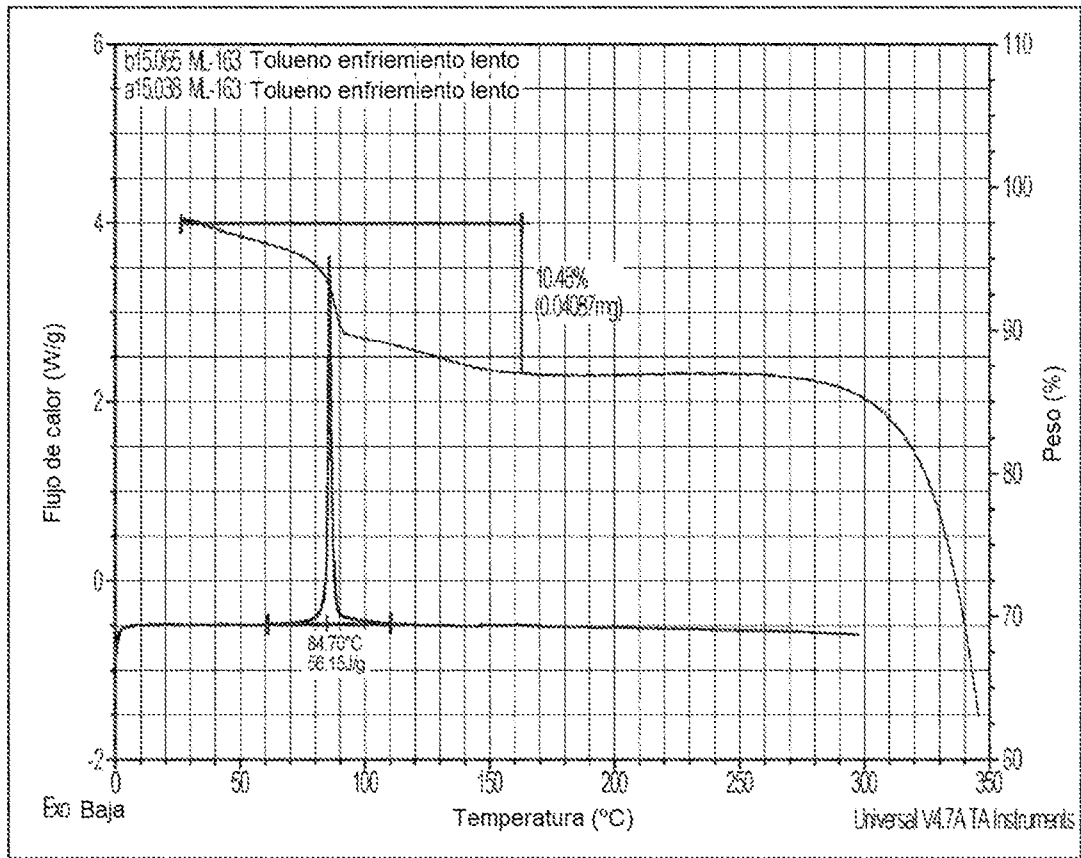


FIG. 7: TGA y DSC de solvato de tolueno de (S)-afoxolaner del ejemplo 12

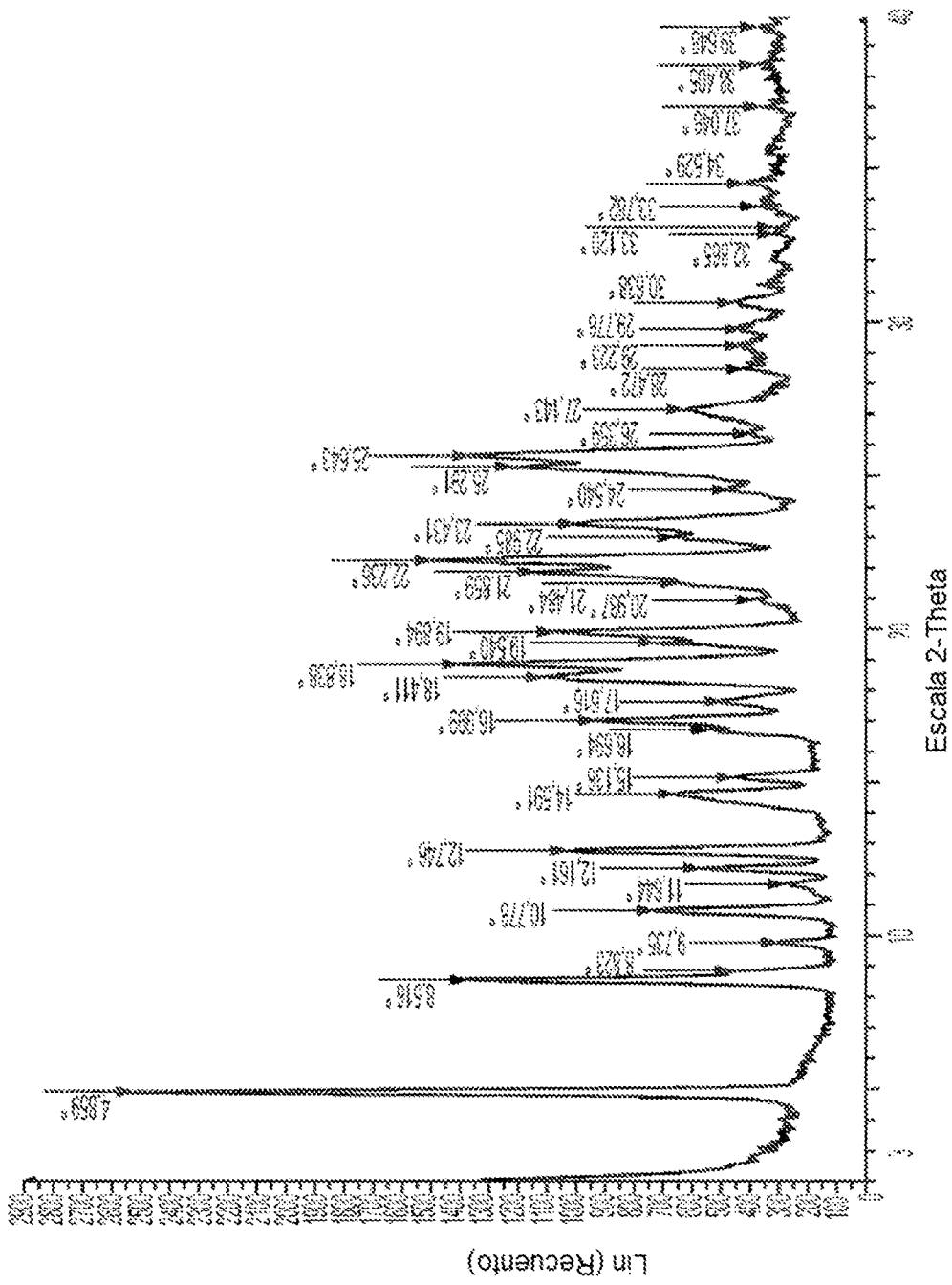


FIG. 8: Difracción de rayos X en polvo de solvato de tolueno de (S)-atoxolaner del ejemplo 12

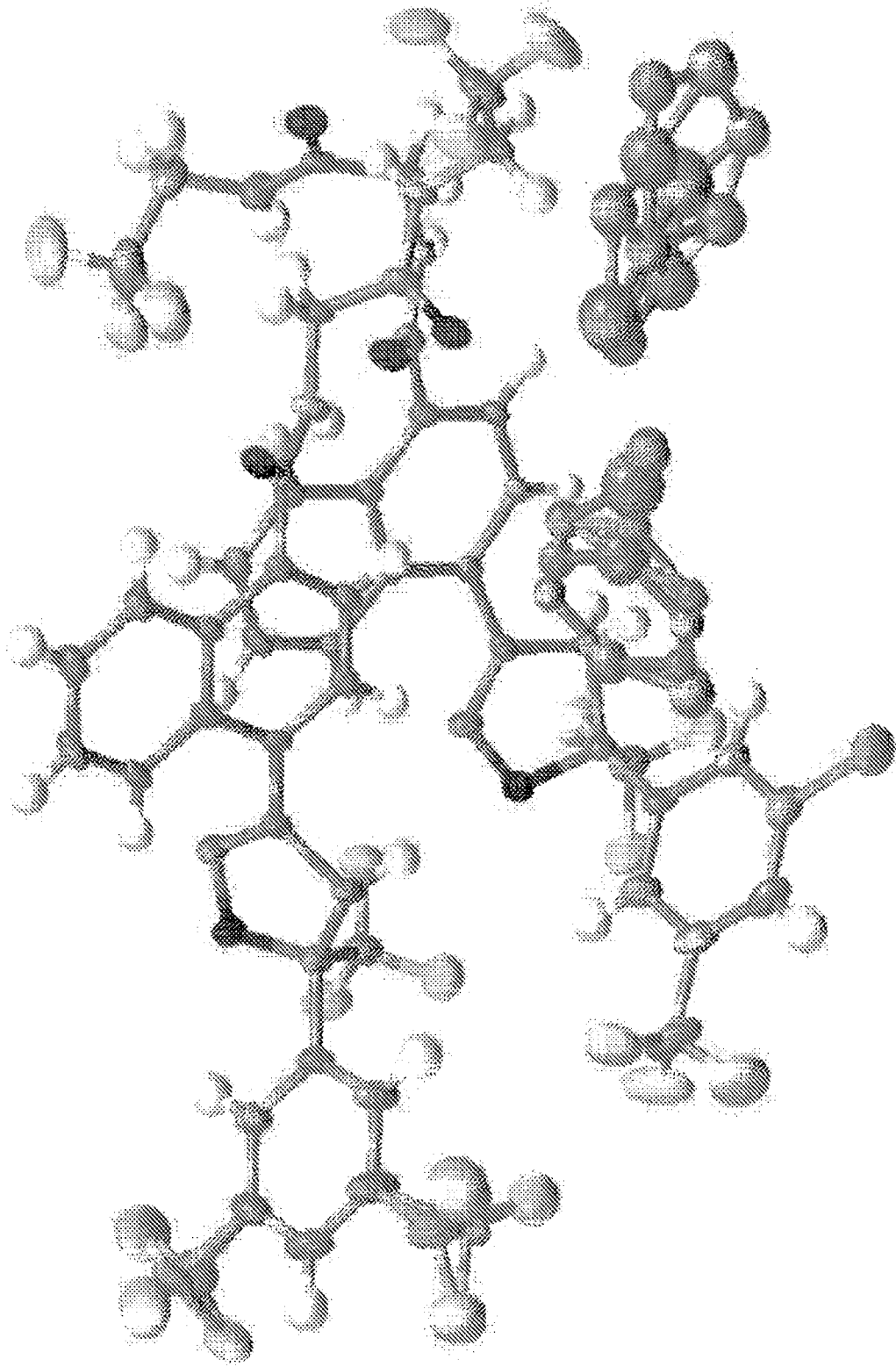


FIG. 9: Estructura cristalina de un solo cristal de (S)-afoxolaner

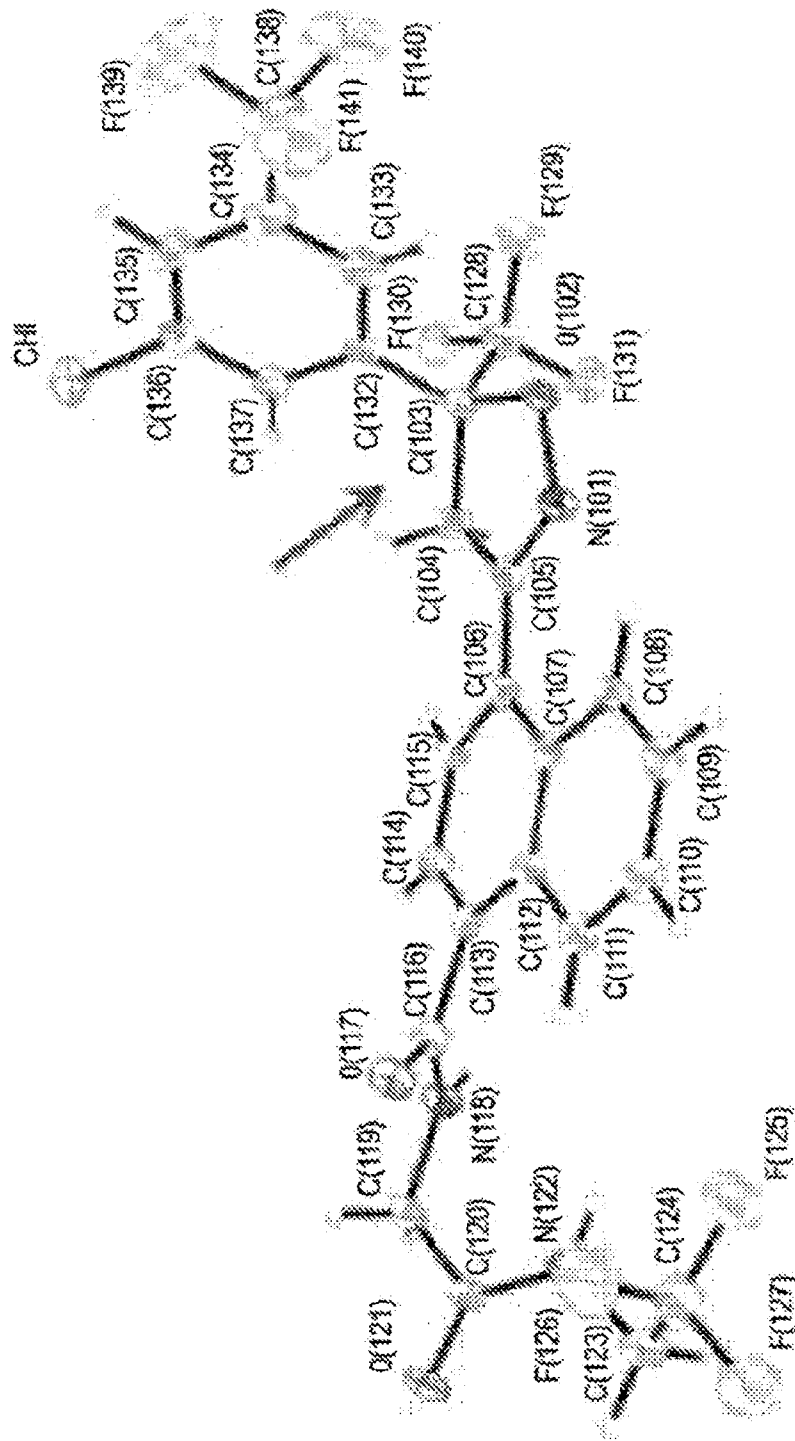


FIG. 10: Estructura molecular de (S)-afoxolaner a partir del software Cerius 2