PRODUCIÓN DE UN SOLVATO CRSITALINO DE (S)-AFOXOLANER Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee procesos estereoselectivos para preparar compuestos de isoxazolina enriquecidos en un enantiómero. También se provee un novedoso solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que se prepara usando los procesos de la invención. La invención también provee novedosos catalizadores de transferencia de fase quiral a base de quinina y procesos para preparar los catalizadores novedosos.

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 62/319.207, presentada el 6 de abril de 2016, que se incorpora aquí como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los animales, tales como mamíferos y aves, a menudo son susceptibles de sufrir infestaciones/infecciones por parásitos. Dichos parásitos pueden ser ectoparásitos, como por ejemplo insectos, y endoparásitos tales como filarias y otros gusanos. Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

-pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tal como *Ctenocephalides felis* y semejantes);

-garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. y semejantes);

-ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y

semejantes);

-piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Cheiletiella* spp., *Linognathus* spp. y semejantes);

-mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y semejantes); y

- moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. y semejantes).

Las pulgas constituyen un problema particular porque no sólo afectan adversamente la salud del animal o ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales y seres humanos, como por ejemplo la tenia del perro (*Dipilidium caninum*).

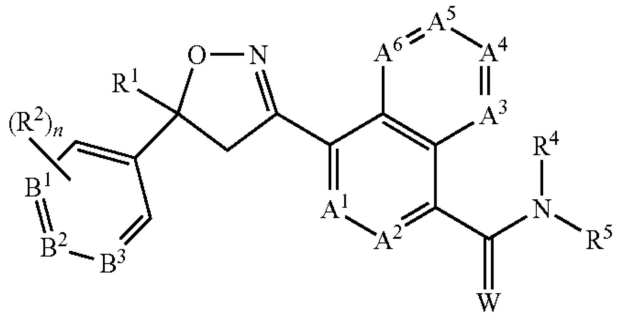
De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica de un animal o humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos tanto en humanos como en animales. Las principales enfermedades que causan las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

Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a sufrir infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado es afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es la garrapata de género *Rhipicephalus* (*Boophilus)*, especialmente

las de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, como por ejemplo la *Rhipicephalus* (*Boophilus) microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en el pasto donde se alimentan los animales de granja.

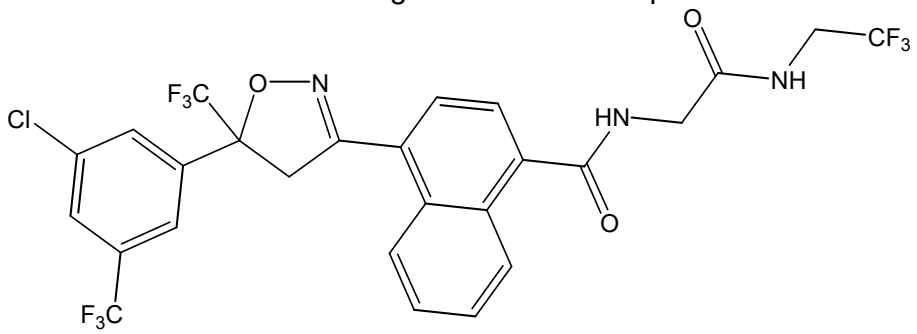
Los animales y seres humanos también padecen infestaciones por endoparásitos que incluyen, por ejemplo, a la helmintiasis que más frecuentemente es causada por un grupo de gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenias), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o duelas). Estos parásitos afectan adversamente la nutrición del animal y causan pérdidas económicas severas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, y también afectan a los animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de los animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre o en otros tejidos y órganos, tales como filarias y la etapas extra-intestinales de *Strogyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

Recientemente, se ha demostrado que el isoxazol y los compuestos que contienen isoxazolina son eficaces contra los parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, en US 7.964.204 y US 8.410.153 (de DuPont, que se incorporan aquí como referencia) se divulgan compuestos de isoxazolina de acuerdo con la siguiente Fórmula (I), que son activos contra los ectoparásitos y/o endoparásitos.



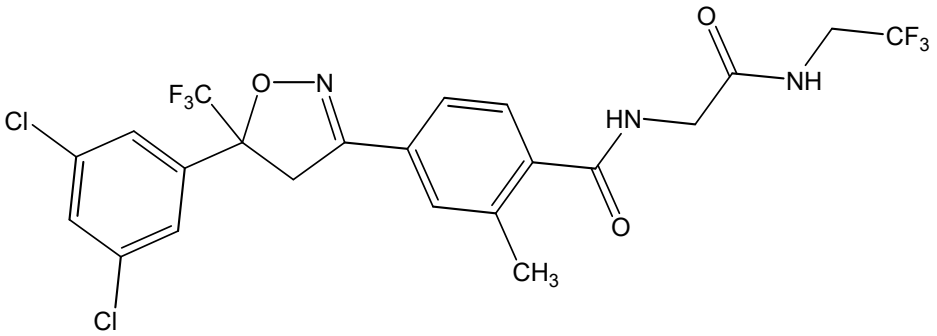
(I)

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

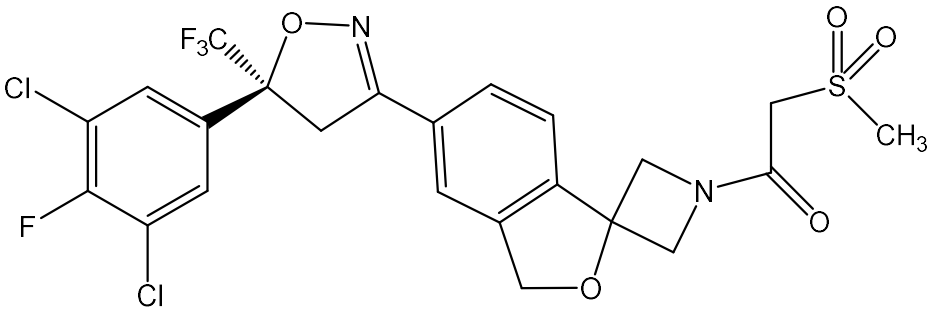


afoxolaner

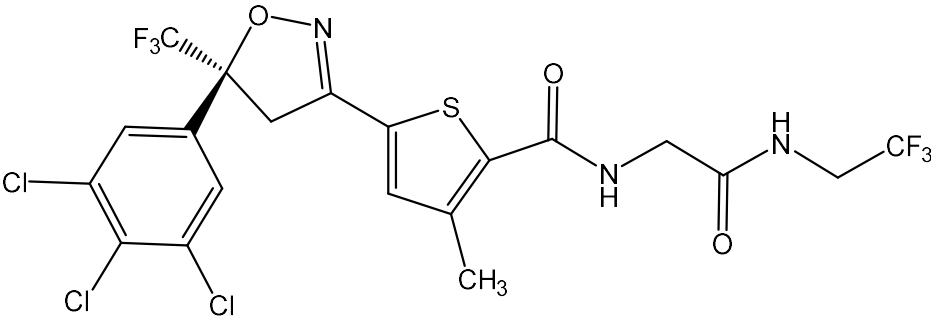
Otros compuestos de isoxazolina que se ha descubierto que son altamente activos contra insectos parásitos y arácnidos se conocen por sus nombres no registrados: fluralaner (véase US 7.662.972, que se incorpora como referencia), sarolaner (véase US 8.466.15, que se incorpora como referencia) y lotilaner (véase, por ejemplo US 8.383.659, que se incorpora como referencia). Las estructuras de estos compuestos se muestran a continuación:



Fluralaner



Sarolaner



Lotilaner

Además, las solicitudes de patente publicadas números US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & 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 la Patente de los EE.UU. número

7.951.828 (todas las cuales se incorporan aquí como referencia) describen otros diversos compuestos de isoxazolina parasiticidas.

En el campo que los compuestos de isoxazolina, se sabe que tienen un átomo de carbono cuaternario quiral tal como el átomo de carbono adyacente al oxígeno en el anillo de los compuestos de isoxazolina que se describió previamente, tienen por lo menos dos isómeros ópticos (enantiómeros) que son imágenes especulares entre sí. Además, a veces uno de los enantiómeros de los compuestos biológicamente activos es más activo que el otro enantiómero. Además, a veces 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, el aislamiento del enantiómero más activo de una mezcla puede ser costoso y dar lugar al desperdicio de hasta la mitad de la mezcla racémica preparada.

Se han descrito los procesos para preparar ciertos compuestos de isoxazolina enriquecidos en un enantiómero usando algunos catalizadores de transferencia de fase derivados de alcaloides de cinchona. Por ejemplo, los documentos US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, WO 2013/116236 A1 y WO 2014/081800 A1 (que se incorporan aquí como referencia) describen la síntesis de ciertos agentes activos de isoxazolina enriquecidos en un enantiómero usando 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 de isoxazolina plaguicidas. Sin embargo, estos documentos no describen a los procesos ni a ciertos catalizadores que se describen en el presente documento.

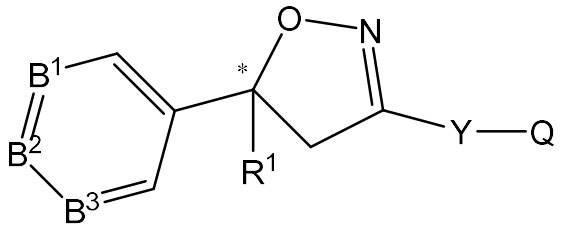
INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente ("documentos citados en la presente") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye un reconocimiento que dicho documento constituya un tema del arte anterior para la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

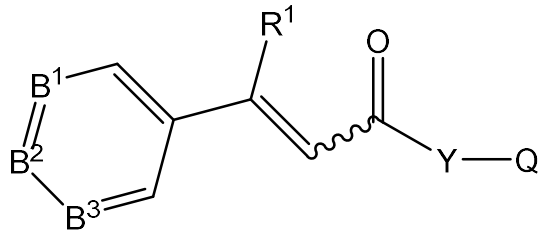
La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos antiparasitarios de isoxazolina enriquecidos enantioméricamente y a novedosos catalizadores de transferencia de fase útiles para dichos procesos. En una forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina con la siguiente fórmula (I), que está enriquecido en un enantiómero:



(I)

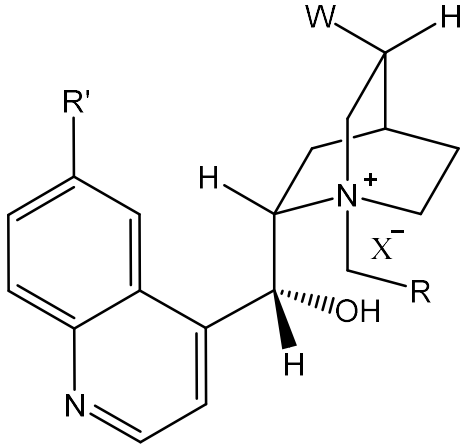
donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q se definen aquí y donde el asterisco significa que el átomo de carbono es un átomo de carbono cuaternario quiral;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

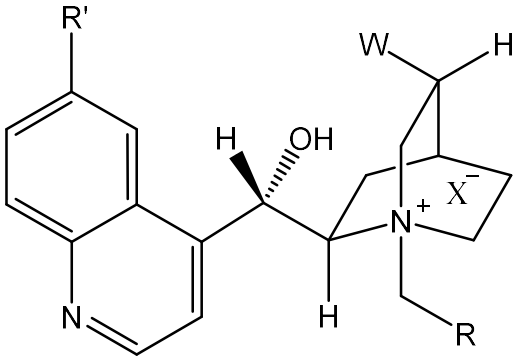


(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son según se los define para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)

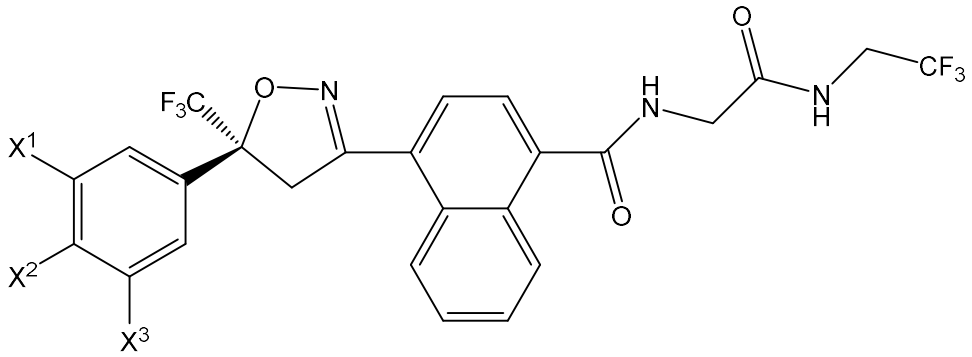


(IIIb)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un contraión que incluye halógeno, mesilato, tosilato, triflato, brosilato, nonilato, tresilato, y otros similares.

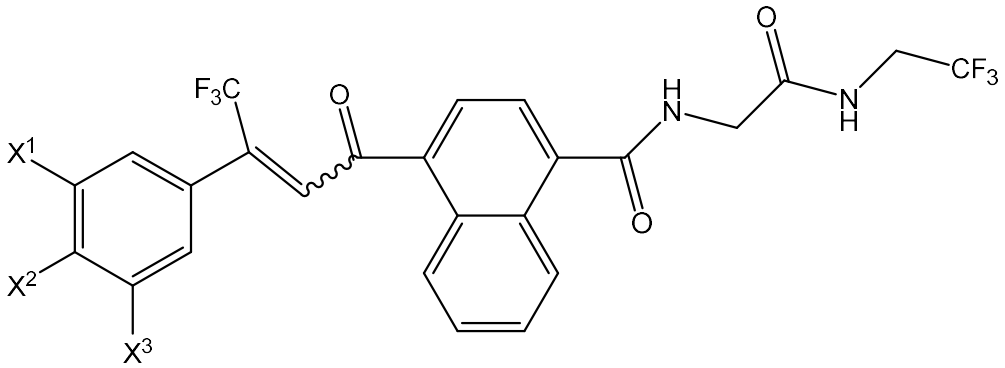
Se ha demostrado que el enantiómero *(S)* de los compuestos antiparasitarios de fórmula (I) es más activo contra los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) que el enantiómero *(R)*. El enantiómero *(S)* de los compuestos se obtiene como el producto principal cuando se utiliza un catalizador de transferencia de fase de fórmula (IIIa) y cuando se utiliza (IIIb) se obtiene el enantiómero *(R)* como el producto principal.

En otra forma de realización de la invención, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IA, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



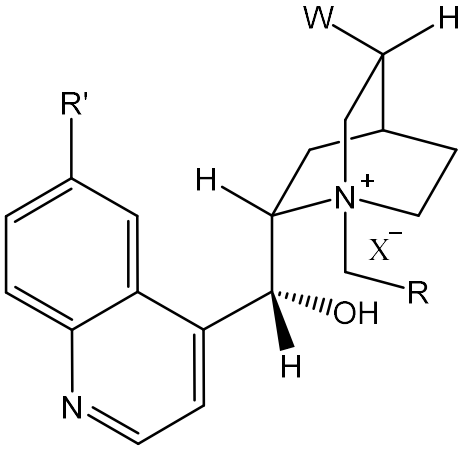
(S)-IA

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



(IIA)

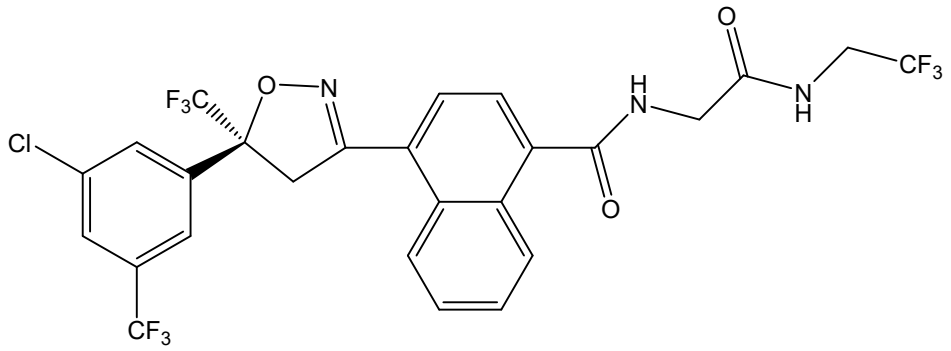
donde X^1, X^2 y X^3 tienen los significados descritos anteriormente para la Fórmula IA, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



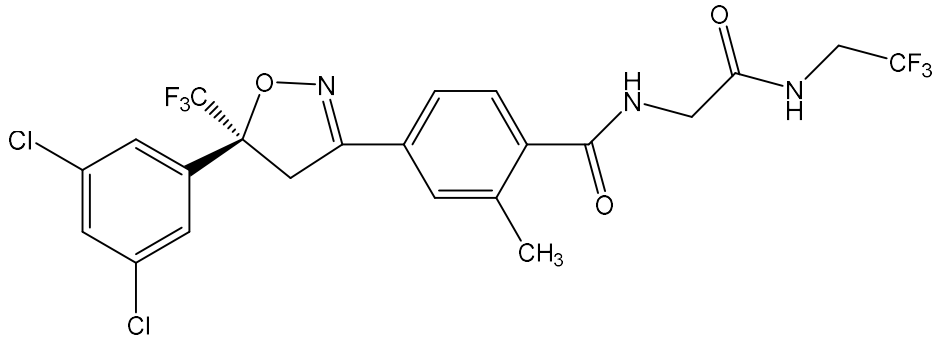
(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión.

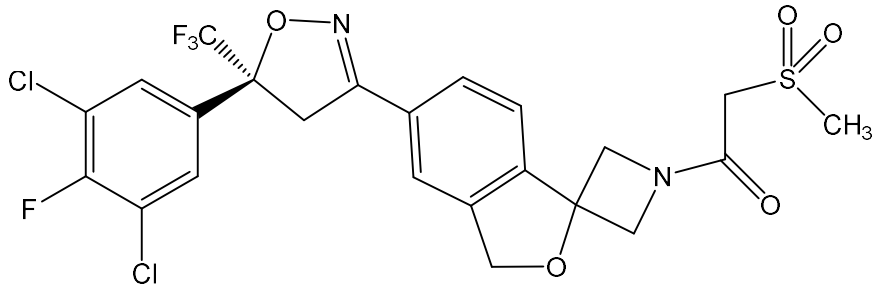
En otras formas de realización, la invención provee procesos para la preparación de los siguientes compuestos enriquecidos en el enantiómero *(S)* usando un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



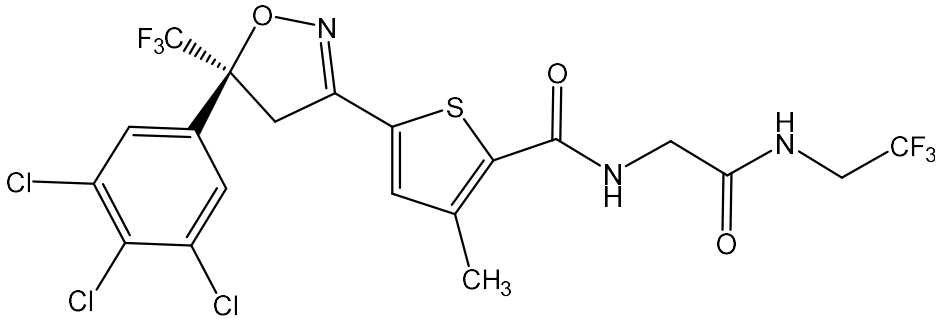
(S)-afoxolaner



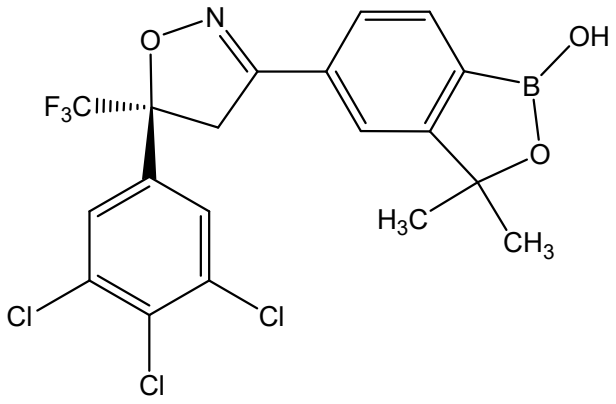
(S)-fluralaner



sarolaner



lotilaner



(S)-ID-1

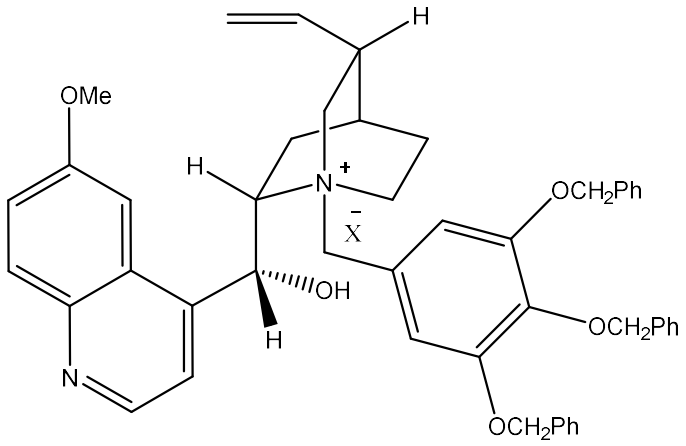
En otra forma de realización de la invención, los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S), que se preparan usando el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa), se purifican y se enriquecen adicionalmente en el enantiómero (S) por cristalización usando un solvente aromático incluyendo, pero de manera no taxativa, a: tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno.

En otra forma de realización, la invención provee una forma de solvato cristalino con tolueno de (*S*)-afoxolaner preparado por cristalización del compuesto desde tolueno o una mezcla de solventes que contiene tolueno. También se prevé el uso de otros solvatos del enantiómero (S) de los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) de la invención con solventes aromáticos tales como etilbenceno, xilenos, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno.

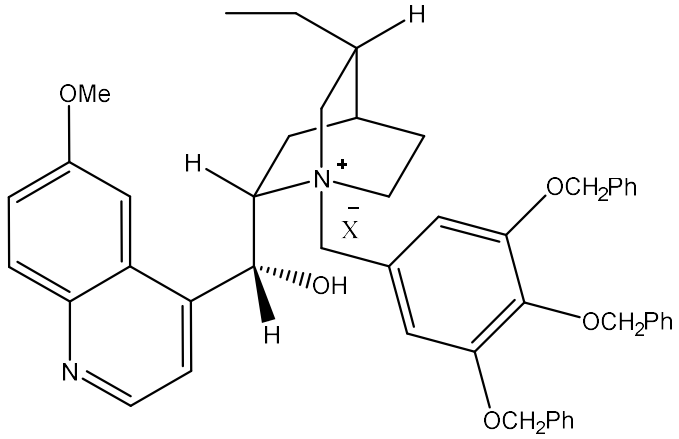
En otras formas de realización, la invención provee composiciones veterinarias antiparasitarias que comprenden los compuestos de fórmula (I)

enriquecidos en el enantiómero (S) y métodos y usos de los compuestos y composiciones para tratar y prevenir infestaciones parasitarias o infecciones en animales. También se incluyen composiciones, métodos y usos agrícolas que comprenden a los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) para combatir plagas animales y proteger cultivos y plantas de dichas plagas.

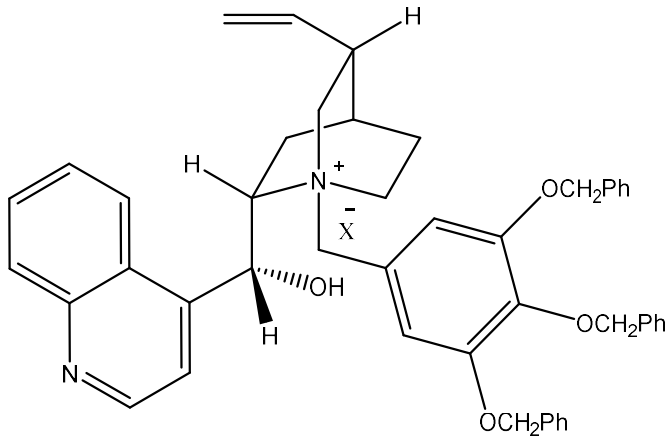
En otra forma de realización, la invención provee un catalizador de transferencia de fase de fórmula (IIIa-13-1), fórmula (IIIa-13-2), fórmula (IIIa-13-3) o fórmula (IIIa-13-4), novedoso y que presenta actividad inventiva o una mezcla de cualquiera de dichos catalizadores:



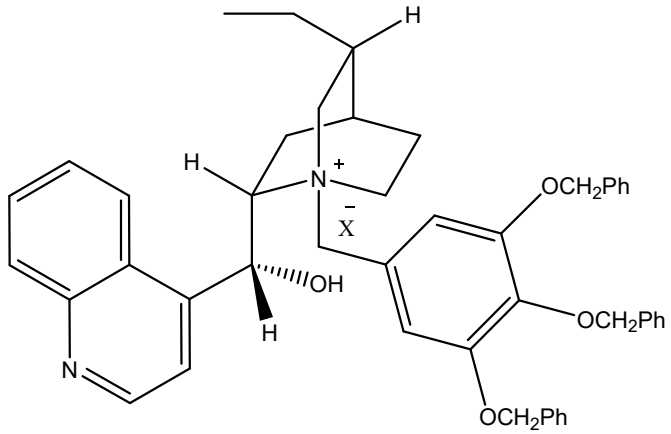
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

donde X^- es un contraión. En una forma de realización de la fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4), X^- es un contraión halógeno tal como cloruro.

En aún otra forma de realización, la invención provee procesos para la preparación de los catalizadores de transferencia de fase quiral según se describen aquí, novedosos y que presentan actividad inventiva.

Un objeto de la invención es que no abarca en la misma a ningún producto conocido previamente, ni a ningún proceso para elaborar el producto o un método de de uso del producto, de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto, proceso o método conocido previamente. Se hace notar además que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la misma ningún producto, proceso o elaboración del producto o método de uso del producto, que no cumpla con la descripción escrita y los requerimientos de habilitación de USPTO (35 U.S.C. §112, primer párrafo) o EPO (Artículo 83 de EPC), de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto conocido previamente, un proceso de elaboración de dicho producto o método de uso del producto.

Dichas formas de realización y otras se divulgan o son obvias al ver la siguiente descripción detallada y son abarcadas por la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La siguiente descripción detallada, que se da a manera de ejemplo, pero sin intenciones de limitar la invención solo a las formas de realización específicas descritas, se pueden comprender mejor en conjunto con las figuras adjuntas, donde:

La Figura 1 muestra los espectros de ##1H RMN del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra los espectros de LCMS (HPLC-Espectros de masas) del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra los espectros de ##1H RMN del solvato con tolueno

del (S)-afoxolaner preparado en el Ejemplo 7 en DMSO-d_6.

La Figura 4 muestra los espectros de ##1H RMN del afoxolaner (racémico) en DMSO-d_6.

La Figura 5 muestra el cromatograma de HPLC quiral del afoxolaner usando el método de HPLC según se describe en el Ejemplo 3.

La Figura 6 muestra el cromatograma de HPLC quiral del (*S*)-afoxolaner preparado en el Ejemplo 7 usando el método de HPLC según se describe en el Ejemplo 3.

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

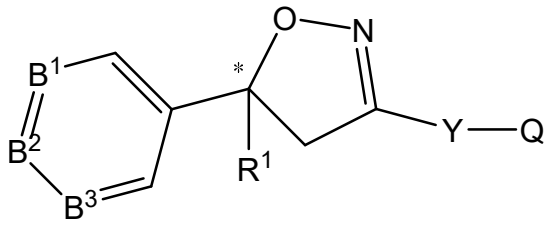
La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno según se describe en el Ejemplo 12.

La Figura 9 muestra la estructura de un único cristal por rayos X del solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un primer aspecto, la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina con la siguiente fórmula (I), que está enriquecido en un enantiómero:



(I)

donde:

B^1, B^2, B^3, son cada uno independientemente C-R o N;

cada R es independientemente H, halógeno, ciano, $-NO_2$, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilo;

R^1 es C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo;

Y es un fenileno, naftileno, indanileno, un heteroarileno de 5 o 6 miembros o un heterobiciclileno fusionado de 8-10-miembros opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, —CN o —NO_2 y NH_2-C(=S)-;

Q es T-NR^2R^3, el grupo (-CH_2-)(-CH_2-)>N-R^3, OH, NH_2, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, halodialquilamino, tiol, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, o un anillo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

T es $(CH_2)_n$, $CH(CH_3)$, CH(CN), C(=O) o C(=S);

R^2 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo;

R^3 es H, OR^7, NR^8R^9 o Q^1; o alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o

dialquilaminocarbonilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^4; o

R^2 y R^3 son tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, estado dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y alcoxi;

cada R^4 es en forma independiente halógeno; alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, cicloalquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^5 es en forma independiente halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^7 es H; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R^8 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo;

R^9 es H; Q^3; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^4; o

R^8 y R^9 son tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, estado dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos seleccionado entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, estando cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^5;

Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

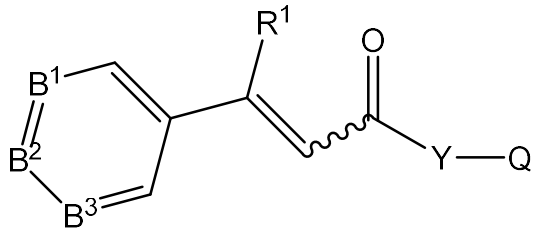
Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6; y

n es 1, 2 o 3;

donde el asterisco significa que el átomo de carbono es un átomo de

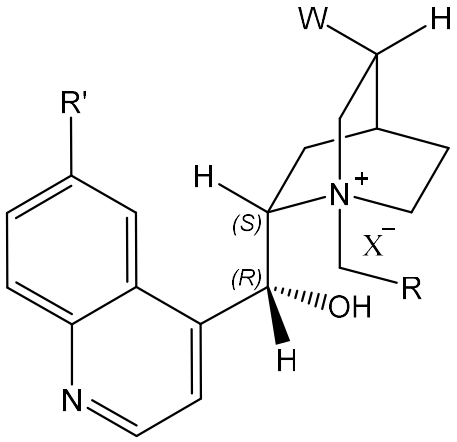
carbono cuaternario;

que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):

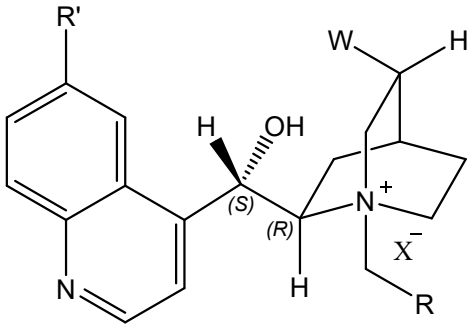


(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son según se los define para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, R' es un hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es un etilo o vinilo y X^- es un anión. En las estructuras (IIIa) y (IIIb) que se mostraron previamente, la estereoquímica se muestra para mayor claridad. En una forma de realización, X^- es un contraión halógeno. En otra forma de realización, X^- es un cloruro o bromuro. En otra forma de realización, X^- es un contraión tosilato, mesilato, triflato, brosilato, nosilato o trisilato, y similares.

En una forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) que se mostró anteriormente, enriquecido en un enantiómero, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) según se definió antes, con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb); y aislar el producto por cristalización.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) que se mostró anteriormente, enriquecido en un enantiómero, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) según se definió antes, con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb); y aislar el producto por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático.

En aún otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) que se mostró anteriormente, enriquecido en un enantiómero, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) según se definió antes, con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb); y aislar el producto por cristalización desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una combinación de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende uno o más de dichos solventes.

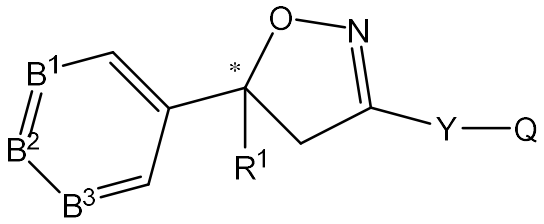
El catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) que se utiliza en el proceso es un factor muy importante para conseguir el mejor

enriquecimiento posible del enantiómero que se desea. Se ha descubierto de manera sorprendente que cuando en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un grupo arilo sustituido, incluyendo al grupo fenilo, el tipo de sustituyente y el grado de sustitución tiene un efecto marcado sobre la estereoselectividad de la reacción. Aunque los catalizadores de transferencia de fase de quinina son conocidos y se utilizan para la síntesis de compuestos de isoxazolina quirales (véase, por ejemplo, el documento WO 2011/104089 A1, que se incorpora como referencia), se ha descubierto sorprendentemente que ciertos sustituyentes mejoran inesperadamente la selectividad de la reacción. Se ha descubierto que los sustituyentes donadores de electrones, como por ejemplo los grupos alcoxi, en el grupo R arilo o heteroarilo mejoran la selectividad para el enantiómero (*S*) si se usa (IIIa). Además, la sustitución múltiple del grupo arilo R con grupos donantes de electrones mejora aún más la selectividad de la reacción para el enantiómero (*S*). Por supuesto, si se invierte la estereoquímica del catalizador quiral y se usa (IIIb), la selectividad es por el enantiómero (*R*).

Las personas expertas en el arte entenderán que en algunas circunstancias se pueden usar mezclas de los catalizadores de transferencia de fase descritos en este documento para conseguir los compuestos de isoxazolina enriquecidos enantioméricamente. Además, se entenderá que un determinado catalizador (por ejemplo, la Fórmula (IIIa-13-1) puede contener pequeñas cantidades de otro catalizador con un grupo W diferente (etilo o vinilo) o R’ (por ejemplo metoxi o hidrógeno). Sin embargo, la presencia de pequeñas cantidades de catalizador sustituido con otros grupos W y R’ seguirá siendo útiles para preparar los compuestos de isoxazolina enriquecidos enantioméricamente que se describen en este documento.

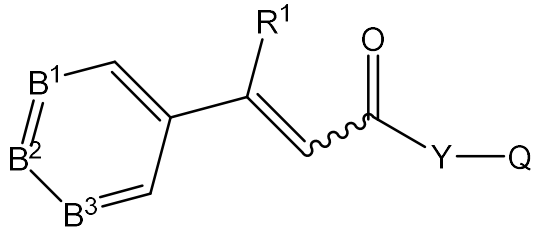
Se ha descubierto que al usar un catalizador de transferencia de fase basado en quinina de fórmula (IIIa) o (IIIb), donde R es un grupo fenilo tri-sustituido con grupos aralcoxi, se obtiene una selectividad sorprendentemente alta en la formación de compuestos de isoxazolina quirales en comparación con los catalizadores de transferencia de fase basados en quinina conocidos, incluso superior a los catalizadores de quinina donde el grupo correspondiente a R es un grupo arilo sustituido con uno o más grupos alcoxi. Por lo tanto, se ha descubierto que los catalizadores de transferencia de fase de fórmula (IIIa) o (IIIb) donde R es un grupo fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos aralcoxi proporcionan una selectividad sorprendente en la formación de compuestos de isoxazolina quirales de fórmula (I) en comparación con los catalizadores de transferencia de fase de quinina conocidos. En una forma de realización preferida, los catalizadores de transferencia de fase de quinina quirales se sustituyen con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$). En una forma de realización particularmente preferida, la invención provee catalizadores de transferencia de fase quiral basados en quinina de fórmula (IIIa) donde W es etilo o vinilo, R' es metoxi o hidrógeno y R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenil3,4,5-tris(benciloxi)fenilo. Se ha demostrado que dichos catalizadores dan una selectividad sorprendentemente mejorada en las reacciones de preparación de compuestos de isoxazolina de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S).

Por consiguiente, en una forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis enantioselectiva de un compuesto de isoxazolina antiparasitario de fórmula (I) enriquecido en un enantiómero:



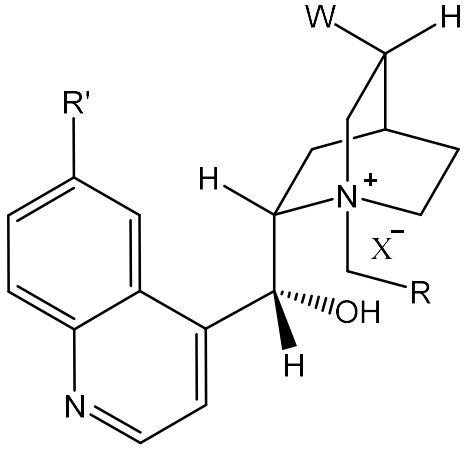
(I)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definieron previamente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

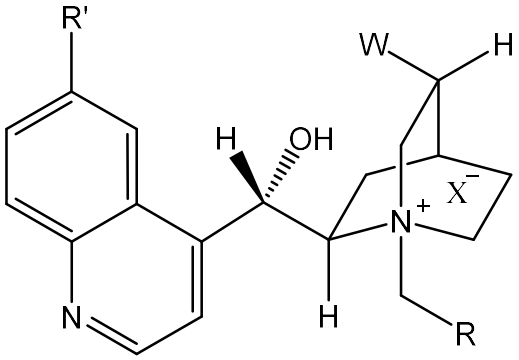


(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definieron para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)

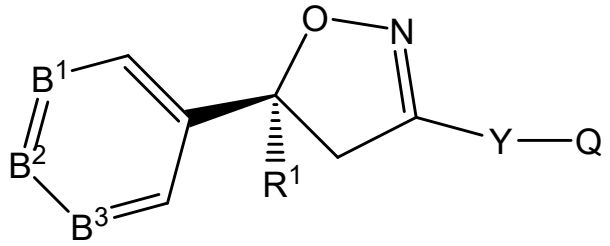


(IIIb)

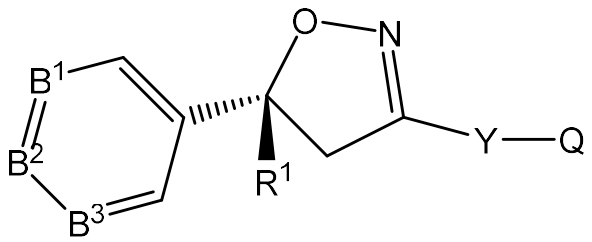
donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos

aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el compuesto. En una forma de realización, X^- es un anión haluro. En otra forma de realización, X^- es un cloruro o bromuro. En otra forma de realización, X^- es un contraión tosilato, mesilato, triflato, brosilato, nosilato o tresilato, o similares. En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de compuestos de isoxazolina de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I que se muestran a continuación:



(*S*)-I

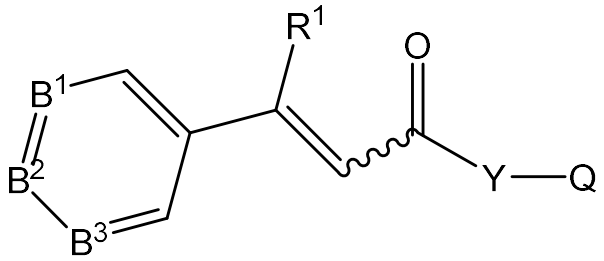


(*R*)-I

donde la mezcla se enriquece en (*S*)-I; y

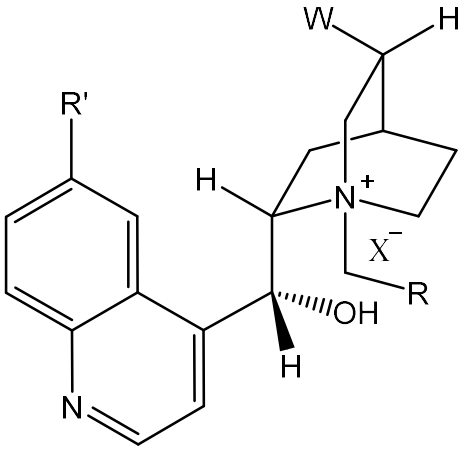
B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q tienen los mismos significados que para la fórmula (I) anterior;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definen para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):

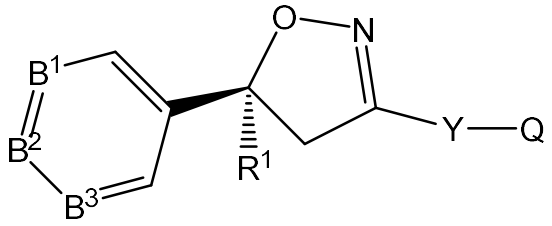


(IIIa)

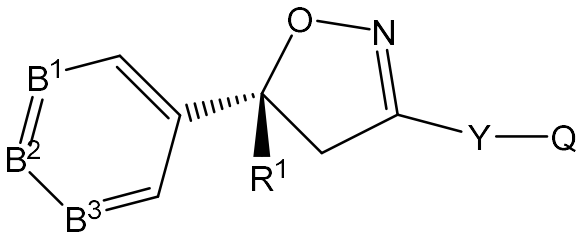
donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W

es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el compuesto. En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de compuestos de isoxazolina de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I que se muestra a continuación:



(*S*)-I



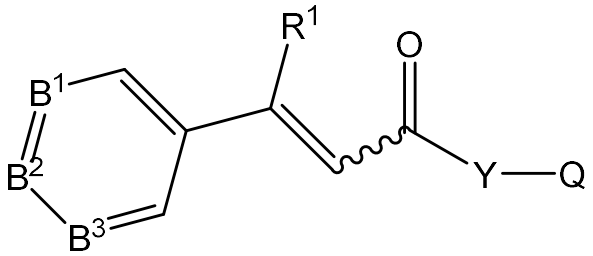
(*R*)-I

donde la mezcla se enriquece en (*R*)-I; y

B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q tienen los mismos significados que para la fórmula

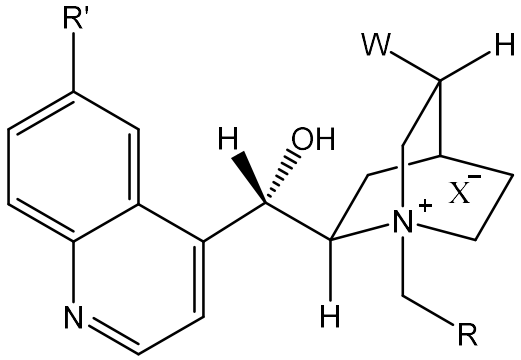
(I) anterior;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definen para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, un base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIb):

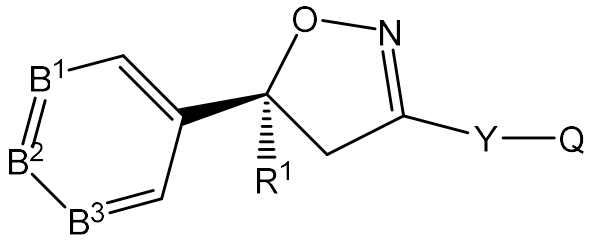


(IIIb)

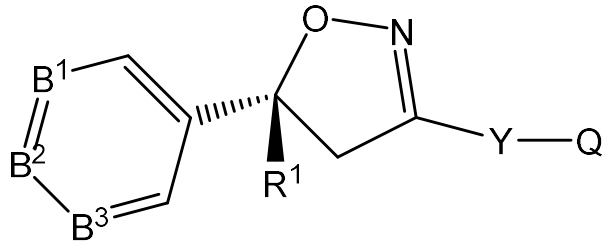
donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno,

etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de compuestos de isoxazolina de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I que se muestra a continuación:



(*S*)-I

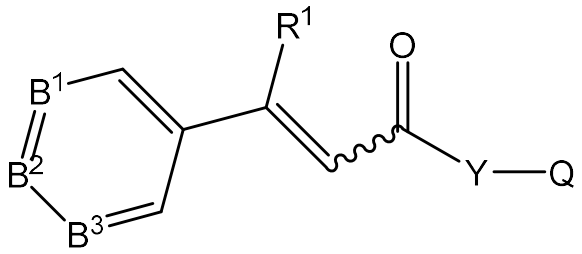


(*R*)-I

donde la mezcla se enriquece en (*S*)-I; y

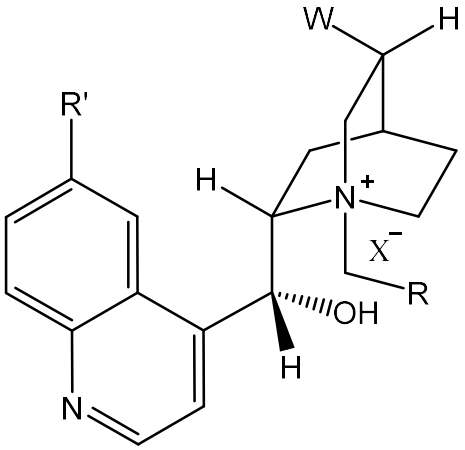
B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q tienen los mismos significados que para la fórmula (I) anterior;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definen para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$), grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquilamino, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el compuesto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se

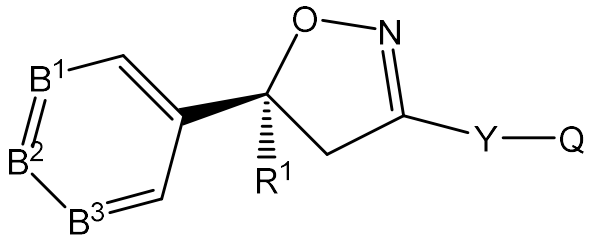
cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en un enantiómero en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 55:45 y aproximadamente 99,9:0,1, de (S)-I a (R)-I. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I que está enriquecido en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 65:35 y aproximadamente 99:1, de (S)-I a (R)-I. En aún otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 70:30 y aproximadamente 99:1, entre aproximadamente 80:20 y aproximadamente 99:1 o entre aproximadamente 90:10 y aproximadamente 99:1, de (S)-I a (R)-I.

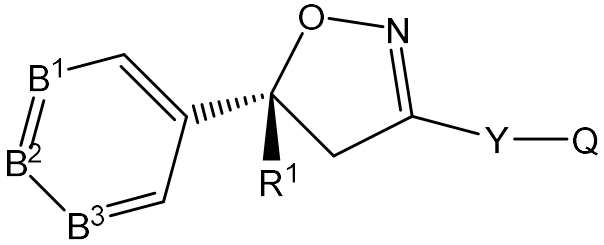
En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros de (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 85:15 y aproximadamente 95:5, de (S)-I a (R)-I. En aún otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros de (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (S)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 87:13 y aproximadamente

93:7, de (S)-I a (R)-I. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre 95:5 y 99:1, de (S)-I a (R)-I.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de compuestos de isoxazolina de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I que se muestra a continuación:



(*S*)-I

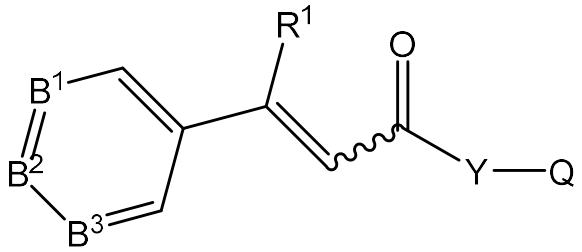


(*R*)-I

donde la mezcla se enriquece en (*S*)-I; y

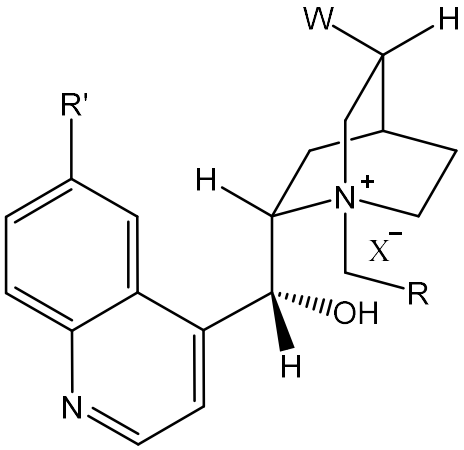
B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q tienen los mismos significados que para la fórmula (I) anterior;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definen para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$), R' es un hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es un etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el compuesto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

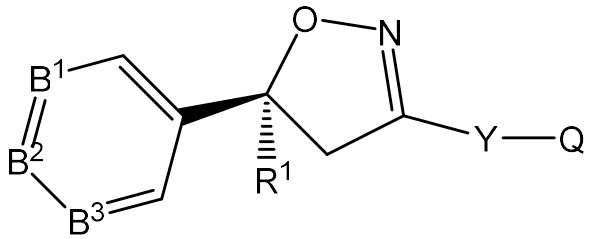
En una forma de realización, la invención provee un proceso para la

síntesis de una mezcla de enantiómeros de fórmula (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla se enriquece en una proporción peso:peso de (*S*)-I a (*R*)-I de entre 55:45 y 99:1. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I que se enriquece en (*S*)-I en una proporción peso:peso de (*S*)-I a (*R*)-I de entre 65:35 y 99:1. En otra forma de realización adicional, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla se enriquece en (*S*)-I en una proporción peso:peso de (*S*)-I a (*R*)-I de entre 70:30 y 99:1, entre 80:20 y 99:1 o entre 90:10 y 99:1. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla se enriquece en (*S*)-I en una proporción peso:peso de (*S*)-I a (*R*)-I de entre 95:5 y 99:1.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros de (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 85:15 y aproximadamente 95:5, de (S)-I a (R)-I. En aún otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros de (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (S)-I en una proporción peso:peso de entre aproximadamente 87:13 y aproximadamente 93:7, de (S)-I a (R)-I. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la síntesis de una mezcla de enantiómeros (*S*)-I y (*R*)-I, donde la mezcla está enriquecida en (*S*)-I en una proporción peso:peso de entre 95:5 y 99:1, de (S)-I a (R)-I.

En otra forma de realización adicional, la invención provee un proceso para la síntesis de un compuesto de isoxazolina de fórmula (*S*)-I en una forma

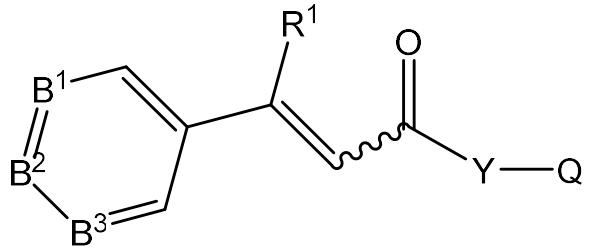
enantiomérica sustancialmente pura (≥ 99:1, relación (*S*)-I a (*R*)-I):



(*S*)-I

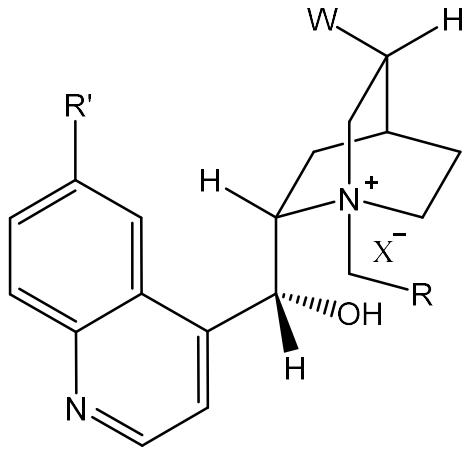
donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q tienen los mismos significados que para la fórmula (I) anterior;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se definieron para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es un arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi (-OCH_2Ph), W es un etilo o vinilo, R' es un hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (*S*)-I se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (*S*)-I se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización, al aislar el producto por cristalización desde un solvente aromático se obtiene como resultado un forma sólida de solvato cristalino con el solvente aromático del enantiómero que se desea aislado que da como resultado una sorprendente purificación del enantiómero que se desea desde la mezcla de reacción porque el compuesto racémico no da la forma solvato.

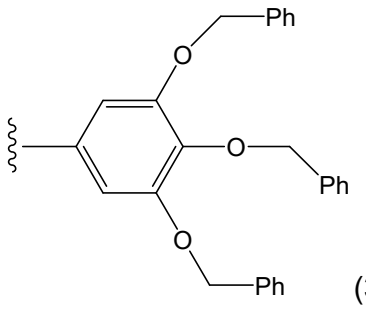
En una forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es

un arilo o heteroarilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un arilo o heteroarilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un arilo o heteroarilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un arilo o heteroarilo sustituido con cuatros grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un arilo o heteroarilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un arilo o heteroarilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un arilo o heteroarilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un arilo o heteroarilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un arilo o heteroarilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un arilo o heteroarilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un fenilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un fenilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un fenilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un fenilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un fenilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es:



(3,4,5-tris(benciloxi)fenilo).

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un fenilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un fenilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un fenilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un fenilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un fenilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización adicional del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un naftilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un naftilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un naftilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un naftilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un naftilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un naftilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un naftilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un naftilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o

metoxi. En otra forma de realización más, R es un naftilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un naftilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un antracenilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un antracenilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un antracenilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un antracenilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un antracenilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un antracenilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un antracenilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un antracenilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un antracenilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un antracenilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un piridilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un piridilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un piridilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un piridilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra

forma de realización, R es un piridilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un piridilo sustituido con un grupo benciloxi (-OCH_2Ph) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un piridilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un piridilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un piridilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un piridilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un pirimidinilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un pirimidinilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un pirimidinilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un pirimidinilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un pirimidinilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un pirimidinilo sustituido con un grupo benciloxi (-OCH_2Ph) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un pirimidinilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un pirimidinilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un pirimidinilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un pirimidinilo sustituido con cinco grupos benciloxi y

R’ es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un quinolinilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un quinolinilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un quinolinilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un quinolinilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un quinolinilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un quinolinilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R’ es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un quinolinilo sustituido con dos grupos benciloxi y R’ es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un quinolinilo sustituido con tres grupos benciloxi y R’ es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un quinolinilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R’ es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un quinolinilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R’ es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un quinolin-4-ilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un quinolin-4-ilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un quinolin-4-ilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un quinolin-4-ilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un quinolin-4-ilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es

un quinolin-4-ilo sustituido con un grupo benciloxi (-OCH_2Ph) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un quinolin-4-ilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un quinolin-4-ilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un quinolin-4-ilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un quinolin-4-ilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un isoquinolinilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un isoquinolinilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un isoquinolinilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un isoquinolinilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un isoquinolinilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un isoquinolinilo sustituido con un grupo benciloxi (-OCH_2Ph) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un isoquinolinilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un isoquinolinilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un isoquinolinilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un isoquinolinilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb)

R es un acridinilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un acridinilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un acridinilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un acridinilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un acridinilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un acridinilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un acridinilo sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un acridinilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un acridinilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un acridinilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización más del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un acridin-9-ilo sustituido con un grupo aralcoxi. En otra forma de realización, R es un acridin-9-ilo sustituido con dos grupos aralcoxi. En otra forma de realización adicional, R es un acridin-9-ilo sustituido con tres grupos aralcoxi. En otra forma de realización más, R es un acridin-9-ilo sustituido con cuatro grupos aralcoxi. En otra forma de realización, R es un acridin-9-ilo sustituido con cinco grupos aralcoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es un acridin-9-ilo sustituido con un grupo benciloxi ($-OCH_2Ph$) y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un acridin-9-ilo

sustituido con dos grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización adicional, R es un acridin-9-ilo sustituido con tres grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización más, R es un acridin-9-ilo sustituido con cuatro grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es un acridin-9-ilo sustituido con cinco grupos benciloxi y R' es un hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es fenilo, naftilo, antracenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinolin-4-ilo, isoquinolinilo, acridinilo o acridin-9-ilo sustituido con un grupo amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo, naftilo, antracenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinolin-4-ilo, isoquinolinilo, acridinilo o acridin-9-ilo sustituido con dos grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En aún otra forma de realización, R es fenilo, naftilo, antracenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinolin-4-ilo, isoquinolinilo, acridinilo o acridin-9-ilo sustituido con tres grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En aún otra forma de realización, R es fenilo, naftilo, antracenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinolin-4-ilo, isoquinolinilo, acridinilo o acridin-9-ilo sustituido con cuatro grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo, naftilo, antracenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinolin-4-ilo, isoquinolinilo, acridinilo o acridin-9-ilo sustituido con cinco grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi.

En otra forma de realización del proceso, en la fórmula (IIIa) o (IIIb) R es fenilo sustituido con un grupo amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y

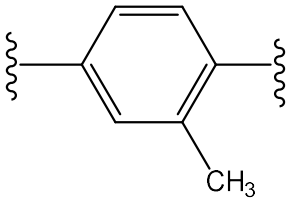
R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con dos grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con tres grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con cuatro grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con cinco grupos amino, C_1-C_3alquilamino o di-C_1-C_3-alquil amino y R' es hidrógeno o metoxi.

En una forma de realización de la invención, B^1, B^2, B^3 en los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) son C-R y cada R es independientemente un H, halógeno, C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En otra forma de realización, B^1, B^2, B^3 en la fórmula (I) o la fórmula (II) son C-R y cada R es independientemente un H, halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo. En una forma de realización, B^1, B^2, B^3 en la fórmula (I) o la fórmula (II) son C-R y cada R es independientemente un H, Cl, F, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3fluoroalquilo. En otra forma de realización, B^1, B^2, B^3 en la fórmula (I) o la fórmula (II) son C-R y cada R es independientemente un H, Cl, F o CF_3.

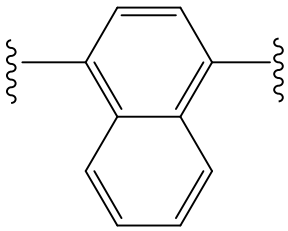
En una forma de realización de la invención, en la fórmula (I) y la fórmula (II) Y es un fenileno opcionalmente sustituido. En otra forma de realización, Y es un naftileno opcionalmente sustituido. En otra forma de realización, Y es un heteroarileno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 átomos que se seleccionan entre S, N y O. En otra forma de realización adicional, Y es un heteroarileno bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 átomos que se seleccionan entre S, N y O.

En otra forma de realización del proceso de la invención, Y se selecciona

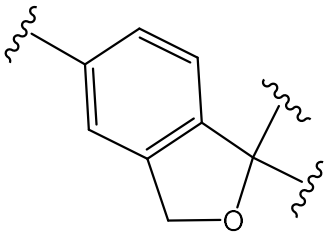
entre Y-1, Y-2, Y-3, Y-4 donde Z es nitrógeno o CH, Y-5 o Y-6:



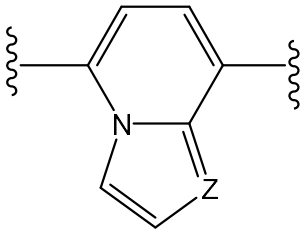
Y-1



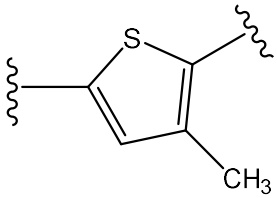
Y-2



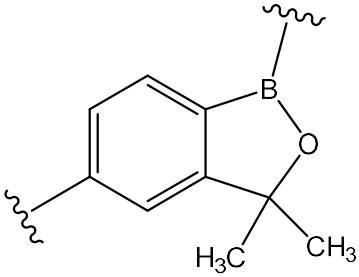
Y-3



Y-4



Y-5



Y-6

En una forma de realización de la invención, el grupo Q en la fórmula (I) o la fórmula (II) es T-NR^2R^3. En otra forma de realización, Q es T-NR^2R^3 donde R^2 es H o C_1-C_3alquilo y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con R^4. En aún otra forma de realización, Q es T-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo o dihaloalquilaminocarbonilo. En otra forma de realización, Q es T-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, haloalquiltio, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo o dihaloalquilaminocarbonilo. En aun otra forma de realización, Q es -$C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En aun otra forma de realización, Q es -$C(O)CH_2S(O)_2CH_3$. En otra forma de realización, Q

es $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Q es el grupo $(-CH_2-)(CH_2-)>N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para sintetizar un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero *(S)* donde:

B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o $C-CF_3$;

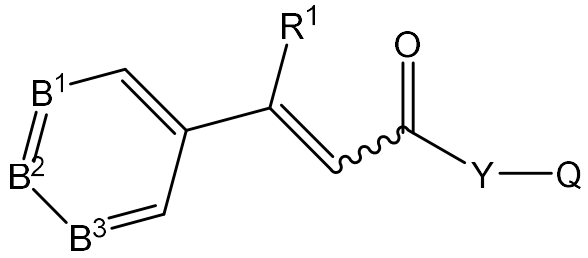
B^2 es C-H, C-Cl o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-1, Y-2, Y-4 o Y-5; y

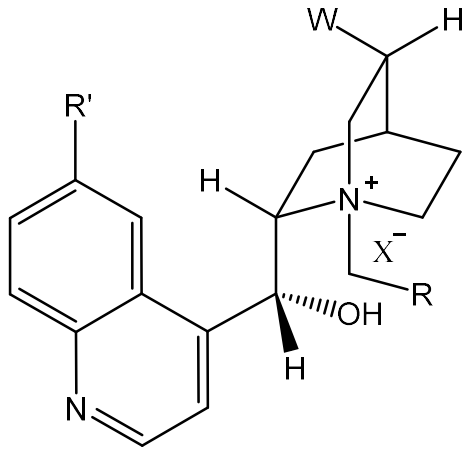
Q es $–C(O)-NR^2R^3$ donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo o dihaloalquilaminocarbonilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es 3,4,5-trix (benciloxi) fenilo

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3;

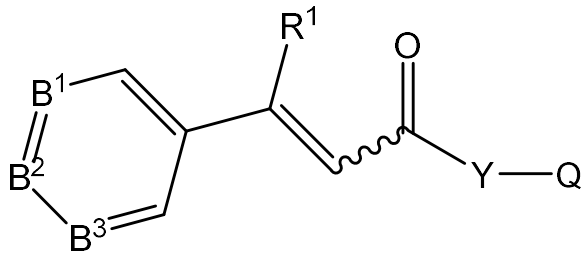
B^2 es C-H, C-Cl o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-1, Y-2, Y-4 o Y-5; y

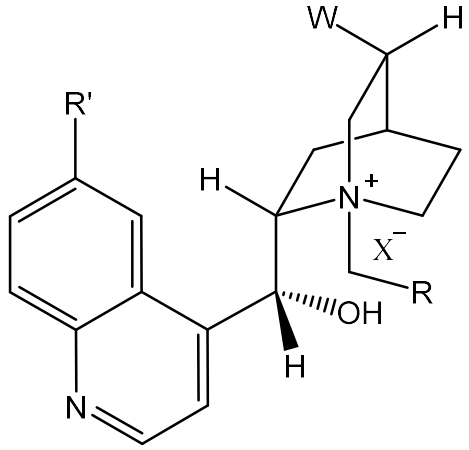
Q es $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ o $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son según se los define para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$), W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla

por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3;

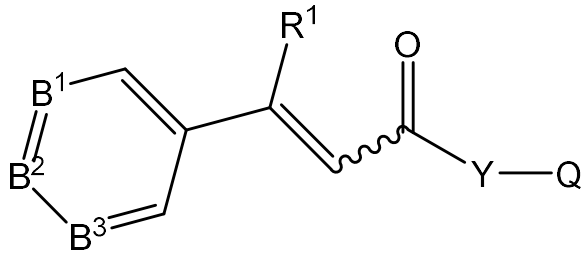
B^2 es C-H, C-Cl o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-1, Y-2, Y-4 o Y-5; y

Q es -C(O)CH_2S(O)$_2$$CH_3$, -C(O)NH$CH_2CH_2SCH_3$ o -C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3;

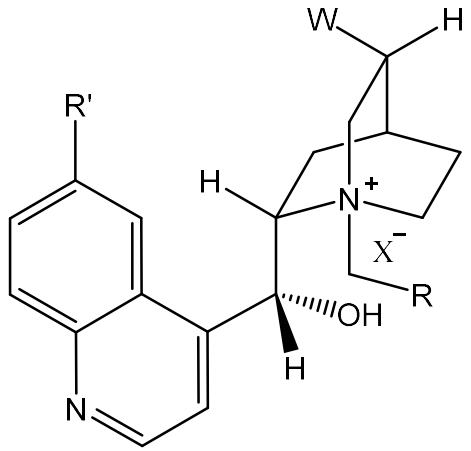
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es

miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$), W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3;

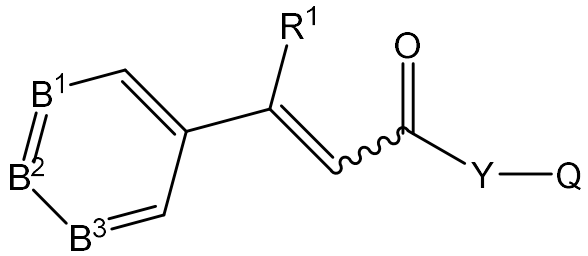
B^2 es C-H, C-Cl o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-1, Y-2, Y-4 o Y-5; y

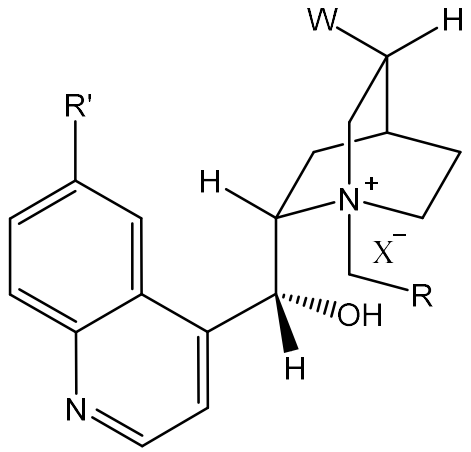
Q es $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ o $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo;

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

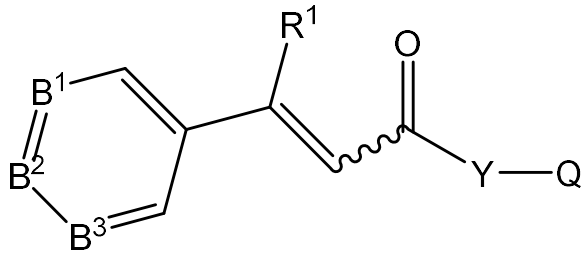
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

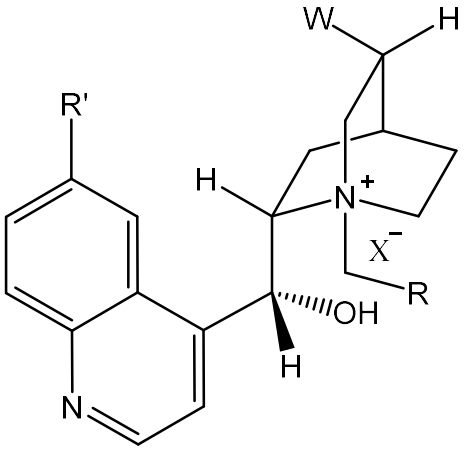
Q es –C(O)-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo o dihaloalquilaminocarbonilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi ($-OCH_2Ph$), W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

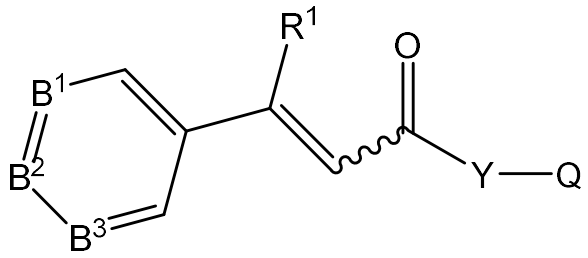
En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para

sintetizar un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero *(S)* donde:

B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F; R^1 es CF_3;

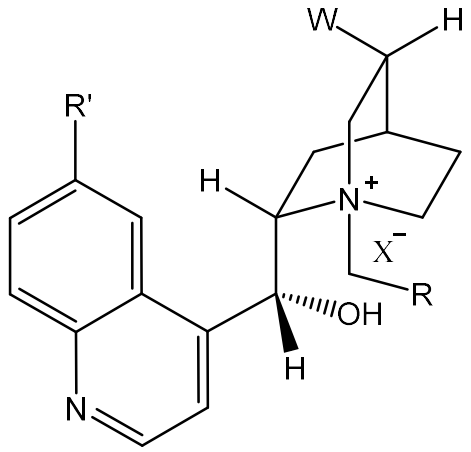
Y es Y-2; y

Q es –C(O)-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo o dihaloalquilaminocarbonilo; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son según se los define para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

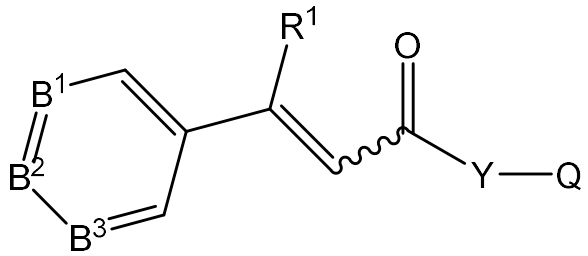
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

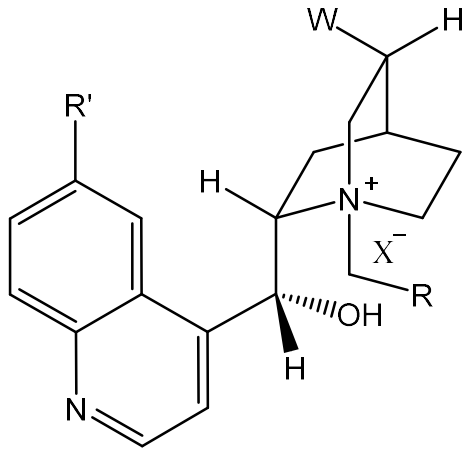
Q es –C(O)-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con C_1-C_3alquiltio, C_1-C_3haloalquiltio, C_1-C_3alquilsulfinilo, C_1-C_3haloalquilsulfinilo, C_1-C_3alquilsulfonilo, C_1-C_3haloalquilsulfonilo, C_1-C_3alquilaminocarbonilo, C_1-C_3dialquilaminocarbonilo, C_1-C_3haloalquilaminocarbonilo o C_1-C_3dihaloalquilaminocarbonilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo;

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

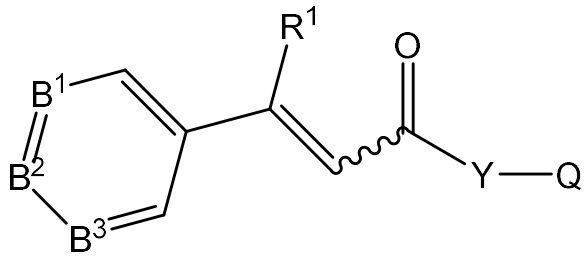
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

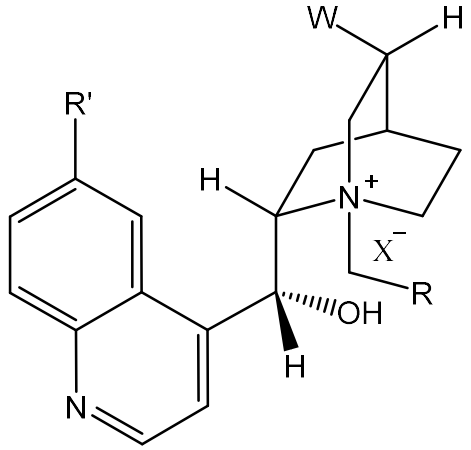
Q es –C(O)-NR^2R^3 donde R^2 es H y R^3 es C_1-C_3alquilo opcionalmente sustituido con C_1-C_3alquiltio, C_1-C_3haloalquiltio, C_1-C_3alquilsulfinilo, C_1-C_3haloalquilsulfinilo, C_1-C_3alquilsulfonilo, C_1-C_3haloalquilsulfonilo, C_1-C_3alquilaminocarbonilo, C_1-C_3dialquilaminocarbonilo, C_1-C_3haloalquilaminocarbonilo o C_1-C_3dihaloalquilaminocarbonilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es un anillo fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi;

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se

cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

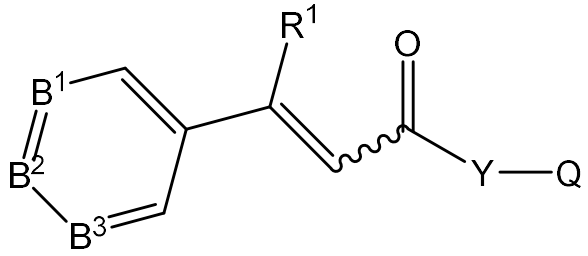
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

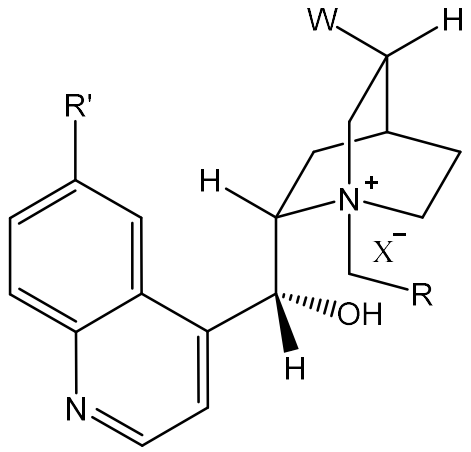
Q es -C(O)$NHCH_2$C(O)$NHCH_2CF_3$ o -C(O)$NHCH_2CH_2SCH_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno, dos o tres grupos C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

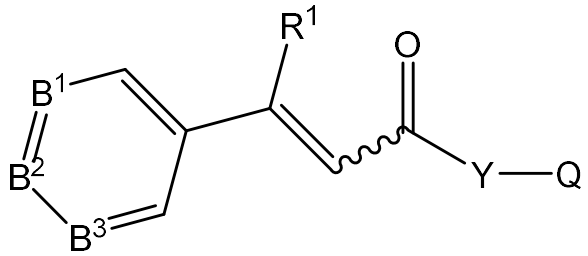
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

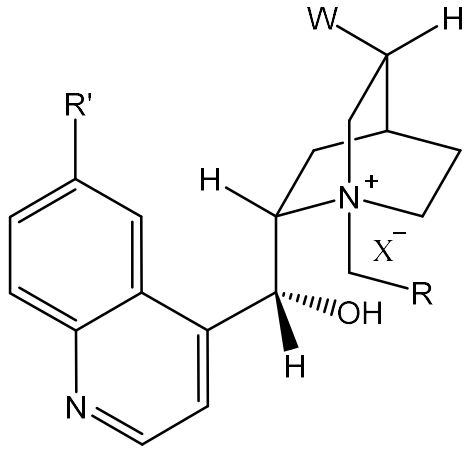
Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi;

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla

por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

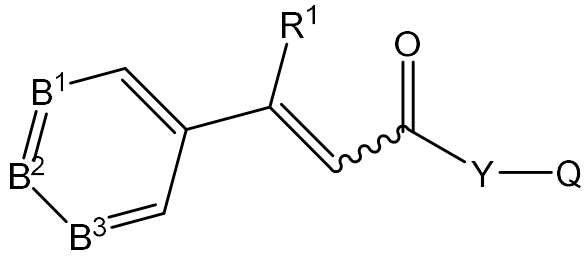
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

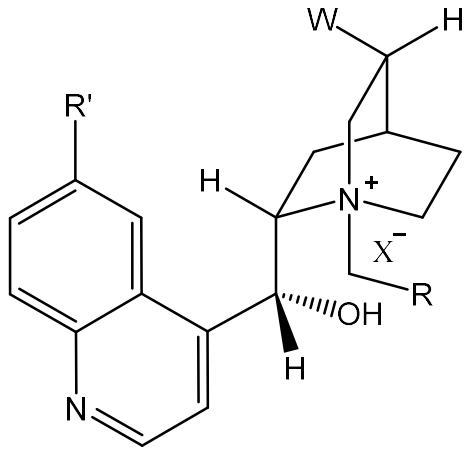
Q es -C(O)$NHCH_2$C(O)$NHCH_2CF_3$ o -C(O)$NHCH_2CH_2SCH_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno, dos o tres grupos benciloxi (-OCH_2Ph), W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización de la invención, se provee un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S) donde:

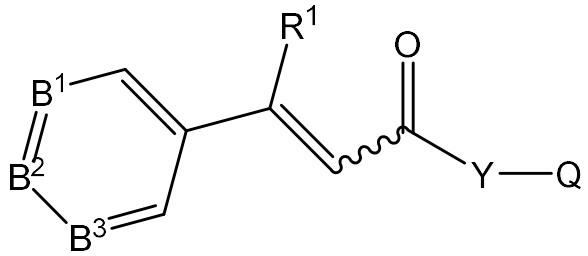
B^1 y B^3 son independientemente C-Cl o C-CF_3; B^2 es C-H o C-F;

R^1 es CF_3;

Y es Y-2; y

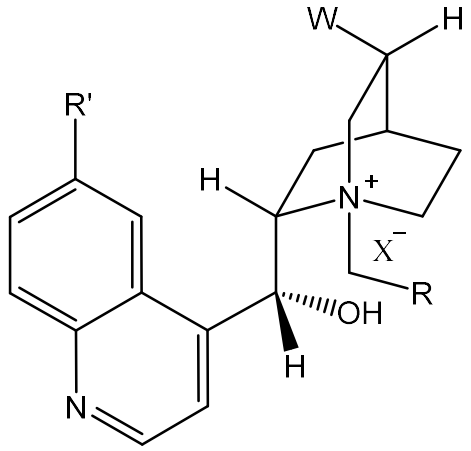
Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B^1, B^2, B^3, R^1, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con el agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

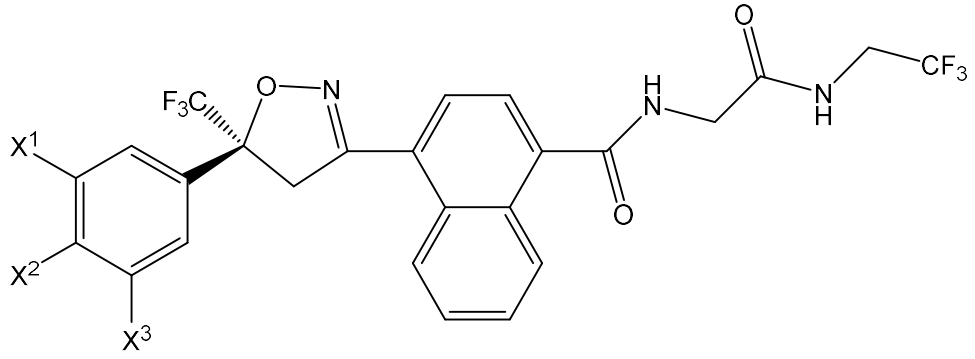
donde R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo;

W es etilo o vinilo, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que

comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

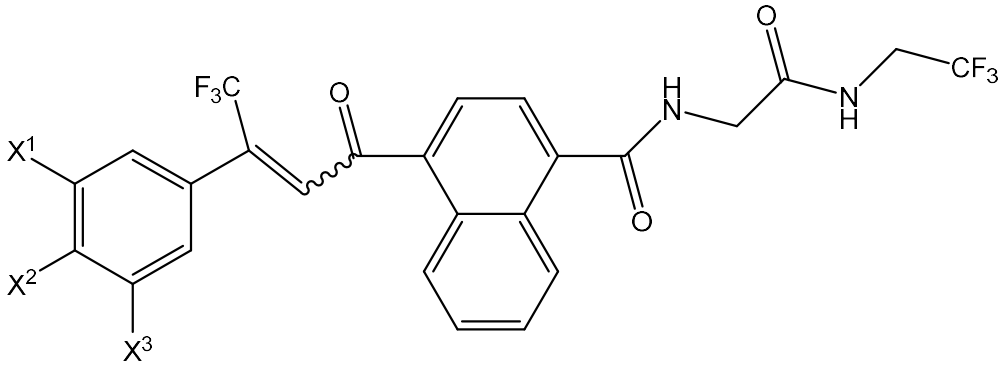
Como se describió anteriormente, todos los compuestos antiparasitarios afoxolaner, fluralaner, sarolaner y lotilaner tienen un átomo de carbono cuaternario asimétrico en el anillo isoxazolina. Uno de los enantiómeros de cada uno de dichos compuestos es sustancialmente más activo contra los ectoparásitos tales como las pulgas y garrapatas que el otro enantiómero. Con respecto al afoxolaner, el enantiómero *(S)* es el enantiómero más activo. El saronaler es el enantiómero *(S)* puro, el lotilaner es el enantiómero *(S)* puro, y se cree que el enantiómero *(S)* del fluralaner es también el enantiómero más activo.

Por lo tanto, en un segundo aspecto, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IA, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



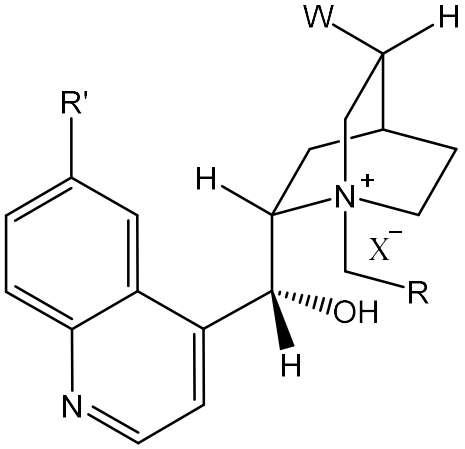
(S)-IA

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



(IIA)

donde X^1, X^2 y X^3 tienen los significados descritos anteriormente para la Fórmula IA, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):

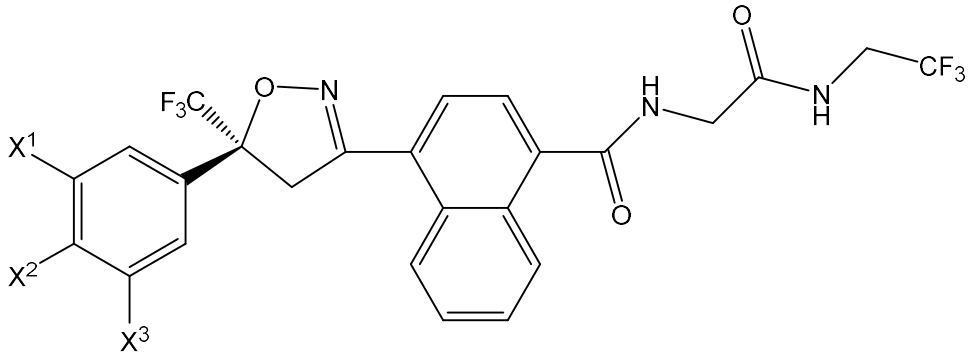


(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el

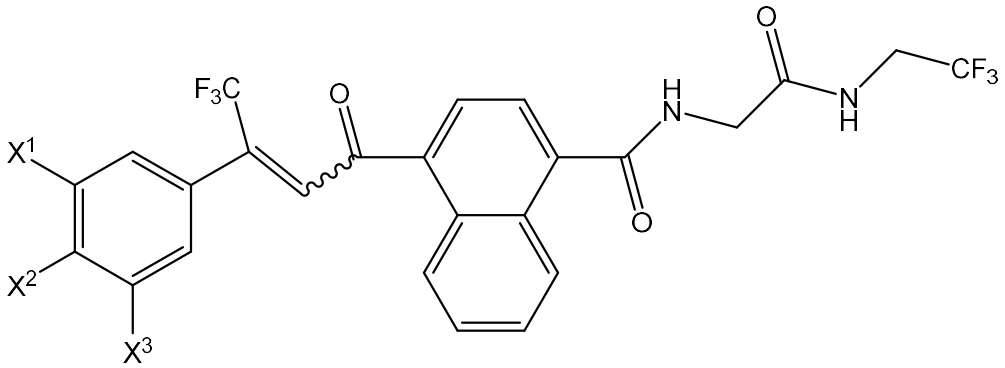
producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IA, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



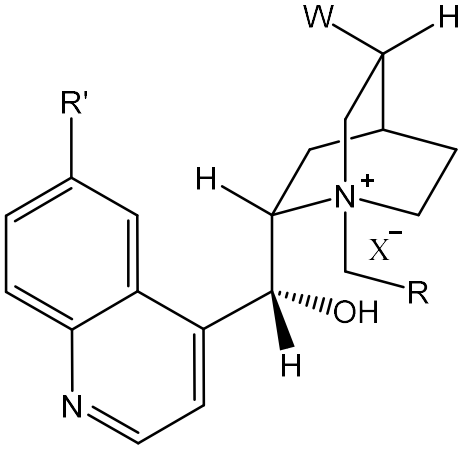
(S)-IA

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



(IIA)

donde X^1, X^2 y X^3 are H, cloro, flúor o CF_3, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización del proceso para la preparación de *(S)*-IA, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o

más grupos C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi.

En otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IA enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi o etoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

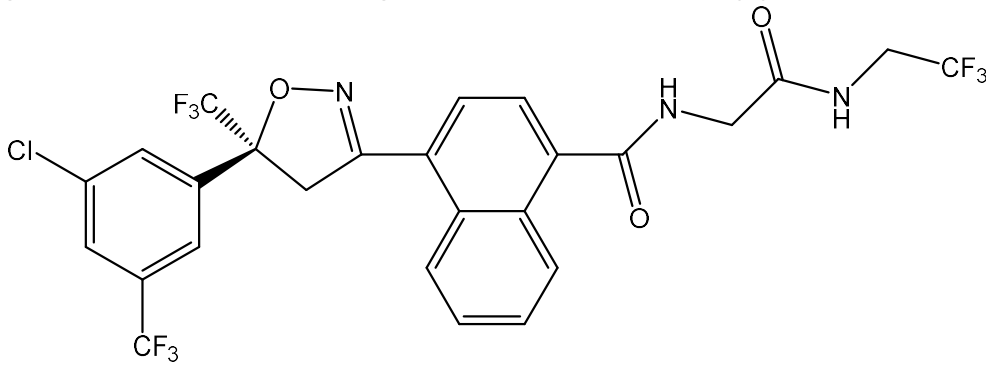
En otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IA enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización, R 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 forma de realización, R 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 forma de realización, R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5

con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es etilo.

En aún otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IA enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

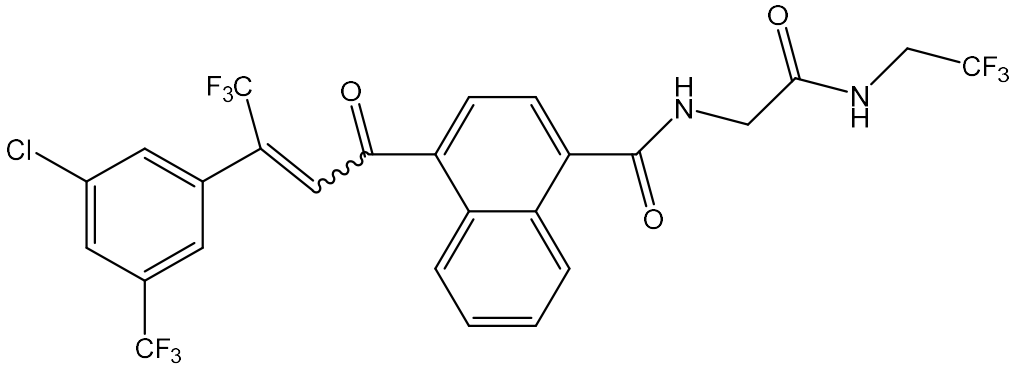
En otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IA enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización, R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno, y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de afoxolaner enriquecido en el enantiómero *(S)*:



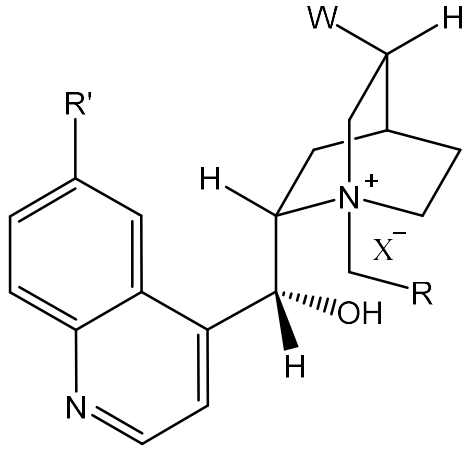
(S)-afoxolaner

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



(IIA-1)

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



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla

de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero *(S)*, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi.

En otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 metoxi o etoxi y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido

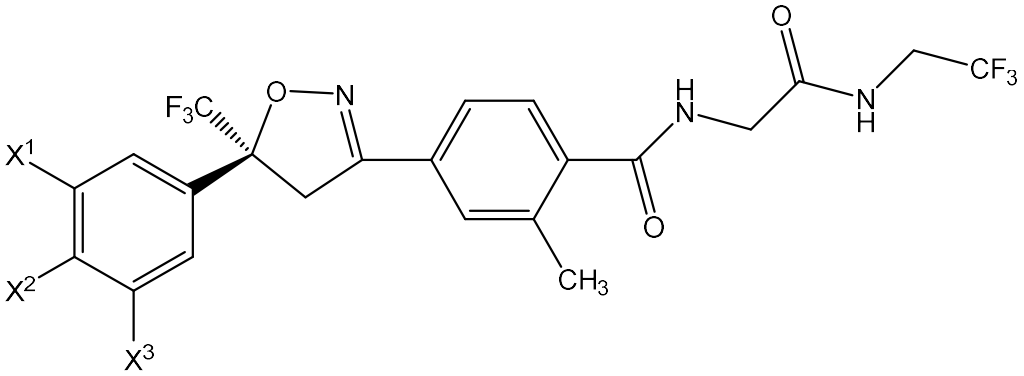
independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y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

En aún otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de

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

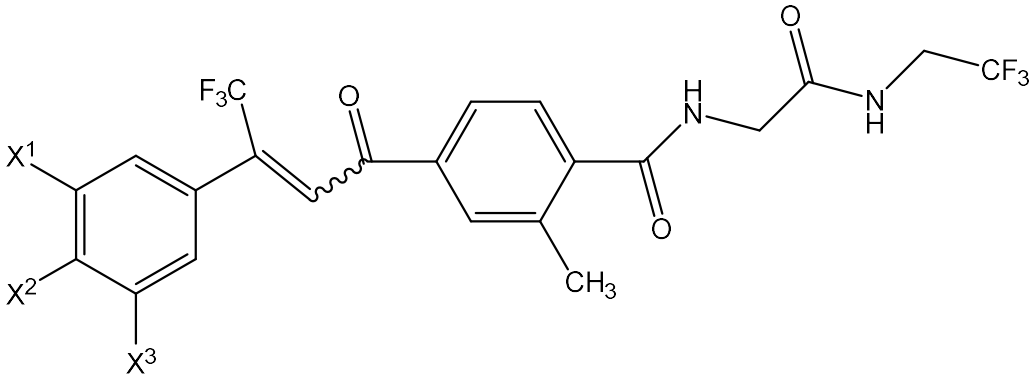
En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IB enriquecidos en el enantiómero *(S)*:



(S)-IB

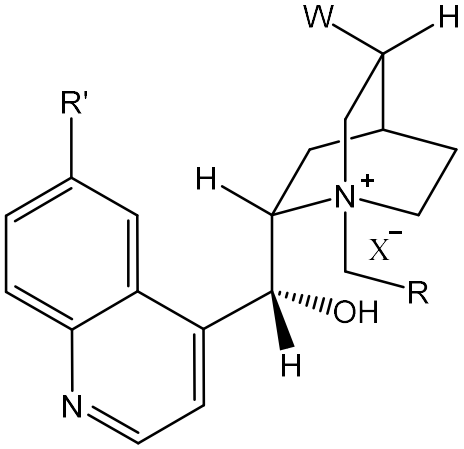
donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



(IIB)

donde X^1, X^2 y X^3 are H, cloro, flúor o CF_3, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi, amino, C_1-C_3-alquilamino, C_1-C_3 dialquilamino o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-IB,

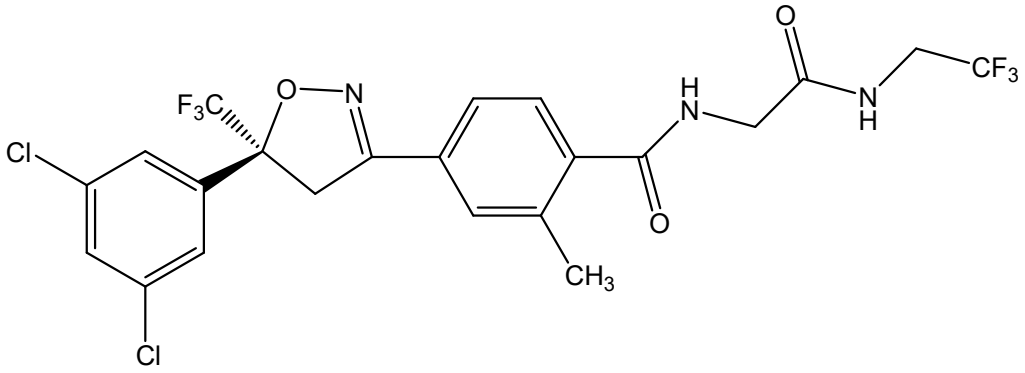
en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-IB, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IB, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En aún otra forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-IB, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con

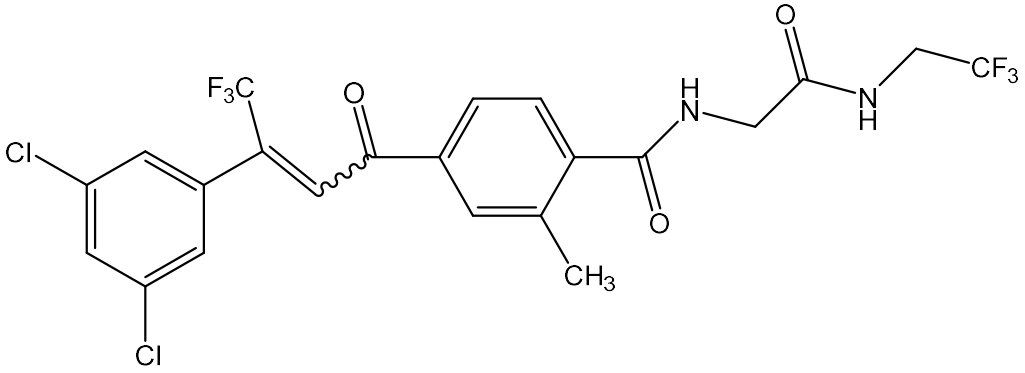
1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IB, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de fluralaner enriquecido en el enantiómero *(S)*:



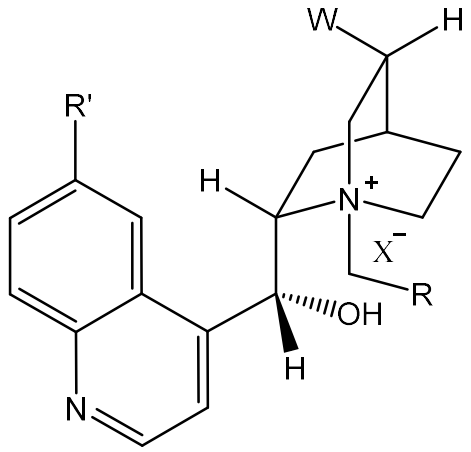
(S)-fluralaner

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



(IIB-1)

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



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

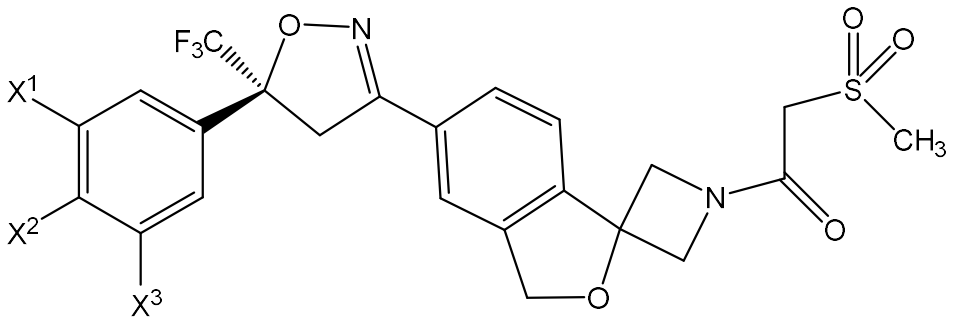
En otra forma de realización del proceso para la preparación de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 metoxi, etoxi grupos o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es etilo.

En aún otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

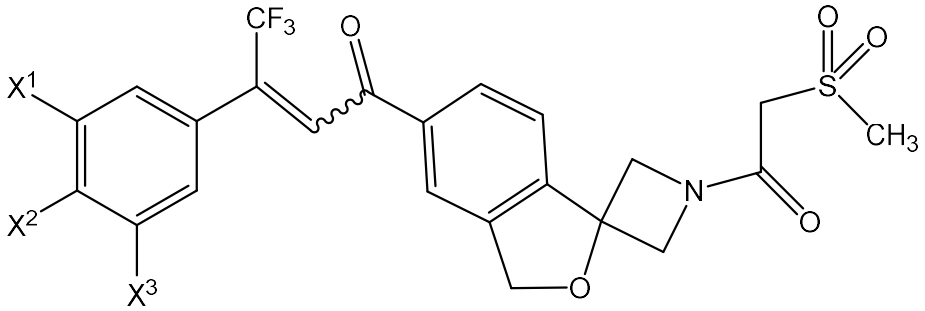
En otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es etilo. En otra forma de realización de la síntesis de fluralaner enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IC, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



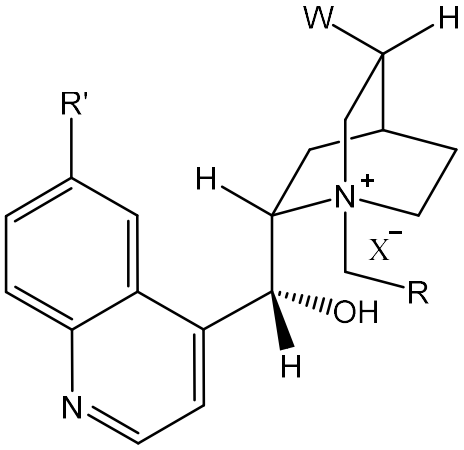
(S)-IC

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIC):



(IIC)

donde X^1, X^2 y X^3 are H, cloro, flúor o CF_3, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

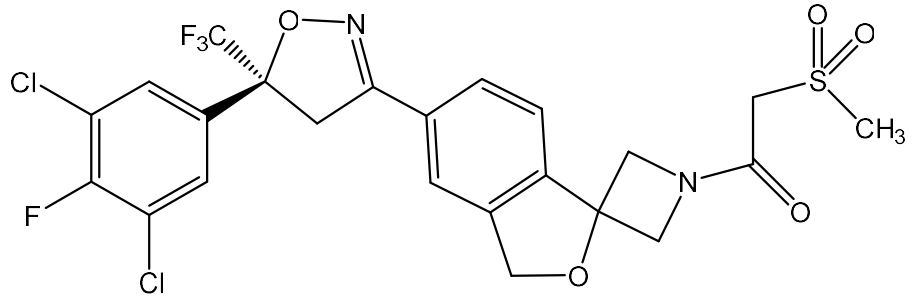
En una forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-IC, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización del proceso para la preparación de fórmula (*S*)-IC, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3

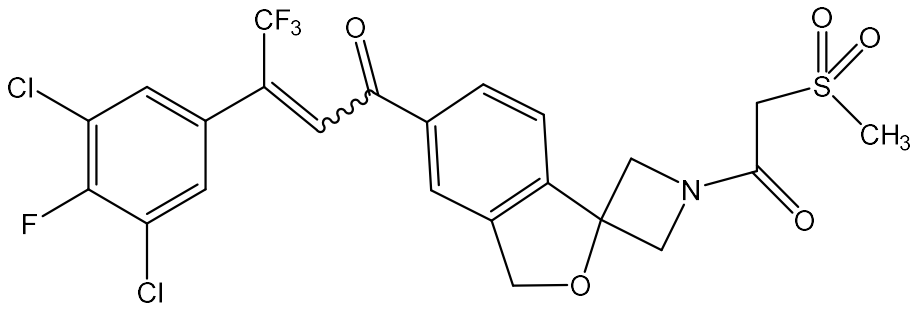
grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IC, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IC, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de sarolaner:

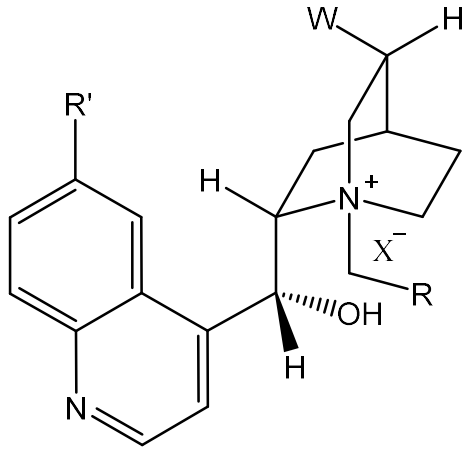


que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIC-1):



(IIC-1)

con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de

dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

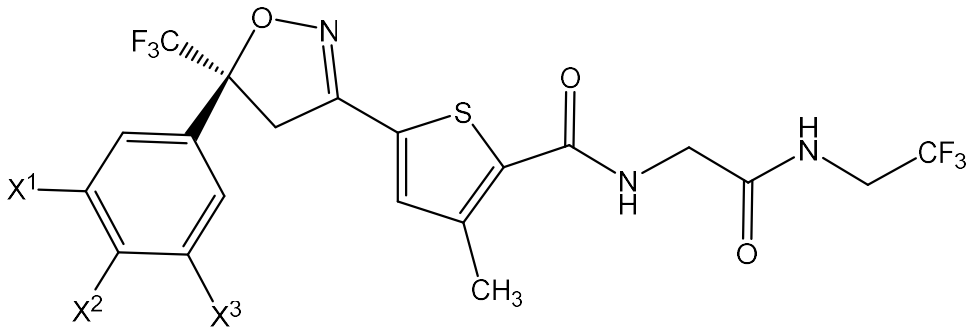
En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es etilo.

En aún otra forma de realización en la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

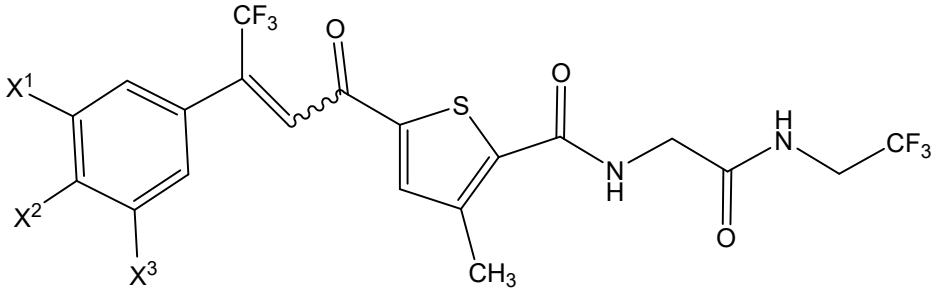
En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es etilo. En otra forma de realización de la síntesis de sarolaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula ID, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



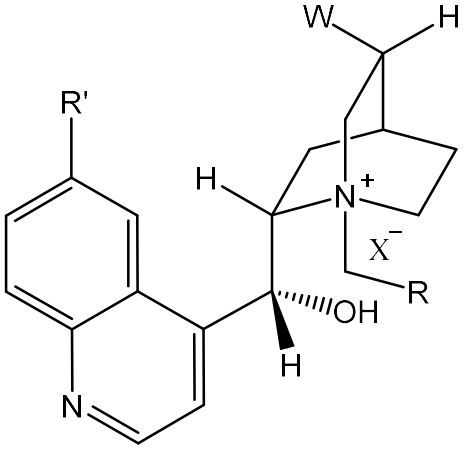
(S)-ID

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IID):



(IID)

donde X^1, X^2 y X^3 are H, cloro, flúor o CF_3, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

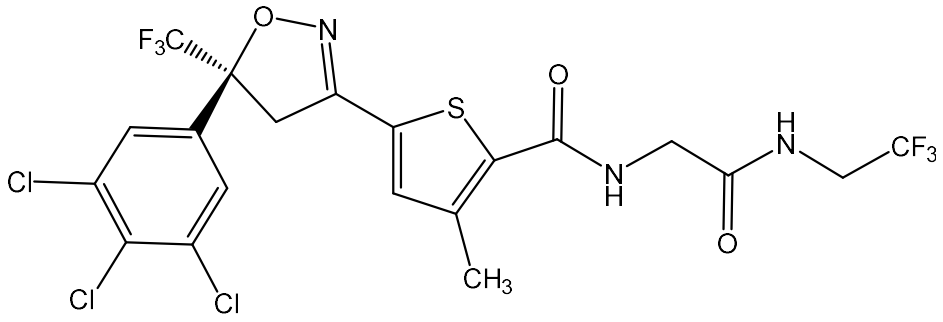
En una forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-ID, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W

es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-ID, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

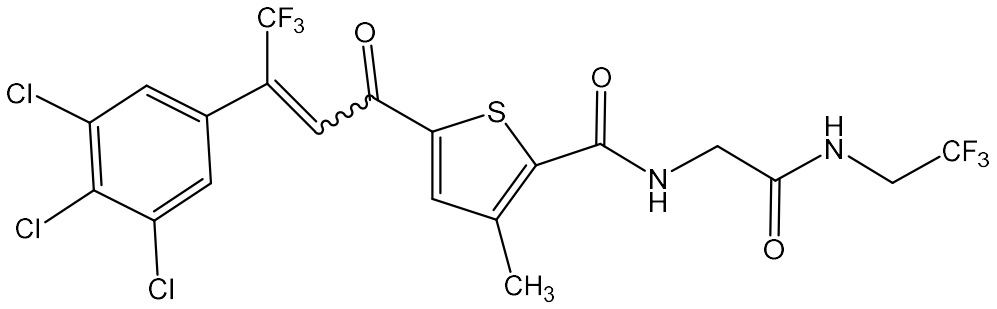
En aún otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula ID enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-ID, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de lotilaner:



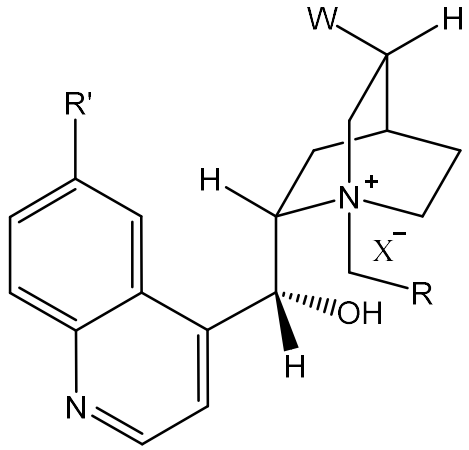
lotilaner

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



(IID-1)

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



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una

mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización del proceso para la preparación de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización del proceso para la preparación de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

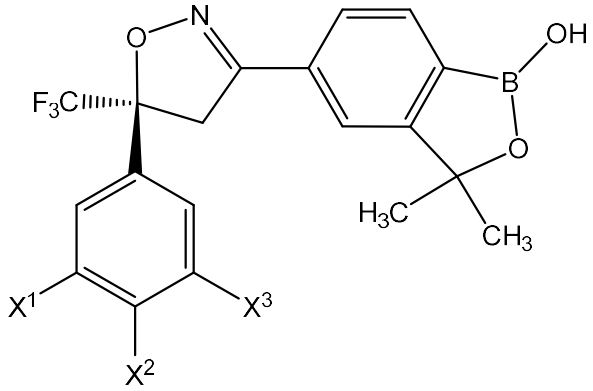
En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R’ es hidrógeno y W es etilo.

En aún otra forma de realización del proceso para la preparación de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R’ es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R’ es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R’ es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R’ es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R’ es hidrógeno y W es etilo.

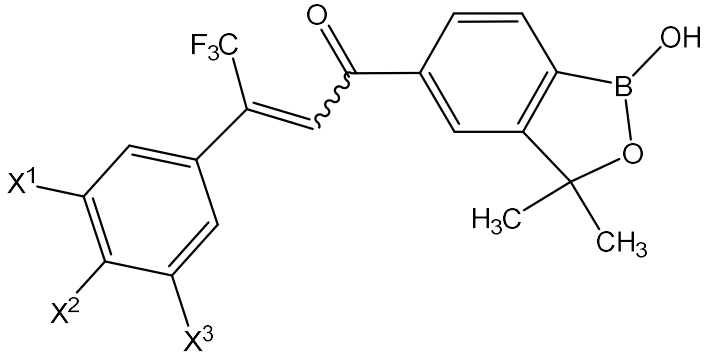
En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R’ es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R’ es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R’ es metoxi y W es etilo. En otra forma de realización de la síntesis de lotilaner, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R’ es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un

compuesto de isoxazolina de fórmula IE, donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



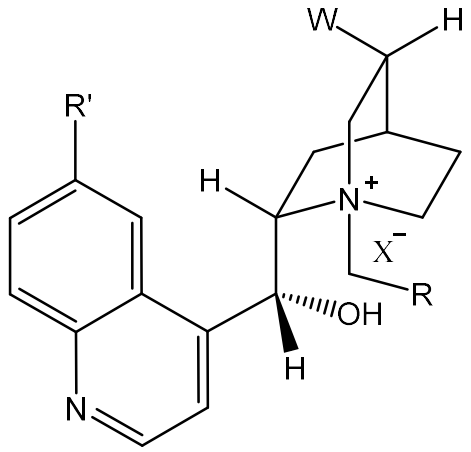
(S)-IE

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



(IIE)

donde X^1, X^2 y X^3 are H, cloro, flúor o CF_3, con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, R' es hidrógeno o C_1-C_3alcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

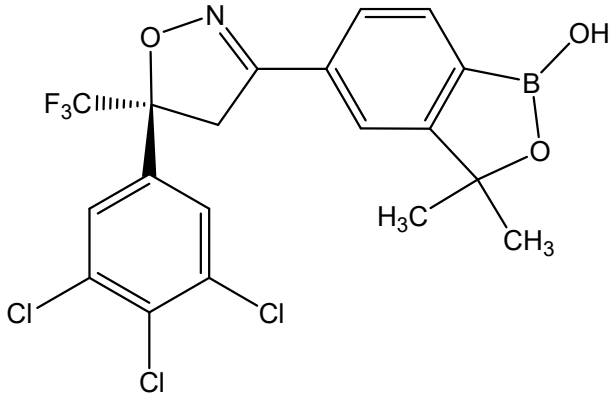
En una forma de realización del proceso para la preparación de (*S*)-IE, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más benciloxi.

En otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IE enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IE, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En aún otra forma de realización del proceso para la preparación del compuesto de fórmula IE enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo. En otra forma de realización para la preparación de (*S*)-IE, en el catalizador de fórmula (IIIa) R

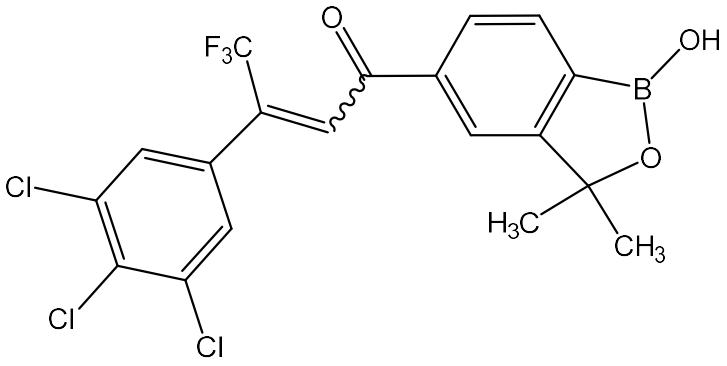
es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi o hidrógeno; y W es vinilo o etilo.

En otra forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula IE-1, que está enriquecido en el enantiómero *(S)*:



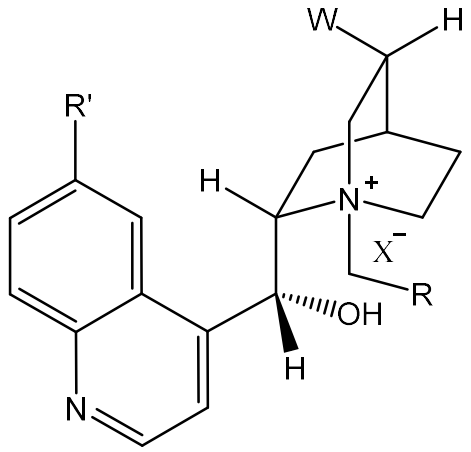
(S)-IE-1

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



(IIE-1)

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



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_1-C_3alcoxi o aralcoxi, W es etilo o vinilo y X^- es un anión; y aislar el producto. En una forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización. En otra forma de realización preferida, el producto se aísla por cristalización desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático. En una forma de realización, el producto se cristaliza desde tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, o-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol o mesitileno, o una mezcla de los mismos, o una mezcla de solventes que comprende a uno de dichos solventes. En una forma de realización preferida, el producto se cristaliza desde tolueno o una mezcla de solventes que comprende tolueno.

En una forma de realización del proceso para la preparación de *(S)*-IE-1, en el catalizador de fórmula (IIIa) R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos C_1-C_6alcoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *tert*-butoxi. En otra forma de realización, R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos benciloxi.

En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos C_1-C_6alcoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi, etoxi o isopropoxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

En otra forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R 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 forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es fenilo sustituido independientemente en las posiciones 3, 4 y 5 con metoxi, etoxi o isopropoxi; R' es hidrógeno y W es etilo.

En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3

benciloxi, y R' es hidrógeno o metoxi. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es vinilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 benciloxi, R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es metoxi y W es etilo. En aún otra forma de realización, R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos benciloxi, R' es hidrógeno y W es etilo.

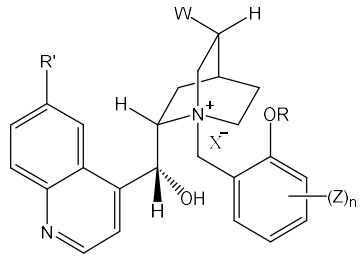
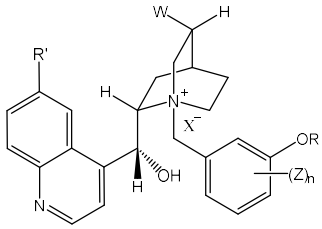
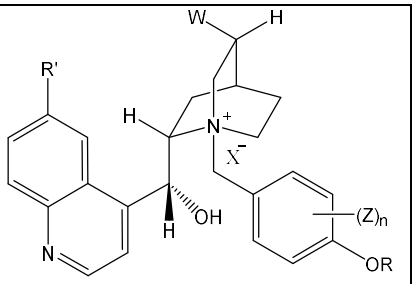
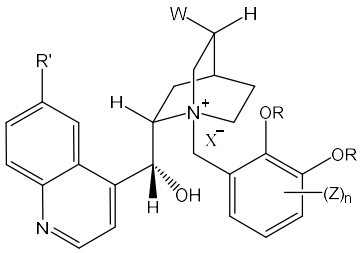
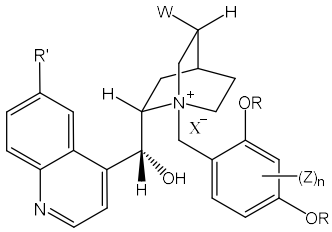
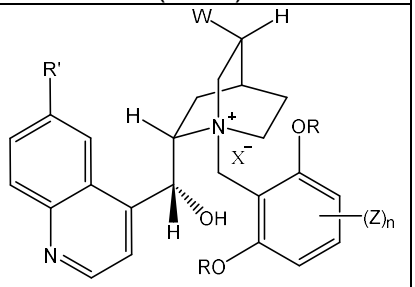
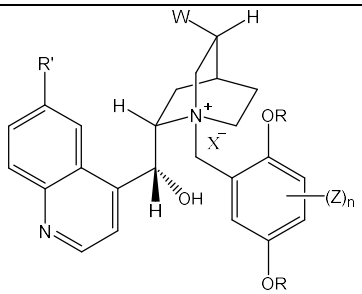
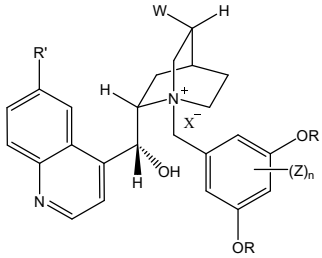
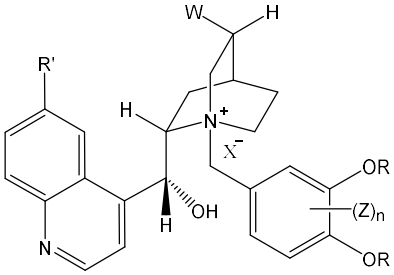
En otra forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo;

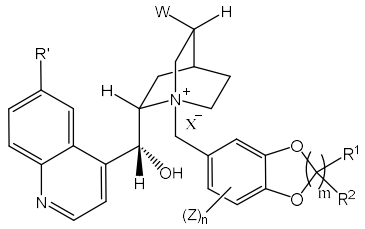
R' es hidrógeno, y W es vinilo. En otra forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es metoxi y W es etilo. En otra forma de realización de la síntesis del compuesto de fórmula IE-1 enriquecido en el enantiómero (S), en el catalizador de fórmula (IIIa) R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo; R' es hidrógeno y W es etilo.

En cualquiera de las formas de realización de la invención descritas anteriormente, el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) puede tener las estructuras con las fórmulas (IIIa-1) a (IIIa-38) en la siguiente tabla 1, donde W es etilo o vinilo, X^- es un contraión halógeno, mesilato, tosilato, triflato, brosilato, nosilato o tresilato; cada R es independientemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo o

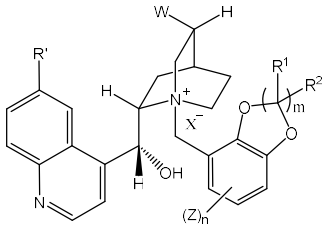
CH_2Ph; R' es hidrógeno o C_1-C_3-alcoxi; Z es halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 1 o 2; p es 1 o 2; y R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente H o C_1-C_3alquilo.

Tabla 1: Catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-1) a (IIIa-38)

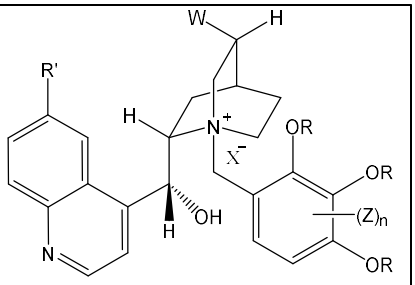
 (IIIa-1)	 (IIIa-2)	 (IIIa-3)
 (IIIa-4)	 (IIIa-5)	 (IIIa-6)
 (IIIa-7)	 (IIIa-8)	 (IIIa-9)



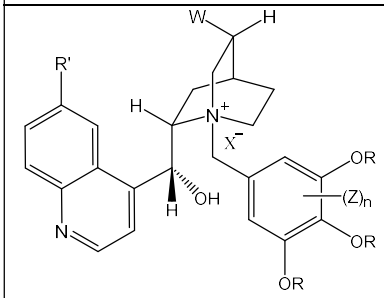
(IIIa-10)



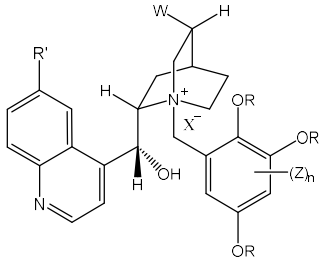
(IIIa-11)



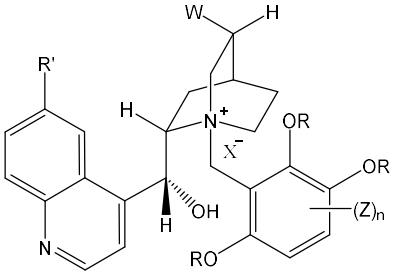
(IIIa-12)



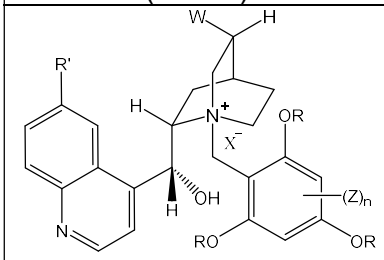
(IIIa-13)



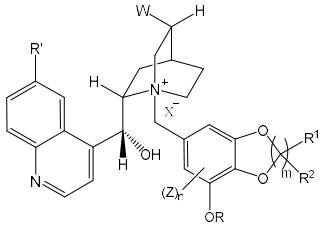
(IIIa-14)



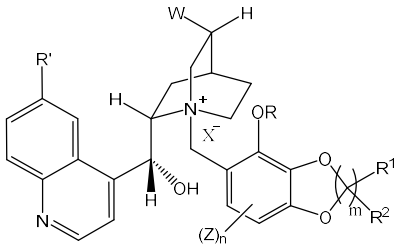
(IIIa-15)



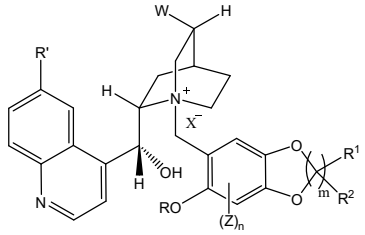
(IIIa-16)



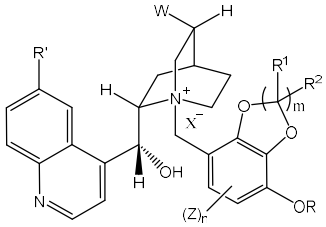
(IIIa-17)



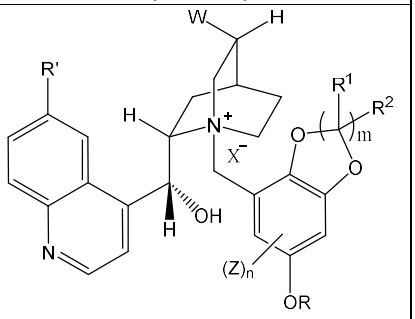
(IIIa-18)



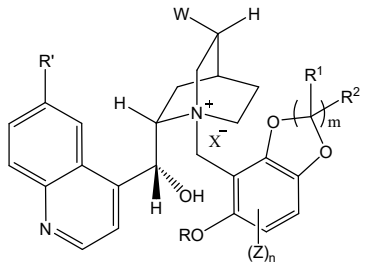
(IIIa-19)



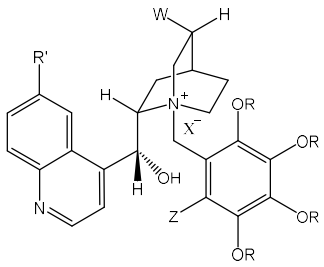
(IIIa-20)



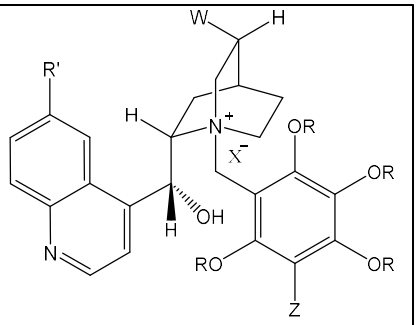
(IIIa-21)



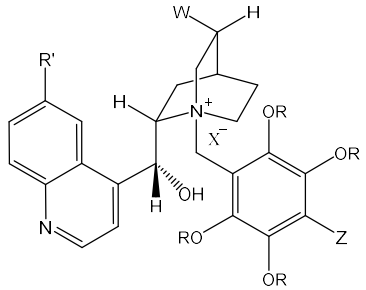
(IIIa-22)



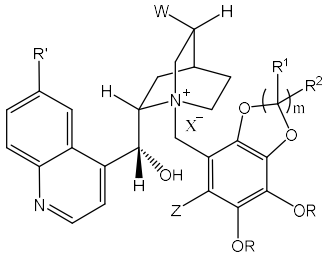
(IIIa-23)



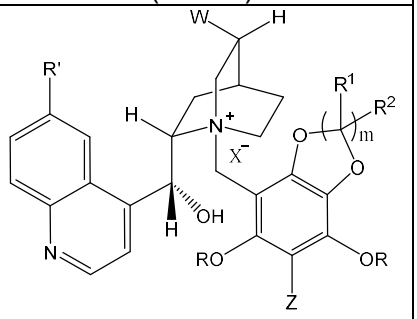
(IIIa-24)



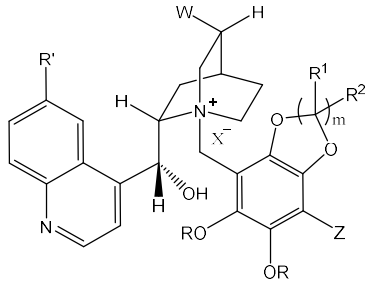
(IIIa-25



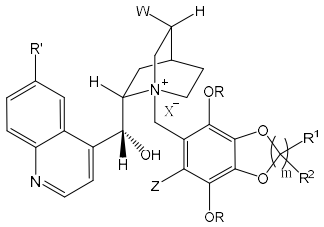
(IIIa-26)



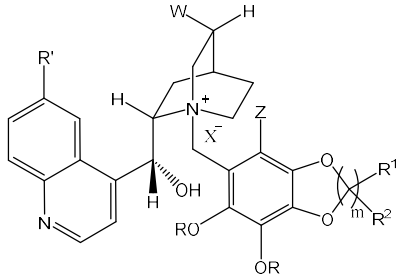
(IIIa-27



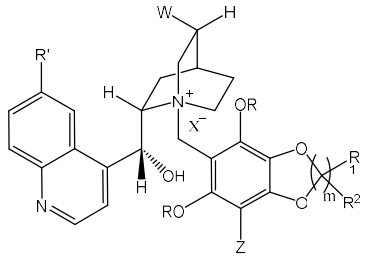
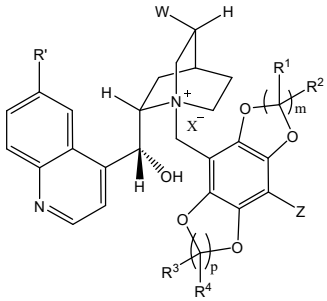
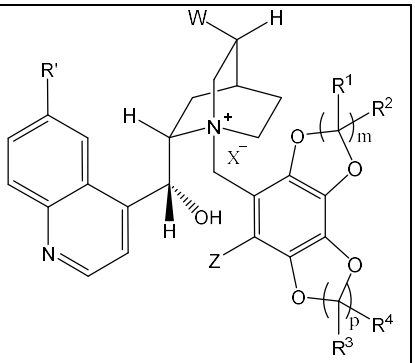
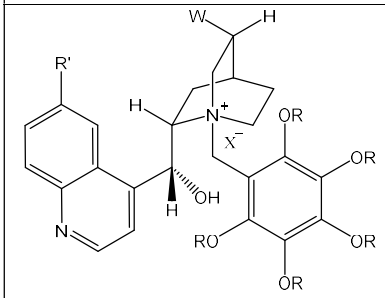
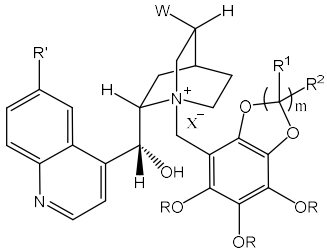
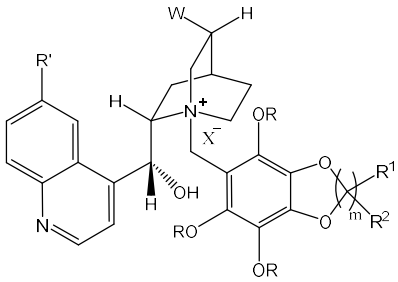
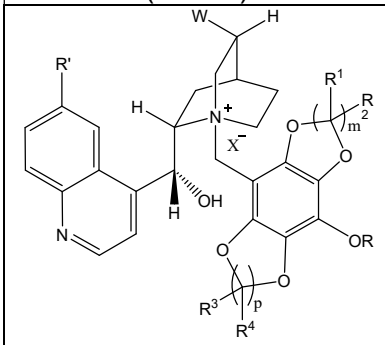
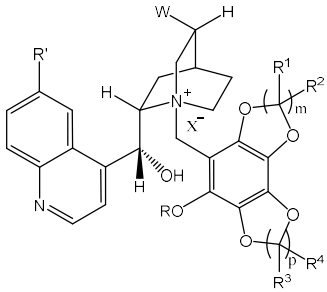
(IIIa-28)



(IIIa-29)



(IIIa-30)

 (IIIa-31)	 (IIIa-32)	 (IIIa-33)
 (IIIa-34)	 (IIIa-35)	 (IIIa-36)
 (IIIa-37)	 (IIIa-38)	

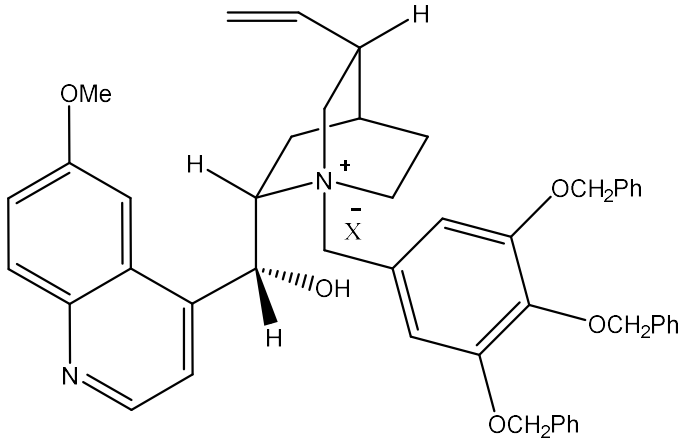
En otra forma de realización, la invención provee catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIb-1) a (IIIb-38) donde los compuestos tienen las estructuras que se muestran en la anterior tabla 1, con la excepción de que los compuestos muestran la estereoquímica opuesta en el átomo de carbono que porta el grupo hidroxi y el átomo de carbono adyacente al átomo

de nitrógeno del núcleo quinuclidina.

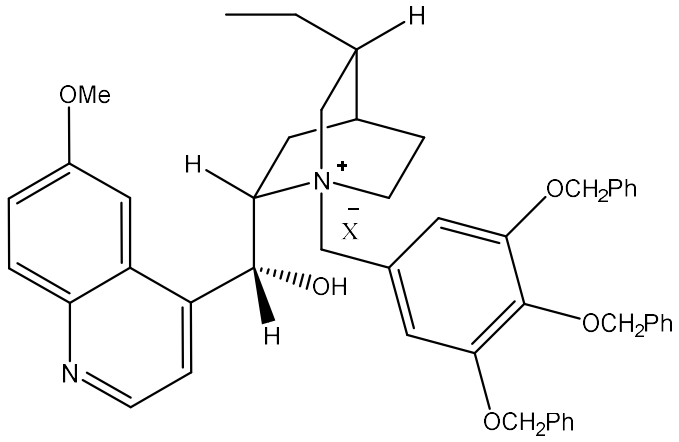
En otra forma de realización, la invención provee catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-39) a (IIIa-76), donde los catalizadores de transferencia de fase quiral tienen las fórmulas de los compuestos de fórmula (IIIa-1) a (IIIa-38), excepto que los grupos OR se reemplazan por grupos –NHR donde R tiene el mismo significado.

En otra forma de realización, la invención provee catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-77) a (IIIa-114), donde los catalizadores de transferencia de fase quiral tienen las fórmulas de los 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.

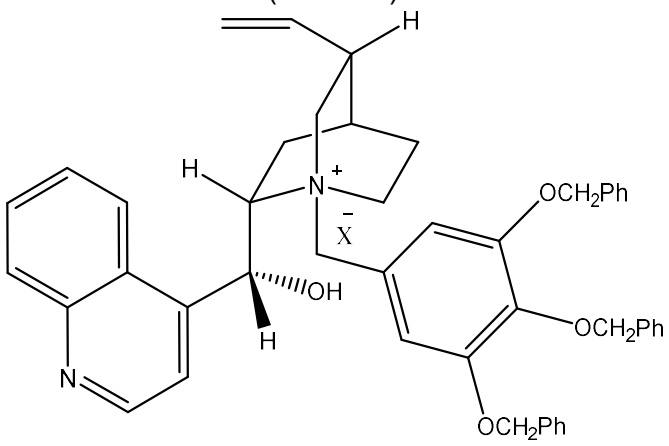
En una forma de realización, la invención provee un catalizador de transferencia de fase quiral con la fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4), o una mezcla de los mismos, donde X^- es un contraión, o una mezcla de dos o más de los catalizadores:



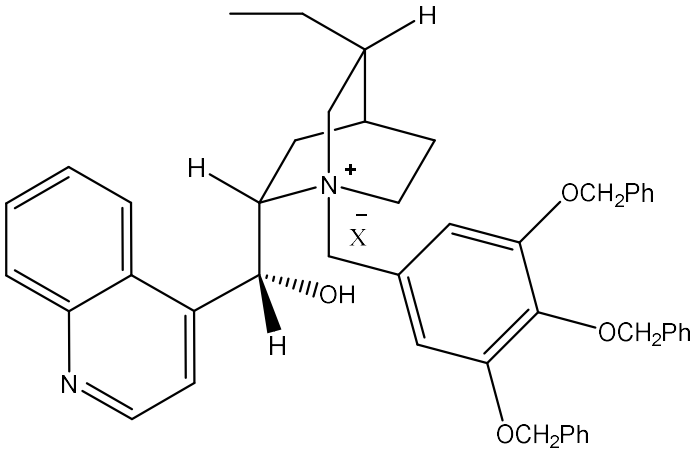
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

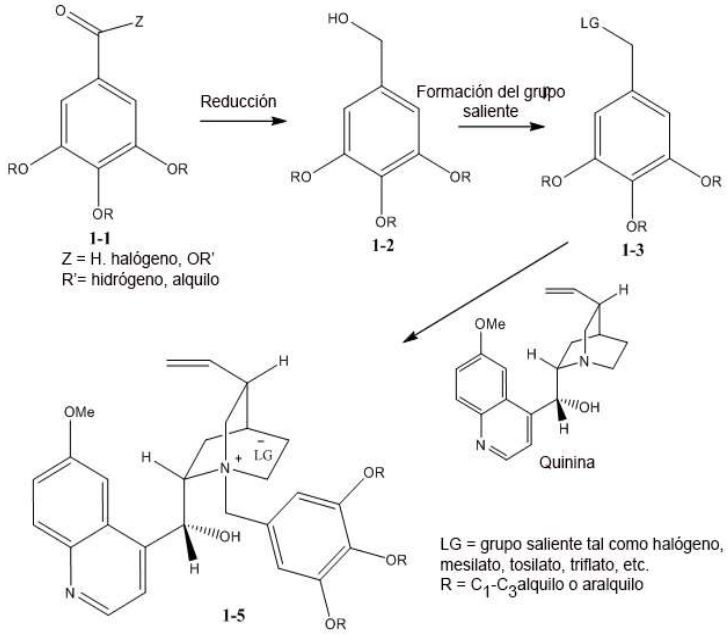
En otra forma de realización, la invención provee un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4) donde X^- es un contraión halógeno. En otra forma de realización, X^- es un contraión cloruro. En aún otra forma de realización, X^- es un contraión mesilato, tosilato, triflato, brosilato, nosilato o tresilato. El novedoso catalizador de transferencia de fase se puede utilizar para preparar isoxazolinas antiparasitarias enriquecidas enantioméricamente según se las describe aquí; sin embargo, una persona con experiencia también comprenderá que este catalizador se puede utilizar para catalizar otras reacciones de transferencia de fase para preparar compuestos enriquecidos enantioméricamente.

Síntesis de catalizadores de transferencia de fase quiral

Los catalizadores de transferencia de fase quiral de la invención se pueden preparar haciendo reaccionar intermediarios arilmetilo o heteroarilmetilo sustituidos apropiadamente con un grupo saliente apropiado en la unidad metilo con quinina o dihidroquinina en un solvente. Algunos ejemplos representativos de la reacción para preparar otros catalizadores de transferencia de fase quiral a base de quinina se pueden ver, por ejemplo, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, que se incorporan aquí como referencia. Otros ejemplos adicionales de la preparación y el uso de catalizadores de transferencia de fase quiral a base de quinina se pueden ver en *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, 46, 4222-4266; *Tetrahedron Letters* **1998**, 8775; y *Chem. Commun*. **2009**, 7090. Por ejemplo, unos intermediarios arilo o heteroarilo sustituidos con clorometilo se puede hacer reaccionar con quinina para obtener los catalizadores que se desean. El siguiente Esquema 1 provee un ejemplo de la preparación de catalizadores de transferencia de fase quiral a

base de quinina que se puede utilizar en el proceso de la invención, donde R es C_1-C_3alquilo o aralquilo y LG es un grupo saliente apropiado tal como halógeno (por ejemplo cloruro, yoduro, etc.), mesilato, tosilato, triflato y otros similares.

Esquema 1



Las personas con experiencia en el arte podrán apreciar que se pueden preparar otros catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, haciendo reaccionar otros alcaloides de cinchona con el intermediario **1-3**. otros alcaloides de cinchona que se pueden utilizar incluyen cinchonidina, cinchonina y quinidina. De manera similar, para producir el correspondiente catalizador de transferencia de fase quiral **1-5** se pueden hacer reaccionar dihidroquinina, dihidrocinchonidina, dihidrocinchonina y dihidroquinidina con el intermediario **1-3**.

Además, las personas con experiencia en el arte comprenderán que la reducción del intermediario **1-1** al alcohol **1-2** se puede realizar con una

variedad de agentes reductores apropiados y condiciones de reducción conocidas en el arte, ya que esta es una reacción muy general de la química orgánica. Por ejemplo, se puede realizar la reducción de **1-1** usando una variedad de agentes reductores tales como borohidruro de sodio ($NaBH_4$), triacetoxi borohidruro de sodio, bis(2-metoxietoxi)aluminio hidruro de sodio (Red-Al), hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$), y otros similares. Además, la reducción se puede realizar de manera ventajosa usando una combinación de un agente reductor con un ácido de Lewis tal como $NaBH_4/AlCl_3$, y otros (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3ª edición, Jerry March, John Wiley & Sons, New York, 1985 ("March").

Además, se podrá apreciar que la halogenación de alcoholes es también una transformación muy bien conocida en la química orgánica (por ejemplo cloruro de tionilo ($SOCl_2$), véase March) y los diversos reactivos y condiciones son bien conocidos por las personas con experiencia. La reacción de la quinina con un grupo aromático sustituido con halometilo se realiza calentando a los reactivos en un solvente orgánico inerte tal como tolueno a altas temperaturas (véanse por ejemplo US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1).

Como también podrán apreciar las personas con experiencia en el arte, la quinina se puede hacer reaccionar con grupos arilo o heteroarilo sustituidos apropiadamente que contienen otros grupos salientes sobre el grupo arilmetilo o heteroarilmetilo. Esto incluye, por ejemplo, tosilatos, mesilatos, triflatos, y otros similares.

La preparación de compuestos de fórmula (II) es conocida en el arte. Por ejemplo, de las Patentes de los EE.UU. Nos. 8.217.180; 8.952.175 y

publicaciones No. US 2014/0206633 y WO 2014/081800 (todas las cuales se incorporan aquí como referencia), entre otras, proveen métodos para la síntesis de dichos compuestos. Además, las personas con experiencia en los métodos que se divulgan en dichas publicaciones y otras en combinación con el estado actual de la tecnología serán capaces de hacer fácilmente otros compuestos de fórmula (II) con diferentes patrones de sustitución.

Preparación de compuestos de isoxazolina quirales

La preparación de agentes activos de isoxazolina de fórmula (I) por reacción de compuestos de fórmula (II) con hidroxilamina y una base en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) se puede realizar en una mezcla bifásica de agua y un solvente orgánico inerte apropiado que no es miscible con agua. En algunas formas de realización donde el compuesto de fórmula (II) forma una fase líquida inmiscible con agua puede no ser necesario un solvente orgánico. En algunas otras formas de realización donde la reacción puede funcionar en una única fase, la reacción se puede llevar a cabo sin agua o con una cantidad mínima de agua. Preferiblemente, el proceso se realiza en una mezcla bifásica de agua y un solvente orgánico que no es miscible con el agua.

Los solventes orgánicos apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: solventes aromáticos, solventes alifáticos y solventes alifáticos halogenados, solventes de éter, y otros similares. Los solventes preferidos no serán miscibles con el agua y tendrán una baja solubilidad en agua. En una forma de realización, en el proceso de la invención se utilizará un solvente aromático que incluya, pero de manera no taxativa, a: tolueno, xilenos, fluorobenceno, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, anisol y mesitileno. En una

forma de realización preferida, para la reacción del compuesto de fórmula (II) con hidroxilamina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) se pueden utilizar solventes alifáticos opcionalmente sustituido con halógeno. Los solventes alifáticos, opcionalmente sustituidos con halógeno, incluyen, pero de manera no taxativa, a: *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclopentano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, y 1,2-dicloroetano y metilciclohexano. En una forma de realización preferida, la reacción de un compuesto de fórmula (II) con hidroxil amina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral se realiza en un solvente alifático halogenado tal como diclorometano o un solvente aromático tal como el tolueno.

En algunas formas de realización, en el proceso para preparar los compuestos de isoxazolina enriquecidos enantioméricamente se pueden utilizar solventes de éter que incluyen, pero de manera no taxativa, a: dietil éter, diisopropil éter, di-*n*-butil éter, ciclopentil metil éter, *t*-butil metil éter y *t*-butil etil éter. En algunas formas de realización, se pueden usar tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, tetrahidropirano, metiltetrahidrofurano, incluyendo a 2-metiltetrahidrofurano, dietoximetano, acetonitrilo, o una combinación de los mismos. En diversas formas de realización, se puede usar una combinación de solventes descrita anteriormente.

La cantidad del solvente orgánico que se utiliza en la reacción no es crucial y depende del equipo disponible que se utilice para el proceso con la condición de que la cantidad de solvente sea suficiente para disolver los componentes necesarios para la reacción para proveer la reacción que se desea con una velocidad razonable. Sin embargo, se podrá apreciar que el uso

de menores volúmenes de un solvente orgánico será beneficioso desde un punto de vista económico y ambiental. En algunas formas de realización de la invención, en la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) se puede usar un volumen de un solvente orgánico de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 volúmenes en base a la cantidad de la cantidad inicial del compuesto de fórmula (II) suponiendo una densidad de 1g/ml (excluyendo al agua del medio de reacción). Por ejemplo, si en la reacción se utilizan 100 g del compuesto de fórmula (II) 10 volúmenes de solvente serían iguales a 1000 ml. En otras formas de realización, la reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 80 volúmenes de solvente. En otra forma de realización, la reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 volúmenes de solvente. En aún otra forma de realización, la reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 volúmenes de solvente o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 volúmenes de solvente. En otra forma de realización, la reacción se puede llevar a cabo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 volúmenes de solvente. En otra forma de realización, en la reacción del compuesto de fórmula (II) con hidroxilamina en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) para hacer el compuesto de fórmula (I) se utilizarán aproximadamente 10 volúmenes de solvente.

La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de entre aproximadamente -78° C y aproximadamente 60° C dependiendo de los

solventes que se utilicen y de otros factores. Más típicamente, la reacción para formar los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -30° C y aproximadamente 40° C. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo a entre aproximadamente -20° C y aproximadamente 25° C. En otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -15° C y aproximadamente 20° C. En aún otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -15° C y aproximadamente 10° C o aproximadamente -15° C y aproximadamente 5° C. En otra forma de realización, la reacción se puede llevar a cabo dentro de un rango de temperaturas de entre aproximadamente -15° C y aproximadamente -5° C. En otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -15° C y aproximadamente 0° C o entre aproximadamente -10° y aproximadamente 0° C. En aún otra forma de realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -13° C y aproximadamente 3° C.

Por supuesto, la reacción puede demorar un tiempo más corto o más prolongado dependiendo de la temperatura y la concentración de la mezcla de reacción. La extensión de la reacción se puede monitorear midiendo la cantidad de materia prima restante (por ejemplo del compuesto de fórmula (II)) usando métodos cromatográficos tales como cromatografía en capa delgada (TLC) o HPLC, y la reacción se puede detener cuando se alcanza una conversión apropiada. En algunas formas de realización, la reacción se llevará a cabo durante entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 48 horas. En una forma de realización, la reacción se llevará a cabo durante entre

aproximadamente 1 hora y aproximadamente 48 horas o la reacción durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas. En otras formas de realización, la reacción la reacción se llevará a cabo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 10 horas. En algunas formas de realización, la reacción la reacción se llevará a cabo durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas. En otra forma de realización, la mezcla de reacción se deja en reposo durante entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 horas. En otra forma de realización, la mezcla de reacción se deja en reposo durante entre aproximadamente 15 horas y aproximadamente 25 horas para obtener la conversión de la mezcla de reacción que se desea.

En algunas formas de realización de la invención, la hidroxilamina se puede utilizar en exceso en relación con el compuesto de fórmula (II) incluyendo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 equivalentes molares (como base libre). En una forma de realización, la cantidad de hidroxilamina puede ser de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 equivalentes por mol del compuesto de fórmula (II). En otra forma de realización, se puede usar una cantidad de aproximadamente 1 y aproximadamente 15 equivalentes de hidroxilamina. En otra forma de realización, se puede usar una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes de hidroxilamina. En otra forma de realización, se puede usar una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes de hidroxilamina. En otras formas de realización, se pueden usar entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8

equivalentes de hidroxilamina. En aún otra forma de realización, se pueden usar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 equivalentes de hidroxilamina. En otra forma de realización, se pueden usar aproximadamente 5 o aproximadamente 6 equivalentes de hidroxilamina. En otra forma de realización, se pueden usar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes molares de hidroxilamina. En aún otra forma de realización, se pueden usar 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 (II). En una forma de realización en particular, se usarán aproximadamente 2,2 equivalentes molares de hidroxilamina (como base libre) por mol del compuesto de fórmula (II).

La hidroxilamina puede estar como base libre o se puede utilizar como una sal de ácido tal como la sal sulfato de hidroxilamina, la sal clorhidrato, fosfato, oxalato, nitrato o acetato. Sin embargo, como la hidroxilamina es peligrosa como base libre, puede ser beneficioso almacenarla y usarla como una sal y producir la base libre in situ por agregado de una base. Sin embargo, los equivalentes molares de hidroxilamina en relación con el compuesto de fórmula (II) se calcularán como base libre.

En algunas formas de realización, el reactivo de hidroxilamina se utilizará como una solución en agua. La concentración de la solución de hidroxilamina en agua (ya sea como base libre o como sal) no presenta ninguna limitación. Sin embargo, por seguridad puede ser deseable usar menores concentraciones que incluyen aproximadamente 50% (peso en peso) o inferiores. En algunas formas de realización, en el proceso de la invención se utilizará una solución acuosa de hidroxilamina de entre 5 y aproximadamente

50% (peso en peso). En otra forma de realización, la concentración de hidroxilamina que se utiliza será de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30% (peso en peso) o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25% (peso en peso). En otra forma de realización, la concentración de hidroxilamina será de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20% (peso en peso). En una forma de realización, la concentración de la hidroxilamina (base libre o como sal) que se utiliza será de aproximadamente 18% (peso en peso) o aproximadamente 20% (peso en peso).

En la reacción se puede utilizar cualquier base apropiada incluyendo, pero de manera no taxativa, a: hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos, o hidróxidos o alcóxidos de metales alcalino térreos. En algunas formas de realización, se pueden usar carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo con un hidróxido de metal alcalino incluyendo, pero de manera no taxativa, a: hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de cesio. En una forma de realización, la base se encuentra en la forma de una solución acuosa.

En otras formas de realización, en la reacción se puede utilizar una base orgánica. Las bases orgánicas incluyen, pero de manera no taxativa, a: bases amina tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 1,5,7-Triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), 7-Metil-1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-Diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,1,3,3-Tetrametilguanidina (TMG), Quinuclidina, 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (TMP), Pempidina (PMP), 1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano (TED), Colidina, 2,6-Lutidina (2,6-Dimetilpiridina), N, N, N’, N’-tetrametil-1,8-

naftalendiamina (Proton Sponge®), y otros similares. En otra forma de realización, en el proceso de la invención se pueden utilizar bases de fosfazeno.

La base se puede utilizar en una cantidad de entre aproximadamente 1 y 100 equivalentes molares en base al compuesto de fórmula (II). Típicamente, se utiliza un exceso de base en relación con el reactivo de hidroxilamina, especialmente si se utiliza una sal de hidroxilamina con un ácido. En otras formas de realización, se utilizan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 equivalentes de base en relación con el compuesto de fórmula (II). En aún otras formas de realización, se utilizan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 o entre 1 y aproximadamente 20 equivalentes de base. Más típicamente, se utiliza una cantidad de aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes de base. En aún otra forma de realización, en la reacción se utilizan entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 equivalentes de base. En otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de base. En otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 5 equivalentes o 6 equivalentes de base. En aún otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 equivalentes de base. En otra forma de realización, en el proceso se utilizan entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 equivalentes de base. En aún otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 4,4 equivalentes de base.

En una forma de realización, el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (III) se puede utilizar en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 % en moles y aproximadamente 20 % en moles por mol

del compuesto de fórmula (II) (por ejemplo 0,001 mol y aproximadamente 0,2 mol por mol). En otra forma de realización, el catalizador de transferencia de fase quiral se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 % en moles y aproximadamente 10 % en moles por mol de fórmula (II). En aún otra forma de realización, la cantidad de catalizador que se utiliza es de 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 (II). En aún otra forma de realización, la cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral es de entre aproximadamente 1 % en moles y aproximadamente 5 % en moles por mol del compuesto de fórmula (II) En otra forma de realización, la cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral es de entre aproximadamente 3 % en moles y aproximadamente 7 % en moles. En otra forma de realización, la cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral que se utiliza es de 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 (II). En otra forma de realización, la cantidad de catalizador de transferencia de fase quiral que se utiliza es de 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 (II).

Una vez que la reacción ha progresado en la medida apropiada, se puede continuar con el trabajo habitual de la reacción por procedimientos conocidos por las personas con experiencia en el arte. Por ejemplo, se puede agregar a la mezcla de reacción agua y una solución acuosa de ácido y la

mezcla que se obtiene como resultado se puede calentar ligeramente con agitación. El agregado de una solución ácida diluida neutraliza la base para obtener una mezcla aproximadamente neutra (pH objetivo 7-8). Para neutralizar la mezcla de reacción básica se puede utilizar cualquier ácido apropiado, incluyendo halogenuros de hidrogeno 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 bisulfato (por ejemplo $KHSO_4$), y otras similares. La mezcla bifásica se puede dejar sedimentar y la fase orgánica se puede separar y lavar con una solución diluida de ácido (por ejemplo KH_2PO_4 u otro similar) para continuar neutralizando la mezcla. La mezcla de reacción se puede continuar lavando con salmuera y las dos capas se pueden dejar sedimentar y separar. Se puede realizar un lavado final con agua. La fase orgánica se puede recolectar como una mezcla del producto crudo, que se puede continuar purificando antes de aislar.

El producto se puede purificar desde la mezcla cruda usando métodos conocidos en el arte. En una forma de realización, se puede cristalizar una solución de la mezcla de reacción desde un solvente apropiado para obtener el producto purificado. El producto puro se puede cristalizar o recristalizar usando métodos conocidos en el arte que incluyen, pero de manera no taxativa, a: enfriar una solución del producto crudo en un solvente apropiado (o una mezcla de solventes) hasta que el producto comience a cristalizar, agregado de un anti-solvente (o una mezcla de solventes) en el cual el producto tenga una baja solubilidad, y otros métodos similares. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar por agregado del solvente de cristalización que se desee a

la mezcla del producto crudo mientras se destila la mezcla, opcionalmente al vacío, para intercambiar el solvente de reacción por el solvente de cristalización hasta haber eliminado una cantidad suficiente de la mezcla de solvente de reacción/solvente y reemplazarla por el solvente de cristalización que se desea (o una mezcla de solventes). Luego, la mezcla se puede concentrar más hasta obtener la concentración apropiada. Como se sabe en el arte, es deseable ajustar la concentración del producto en el solvente /mezcla de solventes de cristalización de manera tal que la concentración sea mayor que la concentración de saturación a la temperatura a la cual cristalizará el producto (por ejemplo después del enfriamiento) pero por debajo de la concentración de saturación a alta temperatura (por ejemplo en solución). Una vez que llega a estar presente una cantidad suficiente de solvente de cristalización y que la concentración del producto es apropiada, se pueden agregar a la mezcla unos cristales de siembra del producto a una temperatura apropiada para inducir la cristalización cuando se enfríe la mezcla. Dichos procesos son bien conocidos por las personas con experiencia en el arte.

En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde un solvente aromático. Se pueden utilizar diversos solventes aromáticos para cristalizar o recristalizar el producto. Dichos solventes incluyen a aquellos solventes aromáticos que en el arte se sabe que son aceptables para utilizar en la elaboración de agentes farmacéuticamente activos incluyendo, pero de manera no taxativa, a: tolueno, etil benceno, clorobenceno, xilenos (mezcla de isómeros o isómeros puros), anisol, y otros similares. En una forma de realización preferida, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde tolueno. En una forma de realización, el producto se puede

cristalizar o recristalizar desde etil benceno. En aún otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde clorobenceno. En otra forma de realización, el producto se cristaliza o recristaliza desde anisol. En otra forma de realización, el producto se cristaliza o recristaliza desde xilenos. También es posible cristalizar el producto desde benceno, aunque esto no se prefiere debido a los problemas de toxicidad relacionados con dicho solvente.

En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde mezclas de solventes que comprenden un solvente polar en el cual es soluble el producto y un solvente no polar en el cual el producto no es muy soluble. En otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde hexanos, heptano, ciclohexano y otros similares. En una forma de realización, la recristalización del producto que se aísla como solvato con un solvente aromático (por ejemplo solvato con tolueno) se puede recristalizar con una combinación de solventes polar/no polar para purificar adicionalmente el producto y/o para eliminar el componente de solvente aromático del solvato. En aún otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de solventes, incluyendo a las mezclas que comprenden un solvente aromático, un solvente alifático, un solvente alcohol, un solvente éter, un solvente éster, y otros similares, o una mezcla de los mismos. Los alcoholes apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: alcoholes C_1-C_6 alifáticos tales como etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, sec-butanol, y otros similares.

En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de un solvente aromático y un solvente alifático. En otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar

desde una mezcla de un solvente alifático y un solvente alcohol. En aún otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de un solvente aromático y un solvente alcohol. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente alcohol. En otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente C_1-C_6 alcohol. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recristalizar desde una mezcla de hexanos/etanol, tolueno/ciclohexano, tolueno/hexanos, tolueno/heptano, ciclohexano/etanol o tolueno/etanol, y otros similares. Para las personas con experiencia en el arte será evidente que la proporción de cada solvente en las combinaciones de solvente se ajustará para obtener una combinación de solventes en la cual el producto es razonablemente soluble a las mayores temperaturas pero no muy soluble cuando se enfríe la mezcla. La proporción de los solventes se puede ajustar para reducir la solubilidad del producto en el tiempo apropiado. Por ejemplo, una vez que el sólido se ha disuelto se puede agregar una cantidad adicional del solvente más pobre de una mezcla para llevar a la solución más cerca del punto de saturación. Por supuesto, para una persona con experiencia será evidente que el producto se puede recristalizar una o más veces desde un solvente/mezcla de solventes apropiado para mejorar la pureza del producto, de ser necesario.

En una forma de realización de la invención, el enantiómero (S) de afoxolaner preparado por el proceso de la invención se cristaliza desde tolueno para producir cristales de muy alta pureza. Sorprendentemente se descubrió que el enantiómero (S) del 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) que se desea desde tolueno dio como resultado una mejora significativa de la pureza enantiomérica del producto en comparación con la proporción de enantiómeros en la mezcla de reacción completa. También se pudo realizar la cristalización selectiva de (*S*)-afoxolaner con otros solventes aromáticos (por ejemplo anisol, clorobenceno, etc.). Esto es sorprendente porque típicamente un enantiómero se no enriquecerá respecto del otro enantiómero a no ser que la cristalización se realice usando un sistema quiral en el cual haya preferencia por un enantiómero respecto del otro. Se conocen cristalizaciones de este tipo usando, por ejemplo, bases quirales cuando el producto quiral es un ácido. Sin embargo, es muy sorprendente que la cristalización de un enantiómero desde un solvente no quiral tal como el tolueno no solo da como resultado la purificación del producto (por ejemplo la eliminación de impurezas de reacción y materias primas no quirales) pero también da como resultado el enriquecimiento del enantiómero que se desea.

La cristalización de los compuestos de isoxazolina enantioméricamente puros de la invención que se desean desde un solvente apropiado incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos descritos anteriormente se puede realizar usando un cambio de solvente del solvente de la reacción al solvente que se utiliza para la cristalización en un volumen apropiado por destilación, opcionalmente al vacío, como saben aquellos con experiencia en el arte. En una forma de realización, la mezcla de reacción que fue sometida al trabajo habitual se puede concentrar hasta un volumen tal como entre aproximadamente 0,5 y 30 volúmenes en base al compuesto de fórmula (II).

Más típicamente, la mezcla de reacción que fue sometida al trabajo habitual se puede concentrar hasta un volumen de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 o entre aproximadamente 2 y 10 volúmenes. En otras formas de realización, la mezcla de reacción se puede concentrar hasta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 volúmenes, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 volúmenes o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 volúmenes.

Una vez que se ha eliminado una cantidad apropiada del solvente de reacción, se agrega una cantidad apropiada del solvente de cristalización y el volumen de la mezcla se ajusta por destilación (opcionalmente al vacío) hasta un volumen apropiado (opcionalmente con agregado de una cantidad adicional del solvente de cristalización) de manera tal que el producto se separará por cristalización de la solución al enfriar. En principio, el volumen en que se obtiene producto no es crucial; sin embargo, una cantidad demasiado grande de solvente en la cristalización puede hacer que ocurran mayores pérdidas de producto en las aguas madre. Por otro lado, la cristalización del producto desde una mezcla demasiado concentrada puede hacer que se obtenga un producto de menor calidad. El volumen de la mezcla de precristalización depende de la solubilidad del producto en el solvente de cristalización. En una forma de realización, el volumen de precristalización puede ser de entre aproximadamente 1 volumen y aproximadamente 30 volúmenes. En algunas formas de realización, el volumen de la mezcla de precristalización puede ser de 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 precristalización puede ser de entre

aproximadamente 2 volúmenes y aproximadamente 10 volúmenes, entre aproximadamente 3 volúmenes y aproximadamente 8 volúmenes o entre aproximadamente 4 volúmenes y aproximadamente 7 volúmenes. En una forma de realización, el volumen de la precristalización puede ser de aproximadamente 5-6 volúmenes antes de enfriar la mezcla.

Cuando la mezcla de precristalización se enfría lentamente, el producto que se desea se separa de la solución por cristalización y se puede aislar por filtración. Como siempre hay cierta cantidad del enantiómero que no se desea, con ciertos compuestos de isoxazolina es posible que el enantiómero que no se desea o el compuesto racémico se puedan separar por cristalización de la solución más rápidamente que el enantiómero que se desea. Por ejemplo, en una forma de realización de la invención para la síntesis de (*S*)-afoxolaner se descubrió que el afoxolaner racémico se separaba cristalizando (no solvatado) de la solución de tolueno más rápidamente que el enantiómero (S) puro. Los cristales del afoxolaner racémico tienen un mayor punto de fusión que los cristales del enantiómero (S) que es un solvato. Por lo tanto, los cristales del compuesto racémico se pueden eliminar llevando la temperatura de la mezcla a una temperatura donde el compuesto racémico se separa de la solución cristalizando y luego separando por filtración el sólido para dar el enantiómero que se desea en solución. Se puede agregar una siembra del enantiómero que no se desea o del compuesto racémico para inducir la cristalización de dichos compuestos. Una vez que se ha separado la mayor parte del compuesto racémico, el volumen del filtrado se puede ajustar adicionalmente (por ejemplo por destilación o agregado de más solvente de cristalización) y la solución se enfría hasta inducir la cristalización del compuesto que se desea.

En una forma de realización, la cristalización del compuesto racémico se puede llevar a cabo según el siguiente procedimiento: sembrar con cristales del compuesto racémico a baja temperatura para inducir la cristalización del compuesto, dejar en reposo la mezcla durante un tiempo apropiado, calentar para disolver la mayor parte del enantiómero que se desea, dejar reposo a la mayor temperatura y filtrar la mezcla para separar el sólido. En una forma de realización, la siembra y cristalización del compuesto racémico se realiza a una temperatura de entre aproximadamente -10° C y aproximadamente 30° C. En otras formas de realización, el paso de siembra se realiza a entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 20° C, entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 15° C o a entre aproximadamente 5° C y aproximadamente 15° C. En otra forma de realización, la siembra y cristalización se realiza sembrando con el compuesto racémico a una temperatura de entre aproximadamente 7° C y aproximadamente 13° C y dejando en reposo durante un tiempo apropiado para asegurarse de que haya cristalizado la mayor parte del compuesto racémico.

Luego la mezcla se calienta hasta una mayor temperatura para disolver el enantiómero que se desea mientras se conservan los cristales del compuesto racémico. En una forma de realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 100° C. Más típicamente, la mezcla se calienta hasta entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 80° C y se deja en reposo durante un tiempo apropiado para disolver el enantiómero que se desea mientras se conserva el compuesto racémico en forma sólida. Aún 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 aún otra forma de realización, la mezcla se calienta hasta entre aproximadamente 57° C y aproximadamente 63° C y se deja en reposo durante un lapso de tiempo apropiado. Luego se filtra la mezcla para eliminar el sólido que comprende al compuesto racémico que no se desea.

El filtrado que se obtiene como resultado se cristaliza volviendo a llevar el volumen al volumen que se desea usando destilación y/o agregado más solvente de cristalización y luego enfriando lentamente hasta una temperatura apropiada para inducir la cristalización del enantiómero que se desea. En una forma de realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente -10° C y aproximadamente 30° C. En otras formas de realización, el paso de siembra se realiza a 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 forma de realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente 7° C y aproximadamente 13° C. Una vez a la temperatura que se desea, la mezcla se puede sembrar con cristales del enantiómero que se desea y se deja en reposo durante un tiempo apropiado. El producto se aísla por filtración o centrifugación y la torta se lava con el solvente de cristalización. luego, el sólido que se obtiene como resultado se seca, opcionalmente al vacío.

En algunas formas de realización, el producto se puede recristalizar usando el mismo solvente de cristalización o un solvente alternativo para purificar adicionalmente el material. Se puede utilizar un proceso similar al que

se describió anteriormente con la excepción de que probablemente no será necesaria la precristalización del enantiómero que no se desea o del compuesto racémico. En una forma de realización, el enantiómero del compuesto de isoxazolina que se desea se puede recristalizar desde una mezcla de un solvente alifático y un solvente alcohol. En otra forma de realización, el compuesto de isoxazolina se puede cristalizar desde una mezcla de un solvente alifático y un solvente de C_1-C_6alcohol. En aún otra forma de realización, el compuesto de isoxazolina se puede recristalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente C_1-C_6alcohol. En aún otra forma de realización, el compuesto de isoxazolina se puede recristalizar desde una mezcla de ciclohexano/etanol.

En una forma de realización usando una combinación de solventes de un solvente alifático y un alcohol, la mezcla que contiene el producto sólido y el solvente de cristalización se calienta para disolver el sólido y luego se enfría hasta una temperatura apropiada para sembrar la solución con cristales de siembra del producto, si se desea. La siembra de la mezcla de cristalización es opcional pero puede ser deseable para formar cristales de mayor tamaño de la forma que se desea. En otra forma de realización, el producto se disuelve antes en el solvente en el cual el compuesto es más soluble (por ejemplo un solvente alcohol) y el otro solvente se agrega a alta temperatura.

En una forma de realización, en la cual se utiliza una mezcla de solventes de un solvente alcohol y un solvente alifático para cristalizar el producto, se puede usar una proporción en volumen de entre aproximadamente 1:10 y 1:99, de volumen de alcohol a volumen de solvente alifático. Más típicamente, se puede usar una proporción en volumen de entre

aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:40 o entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:30, de volumen de alcohol a volumen de solvente alifático. En otra forma de realización, la proporción en volumen de solvente alcohol a solvente alifático en la mezcla puede ser de entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:15, entre aproximadamente 1:8 y aproximadamente 1:13 o entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:13, de volumen de alcohol a volumen de solvente alifático. En otra forma de realización, la proporción en volumen de solvente alcohol a solvente alifático en la mezcla de solventes pueden ser de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:30 o entre aproximadamente 1:15 y aproximadamente 1:25. En aún otra forma de realización, la proporción en volumen de solvente alcohol a solvente alifático en la mezcla de solventes pueden ser de entre aproximadamente 1:20.

La cantidad de solvente alifático que se utiliza en la cristalización de los compuestos de isoxazolina de la invención cuando parte de un sistema de solvente con un solvente alcohol también dependerá del solvente alifático específico que se utilice y del compuesto de isoxazolina específico. En una forma de realización, la cantidad de solvente alifático que se utiliza puede ser de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 volúmenes en base al volumen del producto recristalizado o al volumen de la materia prima si se cristaliza desde la mezcla de síntesis. En otras formas de realización, se pueden usar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 volúmenes de un solvente alifático. Más típicamente, pueden ser apropiados entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 volúmenes de un solvente alifático. En una forma de realización, se pueden usar entre aproximadamente 13 y aproximadamente 16 volúmenes de un solvente alifático.

En una forma de realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 40° C y 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 forma de realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 57° C y aproximadamente 63° C para disolver el sólido.

Una vez que se disuelve el sólido, se puede agregar una cantidad adicional de solvente para llevar la mezcla hasta un punto de saturación o justo sobre el mismo. Típicamente, el solvente que se agrega es uno en el cual el producto es menos soluble. La mezcla que se obtiene como resultado se puede enfriar ligeramente para llevar la mezcla al punto de saturación y luego opcionalmente se puede sembrar con cristales del enantiómero que se desea. Luego la mezcla se enfría adicionalmente de una manera lenta hasta una temperatura apropiada y luego se deja en reposo. El producto se aísla por filtración o centrifugación y el producto se seca, opcionalmente al vacío.

La temperatura a la cual se siembra la mezcla de cristalización (si es que se hace) depende del compuesto de isoxazolina y de los solventes que se utilicen para las cristalización. En una forma de realización, la siembra de la mezcla de precristalización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 10° C y aproximadamente 80°C o entre aproximadamente 20° C y aproximadamente 70° C. En una forma de realización, la siembra de la mezcla de precristalización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 65° C. En otras formas de realización, 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 forma de realización, la mezcla se siembra con cristales del producto que se desea a una temperatura de entre aproximadamente 52° C y aproximadamente 58° C y se agita durante un tiempo apropiado. En una forma de realización, la mezcla sembrada se calienta durante por lo menos 30 minutos o por lo menos una hora.

Luego de sembrar con cristales de siembra del producto que se desea, en algunas formas de realización la mezcla se puede enfriar hasta una temperatura intermedia (por ejemplo entre la temperatura final de cristalización y la temperatura de siembra) y se puede dejar en reposo. La mezcla también se puede recalentar hasta una temperatura cercana a la temperatura a la cual se sembró la mezcla o ligeramente superior y luego se puede volver a enfriar lentamente. Este proceso se realiza para permitir que crezcan los cristales que se forman antes del enfriamiento y cristalización finales.

Luego, por último la mezcla sembrada se enfría lentamente hasta una menor temperatura para completar el proceso de cristalización. En una forma de realización, la mezcla sembrada se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 30° C para cristalizar el producto que se desea. En una forma de realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente -10° C y aproximadamente 30° C. En otras formas de realización, el paso de siembra se realiza a 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 forma de realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre

aproximadamente 7° C y aproximadamente 13° C. En otra forma de realización, la mezcla sembrada se enfría por debajo de aproximadamente 20° C o hasta menos de aproximadamente 15° C y se deja en reposo para completar la cristalización del producto. La mezcla se deja en reposo y luego se aísla el sólido por filtración o centrifugación. El producto se seca, opcionalmente al vacío, para proveer el producto que se desea.

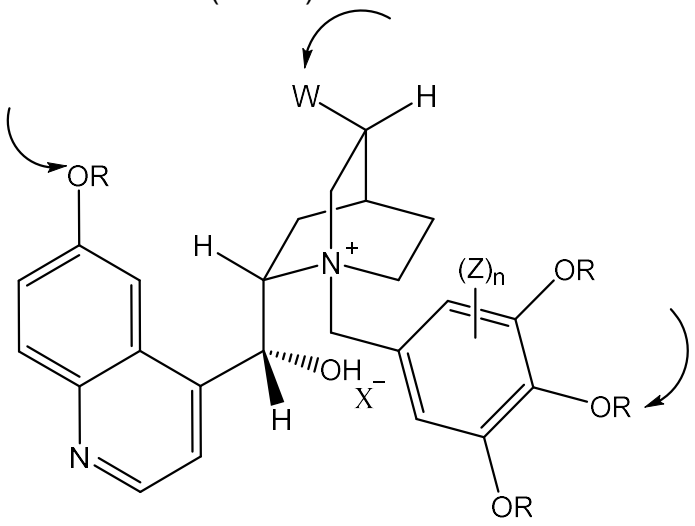
Aquellos con experiencia en el arte podrán apreciar que la velocidad de enfriamiento es muy importante en el proceso de cristalización. Si la velocidad de enfriamiento es demasiado rápida, la solubilidad del compuesto en el solvente caerá demasiado rápidamente y los cristales no serán capaces de crecer para obtener el producto en la forma cristalina y con la calidad que se desea. En algunas formas de realización, la mezcla de cristalización se enfría con una velocidad de entre aproximadamente 20° C/hora y 1° C/hora para asegurar que los cristales del producto que se desea puedan crecer con una velocidad apropiada para asegurar la pureza del producto. Más típicamente, la mezcla de cristalización se enfría con una velocidad de entre aproximadamente 15° C/hora y 1° C/hora o entre aproximadamente 10° C/hora y 5° C/hora. En una forma de realización, la mezcla de cristalización se enfría hasta la temperatura objetivo con una velocidad de entre aproximadamente 8° C/hora y 3° C/hora.

El producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 80° C, opcionalmente al vacío. En otras formas de realización, el producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 70° C, opcionalmente al vacío. En aún otras formas de realización, el producto se seca a una temperatura de entre

aproximadamente 40° C y aproximadamente 60° C, opcionalmente al vacío. En una forma de realización, el producto se seca a una temperatura de entre aproximadamente 45° C y aproximadamente 55° C, opcionalmente al vacío.

En otra forma de realización, la mezcla del producto crudo se puede purificar por cromatografía para obtener el producto. Los métodos de purificación usando fases estacionarias quirales son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, el enantiómero que se desea del compuesto de fórmula (I) se puede aislar usando HPLC preparativa con una fase estacionaria quiral tal como una columna Chiralpak® AD. Otras columnas quirales y métodos cromatográficos son bien conocidos en el arte.

En una forma de realización de la invención, el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) se puede unir a un soporte polimérico de manera tal que el catalizador se pueda recuperar fácilmente de la mezcla de reacción y se pueda reutilizar. El catalizador de fórmula (IIIa) o (IIIb) se puede unir a un polímero apropiado en varios sitios, incluyendo en el grupo arilo o heteroarilo R, en el grupo W o en el grupo quinolina como se muestra a continuación para la Fórmula (IIIa-13):



(IIIa-13)

El catalizador se puede unir a un soporte polimérico apropiado por el grupo fenilo sustituido, por ejemplo, haciendo reaccionar un grupo hidroxilo de la materia prima del catalizador con un electrófilo del catalizador. Otros métodos para unir el catalizador incluyen, por ejemplo, hacer reaccionar un catalizador a base de quinina donde W es un grupo vinilo usando una reacción de metátesis de olefinas u otras reacciones con el grupo vinilo.

En otra forma de realización, el catalizador se puede anclar a un polímero apropiado en el grupo quinolina por protección del grupo hidroxilo libre, desmetilación y alquilación al polímero.

En la presente invención y en las reivindicaciones, los términos tales como “comprende”, “que comprende”, “que contiene” y “que tiene” y otros similares pueden tener el significado que se les adjudica en la ley de patentes de los EE.UU. y pueden significar “incluye” y otros similares; de manera similar “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente” tienen el significado que se les adjudica en la ley de patentes de los EE.UU. y el término es de extremo abierto, permitiendo la presencia de más de uno de los artículos o las características que se mencionan, con la condición de que las características básicas o novedosas de lo que se menciona no sean modificadas por la presencia de una mayor cantidad de lo que se menciona, pero excluye a las formas de realización del arte anterior.

También se señala que en la presente invención y en las reivindicaciones y/o párrafos, es la intención que los compuestos de la invención incluyan a todos los estereoisómeros y formas cristalinas (incluyendo a las formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas.

Definiciones

Los términos que se utilizan aquí tendrán su significado de costumbre en el arte a no ser que se especifique otra cosa. Las unidades orgánicas que se mencionan en las definiciones de las variables de fórmula (I) son - como el término halógeno – términos colectivos para las menciones 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.

El término “animal” se utiliza aquí de manera que incluye a todos los mamíferos, aves y peces y también incluye a todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero de manera no taxativa, a: gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye a un animal individual en todas las etapas de su desarrollo, incluyendo a las etapas embrionarias y fetales. En algunas formas de realización, el animal será un animal no humano.

El término “solvente alifático” según se usa aquí se refiere a solventes que comprenden, hidrocarburos cíclicos, primarios, secundarios o terciarios de cadena lineal o ramificada. Los solventes alifáticos comunes incluyen, pero de manera no taxativa, a: pentano, hexanos, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano, y otros similares, y una mezcla de los mismos. Según se usa aquí, un “solvente alifático” no incluye a los solventes aromáticos tales como el tolueno.

El término “solvente aromático ” según se usa aquí, se refiere a los solventes que comprenden moléculas de hidrocarburos de carácter aromático, opcionalmente sustituidas con halógeno. Los solventes aromáticos comunes incluyen, pero de manera no taxativa, a: benceno, tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno o

una mezcla de los mismos (xilenos), fluorobenceno, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, anisol y mesitileno, y mezclas de los mismos.

El término “alquilo” se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificado, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo a aquellos con entre 1 y 20 átomos. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluirán grupos C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 o C_1-C_4 alquilo. Algunos ejemplos de C_1-C_{10} alquilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: 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 su isómeros. C_1-C_4-alquilo significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos alquilo cíclico o “cicloalquilo”, que son abarcados por "alquilo" incluyen a aquellos con entre 3 y 10 átomos de carbono con un único anillo o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo incluyen grupos C_4-C_7 o C_3-C_4 alquilo cíclico. Algunos ejemplos no taxativos de grupos cicloalquilo incluyen: adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y otros similares.

Según se usa aquí, los grupos alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades que se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi,

amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioester, tioéter, halogenuro de acilo, anhidruro, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea desprotegido, o protegido según sea necesario, como saben aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo, como se explica en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, que se incorpora aquí como referencia.

Se entenderá que los términos que incluyen al término “alquilo” tales como “alquilcicloalquilo”, “cicloalquilalquilo”, “alquilamino”, o “dialquilamino” comprenden un grupo alquilo según se lo definió anteriormente, conectado al otro grupo funcional, donde el grupo está conectado al compuesto a través del último grupo mencionado, como saben aquellos con experiencia en el arte.

El término “alquenilo” se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo pueden incluir grupos C_2-$C_2$$0 alquenilo. En otras formas de realización, el alquenilo incluye grupos C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4 alquenilo. En una forma de realización de los grupos alquenilo, el número de doble enlaces es 1-3, en otra forma de realización de los grupos alquenilo, el número de doble enlaces es uno o dos. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y números de átomos de carbono, dependiendo del lugar de la unidad alquenilo en las moléculas. Los grupos “C_2-C_{10}-alquenilo” pueden incluir más de un doble

enlace en la cadena. Algunos ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, a: etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 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.

“Alquinilo” se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen por lo menos un enlace triple carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, el número de enlace triples es 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, el número de enlace triples es uno o dos. En algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen grupos C_2-C_2\$0 alquinilo. En otras formas de realización, los grupos alquinilo pueden incluir

grupos C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4 alquinilo. También se contemplan otros rangos de enlace triples carbono-carbono y números de átomos de carbono dependiendo del lugar de la unidad alquenilo en las moléculas. Por ejemplo, el término ”C_2-C_{10}-alquinilo” según se usa aquí se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un enlace triple, como por ejemplo 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 otros similares.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, según se lo define aquí, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo C_1-C_4-haloalquilo incluye, pero de manera no taxativa, a: 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 otros similares.

El término “haloalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo, según se lo define aquí, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término “haloalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo, según se lo

define aquí, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

“Alcoxi” se refiere a alquil-O-, donde el alquilo es según se lo definió anteriormente. De manera similar, los términos “alqueniloxi”, “alquiniloxi”, “haloalcoxi”, “haloalqueniloxi”, “haloalquiniloxi”, “cicloalcoxi”, “cicloalqueniloxi”, “halocicloalcoxi”, y “halocicloalqueniloxi” se refieren a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O-, y halocicloalquenil-O-, respectivamente, donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo, y halocicloalquenil son según se los definió anteriormente. Algunos ejemplos de C_1-C_6-alcoxi incluyen, pero de manera no taxativa, a: metoxi, etoxi, C_2H_5-CH_2O-, $(CH_3)_2CHO$-, n-butoxi, C_2H_5-$CH(CH_3)O$-, $(CH_3)_2CH$-CH_2O-, $(CH_3)_3CO$-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 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 otros similares.

El término “alquiltio” se refiere a alquil-S-, donde el alquilo es según se lo definió anteriormente. De manera similar, los términos “haloalquiltio”, “cicloalquiltio”, y otros similares, se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S- donde haloalquilo y cicloalquilo son según se los definió anteriormente.

El término “alquilsulfinilo” se refiere a alquil-S(O)-, donde el alquilo es según se lo definió anteriormente. De manera similar, el término “haloalquilsulfinilo” se refiere a haloalquil-S(O)- donde el haloalquilo es según

se lo definió anteriormente.

El término “alquilsulfonilo” se refiere a alquil-$S(O)_2$-, donde el alquilo es según se lo definió anteriormente. De manera similar, el término “haloalquilsulfonilo” se refiere a haloalquil-$S(O)_2$- donde el haloalquilo es según se lo definió anteriormente.

Los términos alquilamino y dialquilamino se refieren a alquil-NH- y $(alquil)_2N$- donde el alquilo es según se lo definió anteriormente. De manera similar, el término “haloalquilamino” se refiere a haloalquil-NH- donde el haloalquilo es según se lo definió anteriormente.

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 según se los definió 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 según se los definió anteriormente.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de entre 6 y 14 átomos de carbono con un único anillo o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos arilo incluyen grupos C_6-C_{10} arilo. Los grupos arilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades que se seleccionan entre halógeno, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinil-sulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino, o trialquilsililo.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto de origen a través de un puente di-radical alquileno, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde “arilo” es según se lo definió anteriormente.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono, con 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 opcionalmente pueden estar oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados con la condición de que el punto de unión debe ser a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinnilo, ftalazinilo, 1,2,3-benzotriazinilo, 1,2,4-benzotriazinilo, furanilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, y benzotienilo. Los anillos heteroarilo pueden no estar

sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades según se ha descrito anteriormente para los arilos.

“Heterociclilo”, “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere un grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de entre 3 y 7 miembros o monocíclicos de entre 4 y 7 miembros; bicíclicos de entre 7 y 11 miembros, o tricíclicos de entre 10 y 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferiblemente entre 1 y 4 o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede adaptar en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos y puede no estar sustituido o estar sustituido con una o más unidades según se ha descrito anteriormente para los grupos arilo.

Algunos grupos monocíclicos heterocíclicos indicativos incluyen, pero de manera no taxativa, a: 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, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y otros similares.

Algunos grupos bicíclicos heterocíclicos indicativos incluyen, pero de manera no taxativa, a: indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo,

bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinil]o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y otros similares.

Algunos grupos heterocíclicos tricíclicos indicativos incluyen carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo, y otros similares.

Halógeno se refiere a los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación “halo” (por ejemplo como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustitución, desde una única sustitución a una perhalo-sustitución (por ejemplo como se ilustra con el metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), triclorometilo ($-CCl_3$)).

El término "amorfo" tal como se aplica al afoxolaner aquí se refiere al estado sólido donde las moléculas de afoxolaner están presentes en una disposición alterada y no forman una capa cristalina distinguible ni una celda unidad. Cuando se somete a difracción de rayos X en polvo, el afoxolaner amorfo no produce ningún pico cristalino característico.

El término "pureza química" se refiere al nivel total de un producto que se desea. Si un compuesto está presente en formas enantioméricas, "pureza química" según se usa aquí incluirá a ambas formas enantioméricas en el cálculo del nivel total del producto que se desea. Si un compuesto está presente en formas de solvato, "pureza química" según se usa aquí incluirá al solvato en el cálculo del nivel total del producto que se desea. Las impurezas pueden estar en la forma, por ejemplo, de reactivos del proceso no deseados, de intermediarios del proceso, de productos de degradación o productos de

oxidación. En algunas formas de realización en particular, la pureza química es alta, es decir que es una pureza química mayor al 90%, especialmente mayor al 92,5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% e incluye al 100%. La pureza se puede medir usando una variedad de técnicas, incluyendo al análisis por HPLC.

Los términos “enantiómero” y “enantiomérico” se refieren a las moléculas que no se pueden superponer a su imagen especular y que por lo tanto son ópticamente activos, donde el enantiómero hace rotar el plano de la luz polarizada en una dirección y el compuesto que es su imagen especular hace rotar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

Los términos “exceso enantiomérico” o “e.e.” según se usa aquí se refiere a la diferencia entre la cantidad de un enantiómero y la cantidad del otro enantiómero que está presente en la mezcla de producto. El valor del exceso enantiomérico en cada uno de los ejemplo que se da más adelante da una indicación de la cantidad relativa de cada enantiómero. El valor se define como la diferencia entre los porcentajes relativos de los dos enantiómeros. Por lo tanto, 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%.

Según se usa aquí, los términos “pureza quiral ” o “pureza enantiomérica ” se refieren al porcentaje del área por HPLC del enantiómero sujeto del compuesto en relación con el área por HPLC de la combinación de ambos enantiómeros de la mezcla medida por HPLC quiral, excluyendo a los otros compuestos o impurezas. Por ejemplo, la pureza quiral del enantiómero (S) de afoxolaner se calcula usando la ecuación S / (S + R) x 100%, donde S y R representan las áreas de los picos de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner,

respectivamente, medidas por HPLC quiral.

El término "aislado" según se usa aquí, para hacer referencia a las formas en estado sólido del afoxolaner de la presente invención corresponde a un forma en estado sólido del afoxolaner que está separada físicamente de la mezcla de reacción en la cual se forma.

Las expresiones "forma polimórfica no solvato" o "forma cristalina no solvato" se refieren a las formas cristalinas que no tienen moléculas de solvente unidas en la capa cristalina. Sin embargo, los cristales pueden contener cantidades de trazas de solvato que no están unidas en la capa cristalina.

La expresión "forma polimórfica", según se usa aquí, se refiere a las diferentes estructuras cristalinas (de las formas solvatadas o no solvatadas) en las cuales puede cristalizar un compuesto.

Los términos “racémico” o “racemato”, y otros términos similares se refieren en general a las proporciones 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.

El término "siembra", según se usa aquí se puede utilizar como sustantivo para describir a uno o más cristales de un compuesto cristalino (por ejemplo, afoxolaner racémico) que se utilizan para inducir la cristalización del compuesto. Por ejemplo, si se desea producir afoxolaner cristalino (racémico), los cristales de siembra que se deben utilizar para mejorar el proceso de cristalización pueden ser cristales de afoxolaner racémico. El término "siembra" o “sembrar” también se puede utilizar como verbo, para describir al acto de introducir dicho uno o más cristales de un compuesto en un ambiente (que

incluye, pero de manera no taxativa, a: por ejemplo, una solución, una mezcla, una suspensión, o una dispersión) para dar como resultado de esa manera la formación de una mayor cantidad de cristales del mismo compuesto (por ejemplo, por formación de compuesto afoxolaner racémico).

Las expresiones “hidrato”, "forma polimórfica de hidrato" o "forma cristalina de hidrato" se refieren a las formas cristalinas de un compuesto que tiene una o más moléculas de agua unidas en la capa cristalina.

Las expresiones “solvato”, "forma polimórfica solvato" o "forma cristalina solvato" se refieren a las formas cristalina de un compuesto que tienen una o más moléculas de un solvente unidas en la capa cristalina.

Estereoisómeros y formas polimórficas

Como se expuso anteriormente, aquellos con experiencia en el arte podrán apreciar que ciertos compuestos pueden existir y se pueden aislar como sus formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos con uno o más centros quirales, como por ejemplo los agentes activos de isoxazolina de la invención, pueden estar presentes como enantiómeros o diaestereómeros únicos o como mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros. Los centros quirales en las moléculas pueden incluir un átomo de azufre. Por ejemplo, en el arte se sabe bien que los compuestos sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o mezclas racémicas. Además, los compuestos de la invención pueden incluir otros centros quirales además del átomo de carbono quiral del anillo isoxazolina, para dar como resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Donde los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La

presente invención abarca a los enantiómeros o diaestereómeros específicos de cada compuesto así como a las mezclas de diferentes enantiómeros y/o diaestereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles que se describen aquí.

Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas tales como las diferentes formas cristalinas o en la forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas así como formas amorfas de los compuestos que presentan actividad inventiva.

Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los cuales en la forma cristalina hay una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente asociada a las moléculas. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

En una forma de realización, la presente invención abarca a un forma sólida cristalina solvatada de los compuestos de isoxazolina de fórmula (I) con un solvente aromático. En una forma de realización en particular, la presente invención abarca a un forma sólida cristalina solvatada de (*S*)-afoxolaner con un solvente aromático. En una forma de realización particularmente preferida, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno. Como se expuso anteriormente, la cristalización del enantiómero (S) de afoxolaner desde una mezcla de los enantiómeros (S) y (R) de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S) que se obtuvo 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 el enriquecimiento del enantiómero que se desea (S). Dependiendo del uso que se le desee dar a la forma de afoxolaner en estado sólido, ciertas consideraciones sobre el procesamiento pueden favorecer la selección de una forma en estado sólido específica o una combinación específica de dichas formas en estado sólido. El uso de una forma cristalina solvatada, como por ejemplo una forma de solvato cristalino con tolueno, en vez de las formas no solvatadas en una composición puede eliminar un paso del procesamiento, es decir la desolvatación, para aquellos procesos que de otra manera procederían por desolvatación de una forma cristalina solvatada. E. Shefter y T. Higuchi han medido las velocidades de disolución relativas de varios formas cristalinas solvatadas y no solvatadas de importantes productos farmacéuticos, J. Pharm. Sci., 52 (8), (1963), 781-91.

Se ha descubierto que el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno contiene dos moléculas del compuesto y dos moléculas de tolueno según se muestra en la Figura 9 y se describe en el Ejemplo 12. El solvato de (S)-afoxolaner con tolueno se puede preparar por cristalización de (*S*)-afoxolaner desde tolueno puro o desde una mezcla de solventes que contiene tolueno (por ejemplo ciclohexano/tolueno) usando métodos conocidos en el arte, incluyendo a los procesos descritos en los Ejemplos 7, 8 y 12. La cristalización también se puede realizar disolviendo (*S*)-afoxolaner o una muestra de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S) en tolueno o en una mezcla de solventes que contiene tolueno con una concentración tal que es una suspensión a la temperatura a la cual cristalizará el compuesto (por ejemplo a la temperatura ambiente o menos) y una solución a alta temperatura y luego enfriar lentamente hasta la temperatura objetivo para inducir la cristalización del

solvato de (S)-afoxolaner con tolueno que se desea.

En una forma de realización, se disuelve el (*S*)-afoxolaner en tolueno (opcionalmente en presencia de un segundo solvente) a una alta temperatura y luego se enfría para inducir la cristalización. En otra forma de realización, se disuelve el (*S*)-afoxolaner en tolueno o en una mezcla de solventes que comprende tolueno, calentando la combinación hasta una temperatura entre aproximadamente 30° C y el punto de ebullición del solvente. En otra forma de realización, se disuelve el (*S*)-afoxolaner en tolueno o en una mezcla de solventes que comprende tolueno, calentando la combinación hasta una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 100° C. Más típicamente, se disuelve el (S)-afoxolaner en tolueno o en una mezcla de solventes 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 forma de 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 forma de realización, la mezcla se calienta hasta una temperatura de entre aproximadamente 30° C y aproximadamente 50° C.

Una vez que la mezcla de (S)-afoxolaner en tolueno o en una mezcla de solventes que comprende tolueno está en solución, se obtiene el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno enfriando lentamente la mezcla. En una forma de realización, la mezcla se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 30° C o menor de aproximadamente 20° C. En otras formas

de realización, la mezcla se enfría lentamente hasta menos de aproximadamente 15° C o menos de aproximadamente 10° C. En aún otra forma de realización, la mezcla se enfría hasta menos de aproximadamente 5° C.

Cuando la cristalización se realiza en presencia de un segundo solvente, la proporción entre el tolueno y el segundo solvente puede ser de entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 99:1 en volumen de tolueno al segundo solvente. En otras formas de realización, la proporción en volumen de de tolueno al segundo solvente puede ser de entre aproximadamente 30:70 y aproximadamente 99:1, entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 99:1 o entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 99:1. En otras formas de realización, la proporción del tolueno al segundo solvente 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 formas de realización, la proporción puede ser de entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 80:20, aproximadamente 50:50 y aproximadamente 75:25, en volumen de tolueno al segundo solvente. En una forma de realización, el segundo solvente será un solvente alifático que incluye, pero de manera no taxativa, a: pentano, hexanos, heptano, octano, ciclopentano, ciclohexano, y otros similares.

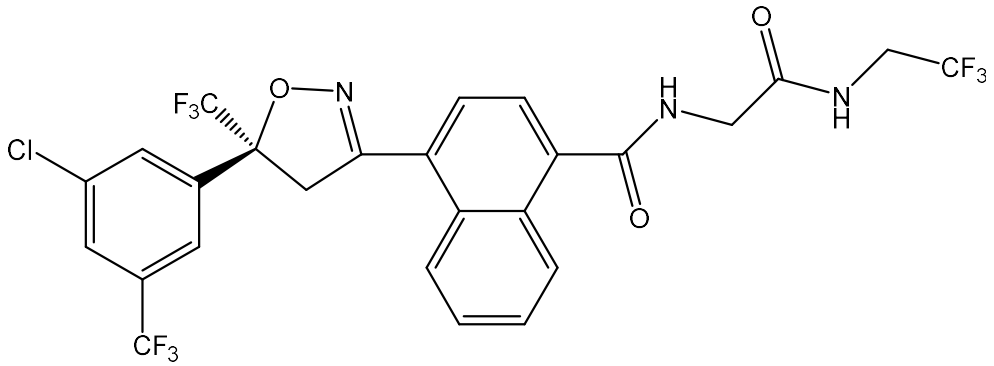
En algunas formas de realización, el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno se puede preparar disolviendo el compuesto en tolueno o en una mezcla de solventes que comprende tolueno, y agregando un solvente a la mezcla en la cual el (S)-afoxolaner tiene baja solubilidad (por ejemplo un antisolvente). En una forma de realización, la cristalización del solvato cristalino

de (S)-afoxolaner con tolueno se puede inducir por agregado de un solvente alifático tal como aquellos descritos anteriormente.

Una vez que se forma el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, este se puede aislar por filtración u otro métodos conocidos en el arte (por ejemplo por centrifugación) y se puede secar, opcionalmente al vacío, para eliminar el exceso de solvente.

La fuente del (*S*)-afoxolaner para la cristalización puede ser otra forma sólida de (*S*)-afoxolaner (por ejemplo amorfa u otra forma cristalina) o una solución que contiene (*S*)-afoxolaner en otro solvente, como en los Ejemplos 7 y 8. Se pueden usar otros métodos de cristalización conocidos en el arte.

En una forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno (cuya estructura se muestra a continuación),



Tal como se caracteriza por difracción de rayos X en polvo (XRPD) y/o calorimetría diferencial de barrido (DSC) según se describe en el Ejemplo 12.

En una forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra uno o más de los picos característicos expresados en 2-theta grados (2θ° ± 0,2) que se muestra a continuación en la tabla 2 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe en el Ejemplo 12.

Tabla 2

	Ángulo 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
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

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra uno o más de los picos característicos expresados en 2-theta grados (2θ° ± 0,2) que se muestra a continuación en la tabla 3 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe en el Ejemplo 12.

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

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra uno o más de los picos característicos expresados en 2-theta grados ($2\theta°$ ± 0,2) que se muestra a continuación en la tabla 4 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe 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

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra por lo menos siete de los picos característicos expresados en 2-theta grados (2θ°) ± 0,2 en una o más de las posiciones que se muestran a continuación en las anteriores tablas 2, 3 o 4 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe en el Ejemplo 12.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra por lo menos cinco de los picos característicos expresados en 2-theta grados (2θ°) ± 0,2 en una o más de las posiciones que se muestran a continuación en las anteriores tablas 2, 3 o 4 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe en el Ejemplo 12.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra por lo menos tres de los picos característicos expresados en 2-theta grados (2θ°) ± 0,2 en una o más de las posiciones que se muestran a continuación en las anteriores tablas 2, 3 o 4 y en la Figura 8 según se determina por el método que se describe en el Ejemplo 12.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 90° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico entre aproximadamente 75° C y aproximadamente 90° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico entre aproximadamente 80° C y aproximadamente 90° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico entre aproximadamente 83° C y aproximadamente 87° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico a aproximadamente 85° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra

en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno que muestra un evento endotérmico a aproximadamente 84,7° C según se describe en el Ejemplo 12 y que se muestra en la Figura 7.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, donde por lo menos un 90% de la forma sólida es una forma de solvato cristalino con tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, donde por lo menos un 80% de la forma sólida es una forma de solvato cristalino con tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, donde por lo menos un 70% de la forma sólida es una forma de solvato cristalino con tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno, donde por lo menos un 60% de la forma sólida es una forma de solvato cristalino con tolueno.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas o antiparasitarias que comprenden una forma de solvato cristalino con tolueno de (S)-afoxolaner solo, o en combinación con otros agentes activos, junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables o aceptables para uso agrícola.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas o antiparasitarias que comprenden un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno solo, o en combinación con uno o más agentes activos

adicionales, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables o aceptables para uso agrícola, donde por lo menos un 80% de la forma sólida de (*S*)-afoxolaner está en una forma de solvato cristalino con tolueno de (*S*)-afoxolaner.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas o antiparasitarias que comprenden un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno solo, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables o aceptables para uso agrícola, donde por lo menos un 70% de la forma sólida de (*S*)-afoxolaner está en una forma de solvato cristalino con tolueno de (*S*)-afoxolaner.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas o antiparasitarias que comprenden un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno solo, o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables o aceptables para uso agrícola, donde por lo menos un 60% de la forma sólida de (*S*)-afoxolaner está en una forma de solvato cristalino con tolueno de (*S*)-afoxolaner.

Sales

Donde sea válido, dentro del alcance de la invención también se contemplan las sales de los compuestos de la invención que se proveen aquí con ácidos o bases.

El término "ácido" abarca a todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen a los ácidos

minerales tales como los ácidos halogenhídricos como por ejemplo el ácido bromhídrico y el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen a todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos C_1-C_{20} alifáticos de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que opcionalmente están sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos C_6-C_{12} aromáticos. Algunos ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxi ácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metansulfónico, y ácido salicílico. Algunos ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácido grasos incluyen a todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables con entre 4 y 24 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, glicoheptónico ácido y ácido lactobiónico.

El término “base" abarca a todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo a hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o metales alcalino térreos. Las sales que se forman con dichas bases incluyen, por ejemplo, a las sales de metales

alcalinos y alcalino térreos, incluyendo, pero de manera no taxativa, a las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales que se forman con bases orgánicas incluyen a las sales de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas comunes, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH_4^+), sales de alquil- y dialquilamonio, y las sales de aminas cíclicas tales como las sales de morfolina y piperidina.

Composiciones veterinarias

Los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) y las composiciones que comprenden los compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de infestaciones parasitarias/infecciones en animales. Las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros excipientes no activos y opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En una forma de realización preferida, las composiciones veterinarias antiparasitarias de la invención comprenden una cantidad eficaz de una isoxazolina de fórmula IA según se describió anteriormente enriquecido en el enantiómero (S), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3. En otra forma de realización preferida, la invención provee composiciones veterinarias antiparasitarias que comprenden afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S) según se describió anteriormente.

Las composiciones pueden encontrarse en una variedad de formas sólidas y líquidas que son apropiadas para diversas formas de aplicación o

administración a un animal. Por ejemplo, las composiciones veterinarias que comprenden los compuestos de la invención pueden ser composiciones apropiadas para administración oral, administración por inyección, incluyendo a la administración subcutánea y parenteral, y la administración tópica (por ejemplo *Spot-on* [aplicación en zonas limitadas] o *pour-on* [aplicación en zonas amplias]). Las composiciones son para administrar a un animal incluyendo, pero de manera no taxativa, a: mamíferos, aves y peces. Algunos ejemplos de mamíferos incluyen, pero de manera no taxativa, a: seres humanos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros tipos de ganado o mamíferos domésticos. Algunos ejemplos de aves incluyen: pavos, pollos, avestruces y otros animales domésticos o de cría. Es particularmente útil el uso de los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) para proteger de los ectoparásitos a los animales de compañía, tales como perros y gatos, y animales de ganado, tales como bovinos y ovejas.

Composiciones Agrícolas

En otra forma de realización, la invención provee composiciones agrícolas que comprenden los compuestos de fórmula (I), fórmula IA enriquecida en el enantiómero (S), incluyendo al (*S*)-afoxolaner. Las composiciones se pueden utilizar para combatir plagas que dañan a las plantas, al material de propagación de las plantas y a los cultivos, o al material derivado de la madera. De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) se pueden convertir en las composiciones habituales, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvillos, polvos, pastas, gránulos y soluciones directamente pulverizables. La

forma de uso depende del propósito particular y del método de aplicación. Las formulaciones y los métodos de aplicación se eligen para asegurar en cada caso una distribución fina y uniforme del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

La invención además provee una composición agrícola para combatir dichas plagas animales, que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I), fórmula IA donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3 enriquecida en el enantiómero (S), incluyendo al (S)-afoxolaner, o sus sales útiles para uso agrícola, y por lo menos un vehículo líquido inerte y/o sólido aceptable para uso agrícola que tiene una acción plaguicida y, si se desea, por lo menos un tensioactivo. Dicha composición puede contener un solo compuesto activo de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S), o una sal del mismo, o una mezcla de varios compuestos activos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S), o sus sales, de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones se preparan de una manera conocida (para un revisión, véase por ejemplo la 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, 4ª Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, 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 y Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8ª Ed., 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, todas las cuales se incorporan como referencia en toda su extensión), por ejemplo diluyendo al compuesto activo con auxiliares apropiados para la composición de agroquímicos, como por ejemplo solventes y/o vehículos, si se desea emulsionantes, tensioactivos y dispersantes, conservantes, agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, para la composición del tratamiento de semillas también opcionalmente colorantes y/o agentes aglutinantes y/o gelatinizantes.

Usos y Métodos Veterinarios

Como se expuso anteriormente, los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S) son eficaces contra los ectoparásitos y se pueden utilizar para tratar y prevenir infestaciones parasitarias en animales o sobre los mismos. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una infestación ectoparasitaria en un animal o sobre el mismo (por ejemplo un mamífero o un ave) que comprende administrar al animal una cantidad eficaz como ectoparasiticida de un compuesto de fórmula (I) enriquecido en el enantiómero (S), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición que comprende el compuesto. En otra forma de realización, los métodos de la invención comprenden administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula IA donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3, enriquecido en el enantiómero (S), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una forma de realización preferida, los métodos de la invención comprenden administrar al animal una cantidad eficaz de afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de realización cuando los compuestos de fórmula (I) o IA enriquecidos en los enantiómeros (S), incluyendo al (S)-afoxolaner, se administran en combinación con otros compuestos que son activos contra los endoparásitos, la invención provee un método para tratar o prevenir una infección endoparasitaria y una infestación ectoparasitaria en un animal y sobre el mismo. El método comprende administrar al animal una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), IA o un afoxolaner enriquecido en el enantiómero (S) en combinación con una cantidad eficaz de por lo menos un segundo agente activo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los mamíferos que se pueden tratar incluyen, pero de manera no taxativa, a: seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, bisontes, ciervos, cabras, caballos, llamas, camellos, cerdos, ovejas y yaks. En una forma de realización de la invención, los mamíferos que se tratan son seres humanos, gatos o perros.

En una forma de realización de la invención, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (I) o IA enriquecido en el enantiómero (S) en combinación con un compuesto adicional que es activo contra los endoparásitos son eficaces contra los endoparásitos que resistentes a agentes activos de la clase de las lactonas macrocíclicas. En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención son eficaces para controlar *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongilus colubriformis en* mamíferos o aves.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar una infestación parasitaria y/o una infección en un animal, que comprende

administrar al animal que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o IA enriquecido en el enantiómero (S), incluyendo al (S)-afoxolaner, en combinación con una cantidad eficaz de activadores de receptores GABA de invertebrados, incluyendo a avermectina o milbemicina. Las avermectinas que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, y selamectina. Los compuestos de milbemicinas que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

En una forma de realización para el tratamiento contra los 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 que se tratan incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardones y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas del gato y el perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus spp., Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma spp.* y similares), y ácaros (*Demodex spp., Sarcoptes spp., Otodectes spp.* y similares), piojos (*Trichodectes spp., Cheiletiella spp., Linognaasí spp.,* y similares), mosquitos (*Aedes spp., Culex spp., Anofeles spp.,* y similares) y

moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp., y similares). En otra forma de realización adicional para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

Algunos ejemplos adicionales de ectoparásitos que se pueden controlar con los compuestos de fórmula (I) y IA enriquecidos en los enantiómeros (S), incluyen, pero de manera no taxativa, a: la garrapata *Rhipicephalus microplus* (garrapata de ganado), *Rhipicephalus decoloratus* y *Rhipicephalus annulatus;* miasis tales como *Dermatobia hominis* y *Cochliomyia hominivorax* (gusano barrenador del ganado); la miasis ovina tal como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como “blowfly strike” en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas propiamente dichas, es decir, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, como por ejemplo la *Haematobia irritans* (mosca del cuerno); piojos tales como *Linognaasí vitulorum*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en el arte por ser perjudiciales para animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo larvas dípteras migratorias.

En una forma de realización, cuando se administra con otro compuesto que es activo contra los endoparásitos, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar o prevenir una infección endoparasitaria de los siguientes parásitos: *Anaplocephala (Anoplocephala)*, *Ancilostoma, Necator, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cilicociclus, Cilicodontoforus, Cilicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipilidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongilus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongilus, Oesophagostomum,*

Onchocerca, Ostertagia, Oxiuris, Parascaris, Schistosoma, Strongilus, Taenia, Toxocara, Strongiloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongilus, Triodontoforus, Uncinaria, Wuchereria, y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización de la invención, el parásito es *Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongilus axei, Trichostrongilus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus, Dirofilaria immitis, y combinaciones de los mismos*.

Usos y métodos no veterinarios

Debido a su excelente actividad, los compuestos de fórmula (I) enriquecidos en el enantiómero (S), y en particular los compuestos de fórmula IA donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3, incluyendo al (S)-afoxolaner, se pueden utilizar para controlar plagas que dañan los cultivos, plantas y materiales hechos de madera. De manera acorde, la presente invención también provee un método para controlar plagas animales, donde dicho método comprende tratar las plagas, su suministro de alimento, su hábitat o su cultivo o una planta cultivada, materiales de propagación de plantas (tales como semillas), suelos, áreas, materiales o el medio ambiente donde las plagas crecen o pueden crecer, o los materiales, plantas cultivadas, materiales de propagación de plantas (tales como semillas), suelos, superficies o espacios para proteger del ataque de plagas o la infestación por estas, con una cantidad eficaz de plaguicida de un compuesto de fórmula (I), fórmula IA donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3, incluyendo al (S)-afoxolaner, o sus sales, o una composición que comprende los compuestos.

En una forma de realización, el método de la invención sirve para proteger de un ataque o infestación de plagas animales al material de

propagación vegetales (tal como semillas) y la planta que crece a partir del mismo y comprende tratar el material propagación de plantas (tal como semillas) con una cantidad eficaz como plaguicida de un compuesto de fórmula (I), fórmula IA donde X^1, X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3, incluyendo al (S)-afoxolaner, o sales de los mismos aceptables para uso agrícola que se definieron antes, o con una cantidad eficaz como plaguicida de una composición agrícola según se definió anteriormente y a continuación. El método de la invención no se limita a la protección del "sustrato" (planta, materiales de propagación de plantas, material de suelos, etc.) que se trata de acuerdo con la invención, sino que también tiene un efecto preventivo, por ejemplo, proteger a una planta que crece a partir de un material de propagación vegetal tratado (tal como semillas), por lo tanto la planta en sí misma no se trata.

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

EJEMPLOS

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no taxativos que ilustran la invención en mayor profundidad, y no se dan con la intención de limitar el alcance de la invención, ni se deberían interpretar de esa manera.

Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; temperatura ambiente significa entre 20 y 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos que figuran en la

literatura. La pureza quiral se determina mediante análisis por HPLC usando una columna quiral. Las referencias al volumen de un solvente o reactivo se basan en el volumen de la materia prima usando una densidad igual a 1 g/ml.

Bn = bencilo

DCM = diclorometano

DMF = dimetilformamida

ACN = acetonitrilo

eq = equivalentes molares

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

PE = éter de petróleo

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

rt = temperatura ambiente

TEA = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

min. = minutos

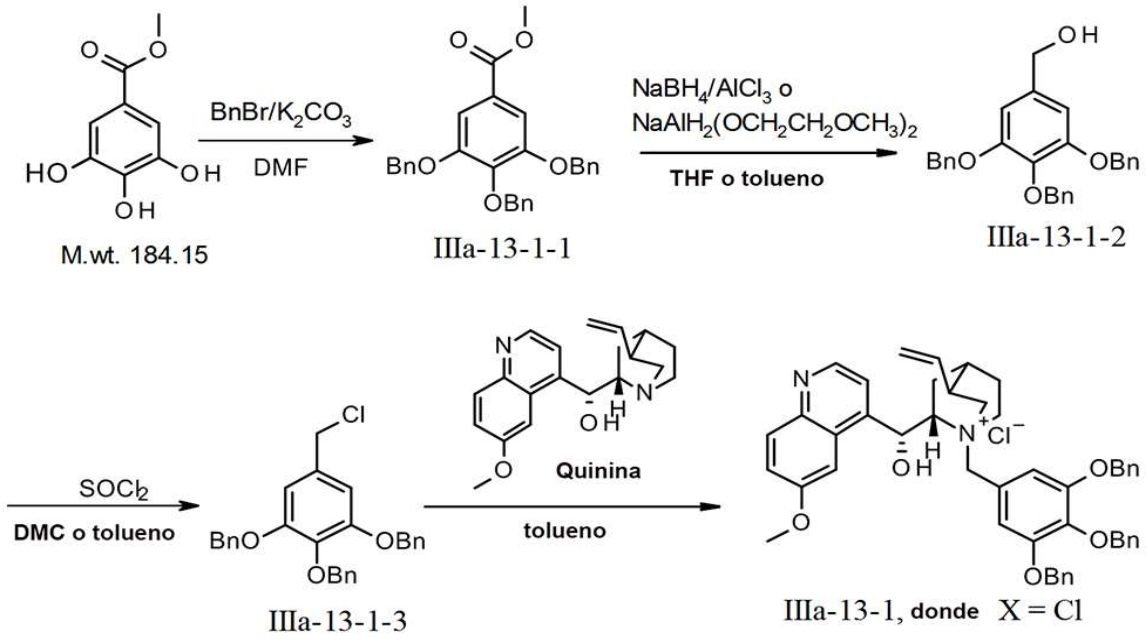
h = horas

vol = volumen de solvente en relación con el volumen de la materia prima, calculado suponiendo una densidad de 1 gramo/mililitro.

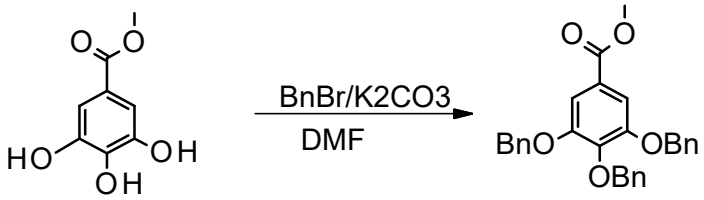
Ejemplo 1: Preparación del catalizador

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

Esquema 2



<u>Step1 síntesis de IIIa-13-1-1</u>



Peso molecular= 184,15 IIIa-13-1-1

1. Cargar dimetilformamida (DMF, 7,0 L, 10 volúmenes) a un matraz de 4 bocas de 20 litros.
2. Cargar la materia prima (700,0g, 1,0eq) en el matraz.
3. Cargar K_2CO_3 (2622,9 g, 5,0 eq) en el matraz.
4. agregar BnBr (2250,3 g, 3,5 eq) gota a gota a la mezcla a 0~20°C.
5. Calentar la mezcla de reacción a 60 ± 5°C.
6. Agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a 60 ± 5°C.

7. Monitorear la reacción hasta que el contenido de materia prima sea ≤ 0,5%.

8. Verter la mezcla de reacción a 25,0 L de agua y hielo.

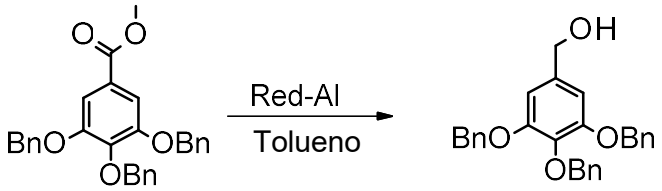
9. Agitar durante 2 horas a 20 ± 5°C.

10. Filtrar el producto (sólido) y lavar la torta de filtrado con 5,0 L de agua.

11. Secar el producto al vacío a 60 °C.

12. Luego de secar, se obtienen 1500 g del producto. La pureza del producto por HPLC es un 99,0% y el rendimiento es del 88,0%.

Paso 2: síntesis de IIIa-13-1-2



IIIa-13-1-1 IIIa-13-1-2

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.) en el reactor.

3) Enfriar la mezcla a 0~10°C.

4) agregar gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al, 3000g, 2,3 eq.) a la mezcla a 0~10°C con agitación.

5) Agitar la mezcla de reacción durante 5 h a 15-20°C.

6) Monitorear la reacción por HPLC hasta que el contenido de materia prima ≤ 0,5%.

7) Una vez completa la conversión (≤ 0,5% de materia prima) verter la mezcla de reacción en 20,0 L de NaOH al 10% a 10~20°C.

8) Agitar la mezcla que se obtiene como resultado durante 2 h a 10~15°C y luego filtrar a través de un lecho de tierra de diatomeas (por ejemplo Celite).

9) Lavar la torta de filtrado con 10,0 L de acetato de etilo y combinar los lavados con el filtrado.

10)Lavar con agua los filtrados de fase orgánica combinados (10 L) y salmuera (5,0 L) una vez cada uno.

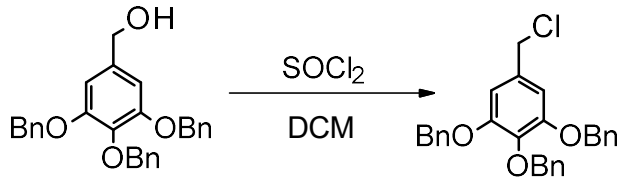
11)Concentrar la fase orgánica hasta aproximadamente 2 volúmenes.

12) luego diluir la fase orgánica concentrada con éter de petróleo (PE, 20L).

13)Reconcentrar la fase orgánica diluida hasta aproximadamente 2 volúmenes y luego filtrar.

14)Lavar la torta de filtrado con 5,0 L de PE y luego secar al vacío a 30-40° C para obtener 1660 g de IIIa-13-1-2 (86,0% de rendimiento) con una pureza del 98,7%.

Paso 3 síntesis de IIIa-13-1-3



Peso molecular 426,5 IIIa-13-1-2 | Peso molecular 444,95 IIIa-13-1-3

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 aproximadamente -5 a 0° C.

3) Cargar $SOCl_2$ (900 g, 1,1 eq.) en el reactor a -5~0°C.

4) Agitar la mezcla de reacción durante 5 h a -5~5°C.

5) Monitorear el avance de la reacción por TLC hasta que esta sea completa.

6) Concentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.

7) Diluir el residuo con PE (20 L).

8) Reconcentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.

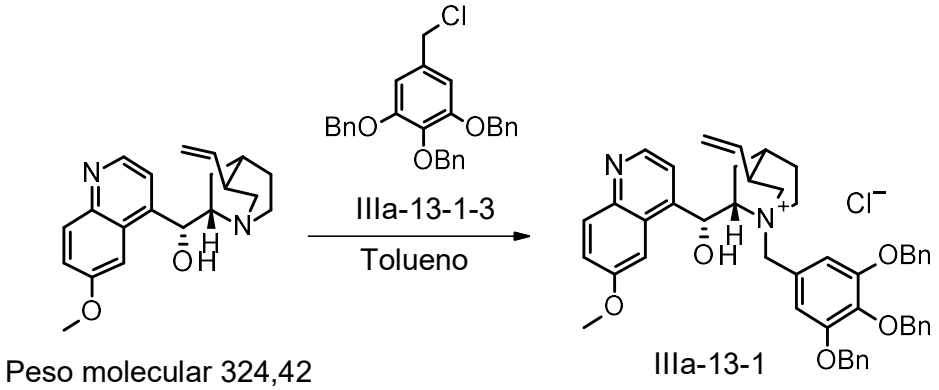
9) Diluir el residuo concentrado con PE (20 L).

10)Reconcentrar la mezcla hasta 2 volúmenes.

11)Filtrar la mezcla y lavar la torta de filtrado con PE (5,0 L).

12)Secar la torta de filtrado al vacío a 30-40°C para obtener 2,9 kg del producto (93,0% de rendimiento).

Paso 4 síntesis de IIIa-13-1



Peso molecular 324,42

Peso molecular 769,37

1) Cargar tolueno (15 L, 10 volúmenes) en un matraz de cuatro bocas de 50 L.

2) Cargar quinina (1500 g, 1,0 eq.) en el reactor.

3) Cargar IIIa-13-1-3 (2472 g, 1,2 eq.) en el reactor.

4) Agitar la mezcla de reacción durante 12 h a 60-65°C.

5) Monitorear la reacción por HPLC hasta que el contenido de materia prima sea ≤ 2,0%.

6) Una vez completa la reacción por HPLC, enfriar la mezcla a 25~35°C.

7) Filtrar la mezcla de reacción y lavar la torta de filtrado con 10,0 L de tolueno.

8) Secar el producto al vacío a 40~45°C para obtener el producto que se desea (2,4 kg, pureza del 94,9%, 67,5% de rendimiento).

Los espectros de RMN de protones y la LCMS del producto son consistentes con la estructura de IIIa-13-1. La Figura 1 muestra los espectros de ##1H RMN del producto en DMSO-d_6 y la Figura 2 muestra la LCMS del producto. La pureza del producto mediante análisis por HPLC fue del 94,9% medida por el área y la pureza quiral medida por HPLC quiral fue del 100% medida por el área.

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

Se utilizó un proceso alternativo de acuerdo con Esquema 2 para preparar el catalizador de fórmula IIIa-13-

Paso1, síntesis de IIIa-13-1-1

1. cargar 3,4,5-trihidroxibenzoato (9,6 kg, 1,0 eq.) y DMF (76,8 litros) a un reactor a 10-25° C.
2. Cargar en el reactor K_2CO_3 (25,1 kg, 3,5 eq.) a la misma temperatura.
3. luego agregar lentamente bromuro de bencilo (28,4 kg, 3,2 eq.) a la mezcla a una temperatura de entre 20-45° C y dejar en reposo la mezcla

a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 4 horas.

4. El análisis de la mezcla de reacción muestra que queda ≤ 1,0% de la materia prima.

5. separar los sólidos por filtración y lavar la torta con DMF dos veces (1 vol.).

6. agregar la solución filtrada y el lavado a agua (115 litros) a 5° C y agitar la mezcla durante 2 horas a 5-15° C.

7. filtrar la mezcla que se obtiene como resultado y lavar la torta 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 blancuzco).

9. En este proceso alternativo se obtiene IIIa-13-1-1 como un sólido blancuzco con 99,4% de pureza, con un 95,4% de rendimiento.

Paso 2: síntesis de IIIa-13-1-2

1. cargar tetrahidrofurano (177,6 litros) en un reactor y cargar $AlCl_3$ (6,5 kg, 1,0 eq.) a 10-15° C.

2. cargar el compuesto IIIa-13-1 (22,2 kg, 1,0 eq.) en la mezcla que se obtiene como resultado y luego $NaBH_4$ (1,78 kg, 1,0 eq.) a 10-25° C.

3. dejar en reposo la mezcla de reacción que se obtiene como resultado durante 10 horas a 20-30° C y luego cargar una cantidad adicional de $NaBH_4$ (1,78 kg, 1,0 eq.) y agitar la mezcla durante otras 12 horas.

4. cargar otros 2 equivalentes de $NaBH_4$ con un subsiguiente reposo de la mezcla de reacción (12-14 horas) tras cuyo tiempo el análisis por HPLC muestra que queda ≤ 2,5% de la materia prima.

5. Enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 15° C y

agregar agua lentamente (55,5 litros).

6. Después de agregar el agua, agregar HCl 2 M a la mezcla y agitar la mezcla que se obtiene como resultado durante un lapso de tiempo apropiado a 20° C.

7. dejar sedimentar las capas, separar la fase orgánica y retroextraer la capa acuosa con acetato de etilo.

8. lavar las fases orgánicas combinadas con $NaHCO_3$ al 6% y luego con salmuera al 20%.

9. luego concentrar al vacío las fases orgánicas combinadas y los lavados hasta aproximadamente 2,5 volúmenes a 40-50° C y cargar heptano (aproximadamente 67 litros).

10. continuar concentrando al vacío la mezcla hasta aproximadamente 3 volúmenes.

11. Filtrar la mezcla y lavar la torta con heptano.

12. Secar la torta al vacío a 35-45° C para obtener 20,1 kg de IIIa-13-1-2 como un sólido blancuzco con un rendimiento del 97,5% y 96,5% de pureza.

<u>Paso 3, síntesis de IIIa-13-1 sin aislar IIIa-13-1-3</u>

1. cargar en un reactor tolueno (148 litros, 10 vol.) y IIIa-13-1-2 (18,5 kg, 1,0 eq.) y enfriar hasta aproximadamente 15° C.

2. cargar $SOCl_2$ (5,27 kg, 1,03 eq.) y agitar la mezcla que se obtiene como resultado durante 3 horas.

3. Luego de confirmar que la reacción se ha completado, agregar agua (111 litros, 6 vol.) a la mezcla de reacción lentamente.

4. dejar sedimentar las capas y separar la fase orgánica.

5. luego lavar la fase orgánica con $NaHCO_3$ (8%) y después con K_2HPO_4 (5%).

6. luego lavar dos veces la fase orgánica lavada con agua y luego con salmuera al 20% dos veces.

7. A la fase orgánica lavada agregarle Quinina (11,3 kg, 0,8 eq.) a 15-25° C y agitar la mezcla durante 24 horas a 60° C, luego de lo cual el análisis por HPLC muestra que queda ≤ 5 % de Quinina.

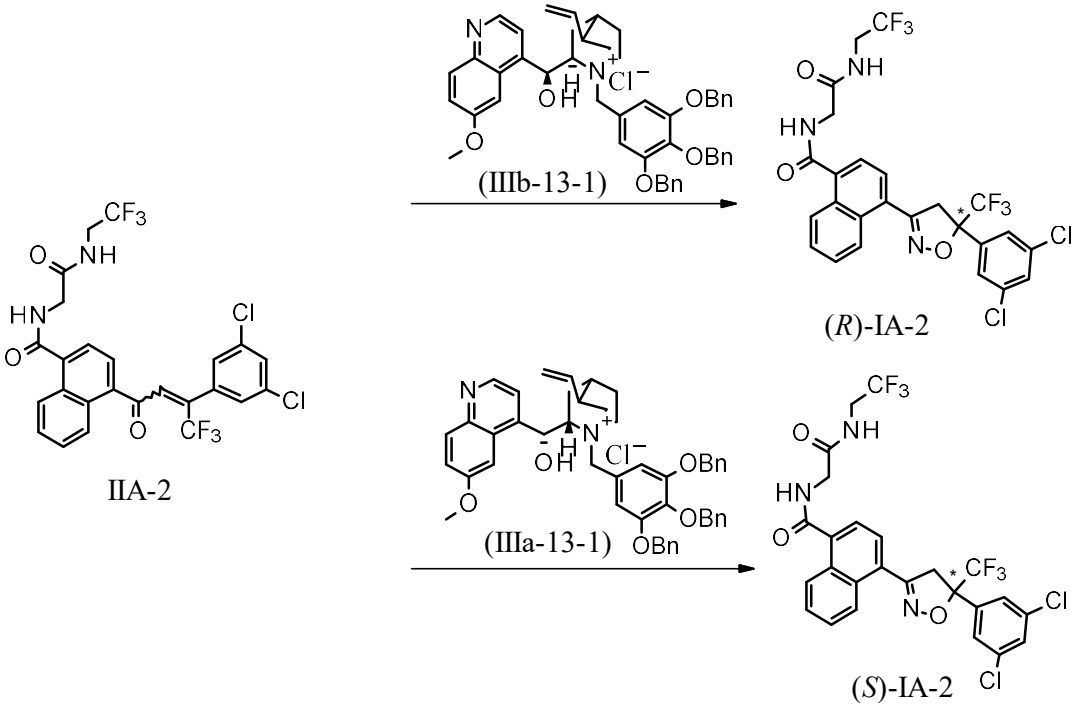
8. enfriar la mezcla hasta 10° C lentamente y luego agitar a dicha temperatura durante aproximadamente 2 horas.

9. Filtrar la mezcla y lavar el sólido con tolueno dos veces y luego secar al vacío a 40° C durante 12 horas para obtener 20,1 kg de IIIa-13-1 como un sólido blancuzco con un 79,4% de rendimiento y 96,6 % de pureza por HPLC.

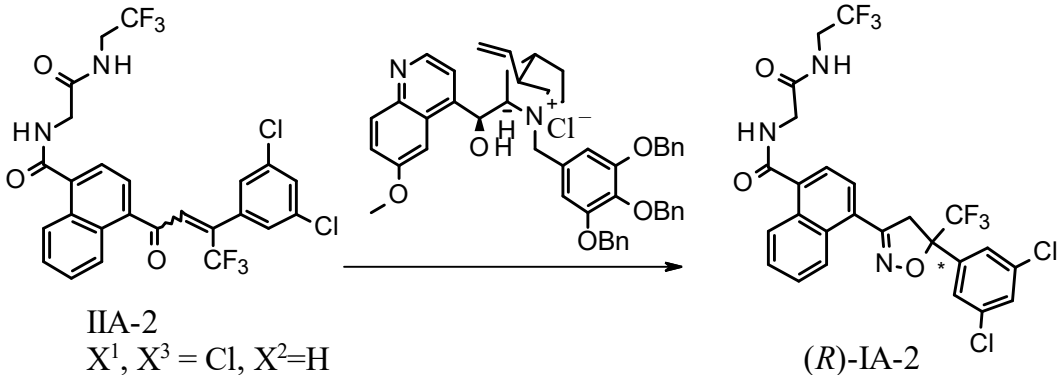
Se vio que los espectros de ^{1}H RMN y LCMS del producto eran consistentes con la estructura del producto que se desea.

Los compuestos isoxazolina de fórmula (*R*)-IA y (*S*)-IA enriquecidos enantioméricamente se preparan de acuerdo con los Ejemplos 3 y 4, respectivamente, según se muestra en el esquema 3 a continuación. La estereoquímica que se indica en el compuesto del título se refiere a la orientación del carbono cuaternario en el anillo isoxazolina, ya sea que se muestre en la estructura química usando cuñas o no.

<u>Esquema 3</u>



Ejemplo 3: Síntesis de (*R*)-IA-2 donde el carbono quiral del anillo isoxazolina está en la configuración (R).



1) se pusieron la fórmula (IIA-2) (45,0g, 1,0eq) y diclorometano (DCM, 1,35 L, 30 volúmenes) en un reactor de 2 L y se agitó hasta disolver por completo el sólido.

2) se enfrió la mezcla a 0° C.

3) se agregó el catalizador (IIIb-13-1) (1,8g, 3% mol) a la mezcla.

4) se enfrió la mezcla a -10°C.

5) se agregó hidroxilamina (25,7g, 5,0 eq., 50% en agua) a una solución de NaOH (18,7g, 6,0 eq., en 5 volúmenes de agua) en otro reactor.

6) La solución se agitó durante 30 min.

7) se agregaron gota a gota la hidroxilamina y solución de NaOH al reactor de 2 L durante el transcurso de aproximadamente 4 horas.

8) La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó durante 16 h a -10°C.

9) se monitoreó por HPLC el proceso de la reacción hasta que el contenido de materia prima fue ≤ 1,0%.

10) Una vez completa la reacción, la mezcla se calentó a 10°C.

11) se agregaron 200 ml de agua a la mezcla y se agitó la mezcla durante 10 minutos.

12) se dejaron separar las fases orgánica y acuosa y se recolectó la fase orgánica.

13) La fase orgánica se lavó con 200 ml de KH_2PO4 al 15%.

14) Se dejaron separar las fases acuosa y orgánica y se recolectó la fase orgánica.

15) se volvió a lavar la fase orgánica con 200 ml de salmuera y se recolectó la fase orgánica.

16) La fase orgánica que se obtuvo como resultado se concentró al vacío a 25~30°C hasta aproximadamente 2 volúmenes.

17) se cargó tolueno (450 ml, 10 volúmenes) al recipiente y se siguió concentrando la mezcla al vacío a 45~50° C hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se repitió dos veces el intercambio de solvente por tolueno usando este procedimiento.

18) Después de intercambiar el solvente por tolueno, la solución se calentó hasta 55-60°C.

19) Se enfrió la mezcla a 40°C durante 1,5 horas y se agitó a 40°C durante 3 horas.

20) La mezcla se continuó enfriando hasta 25°C durante el transcurso de 2 horas y se agitó a 25°C durante 3 horas.

21) Se enfrió la mezcla a 5~10°C durante el transcurso de 1 hora y se agitó a 8° C durante 12 horas.

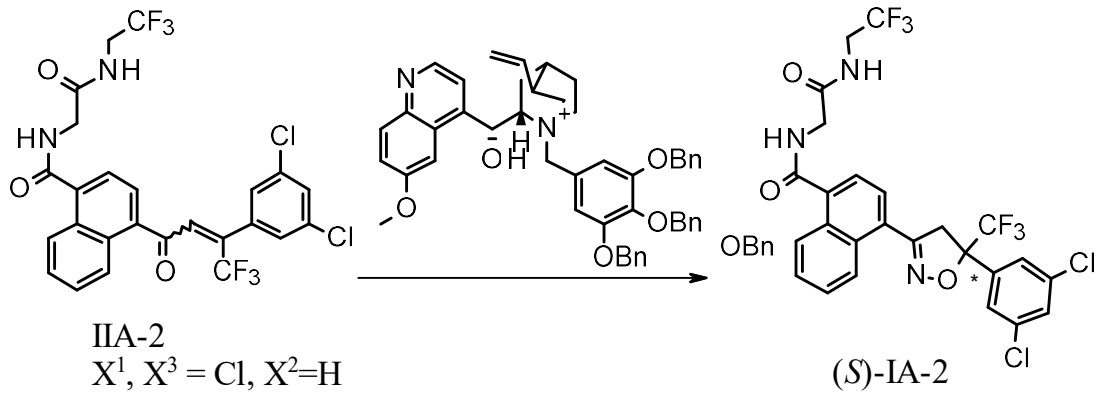
22) Después de un reposo de 12 horas a 8° C, el sólido se separó por filtración y se lavó la torta con tolueno frío (90 ml, 2 volúmenes).

23) El sólido que se obtuvo como resultado se secó al vacío a 85~90°C durante 24 h para obtener el producto como un sólido blanco (24,0 g, pureza quiral 98,4%, pureza química del 99,3%, rendimiento 52,1%).

Los ^{1}H RMN y LCMS del producto son consistentes con la estructura del (*R*)-IA-2. Además, la pureza quiral del producto se verificó usando un método de HPLC quiral usando una columna Chiralpak IA 4,6 x 150 mm, 5 mm con una fase móvil de *n*-hexano y isopropanol (90:10) a una temperatura de 30° C con

detección a 240 nm. El caudal es de 1,0 ml/min y la muestra se prepara con una concentración de 2,0 mg/ml en etanol.

Ejemplo 4: Síntesis de (*S*)-IA donde el carbono quiral del anillo isoxazolina está en la configuración (S).



1) se pusieron la fórmula (IIA-2) (23,0 g, 1,0 eq.) y DCM (690 ml, 30 volúmenes) en un reactor de 1L. El sólido se disolvió por completo.

2) Se enfrió la mezcla a 0° C, tras cuyo tiempo se separó algo de materia prima por precipitación.

3) se agregó al reactor el catalizador de fórmula (IIIa-13-1) (0,92g, 3% mol) y se enfrió la mezcla a -10° C.

4) en otro reactor, se agregó hidroxilamina (13,15 g, 5,0 eq., 50% en agua) a una solución de NaOH (9,56 g, 6,0 eq., en 5 volúmenes de agua).

5) La solución que se obtuvo como resultado se agitó durante 30 min.

6) se agregaron la hidroxilamina y solución de NaOH gota a

gota al reactor de 1L que contenía la Fórmula (IIA-2) durante el transcurso de aproximadamente 3 horas.

7) La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó durante 16 h a -10°C.

8) Se monitoreó por HPLC el desarrollo de la reacción hasta que el contenido de materia prima fue ≤ 1,0%.

9) Una vez completa la reacción, la mezcla se calentó a 10°C y se agregaron 100 ml de agua y la mezcla que se obtuvo como resultado se agitó durante 10 minutos.

10) se dejaron separar las fases acuosa y orgánica y se recolectó la fase orgánica.

11) La fase orgánica se lavó con 100 ml de KH_2PO4 al 5%, se dejaron separar las capas y se recolectó la fase orgánica.

12) La fase orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se dejaron separar las capas y se recolectó la fase orgánica.

13) La fase orgánica se concentró al vacío a 25~30°C hasta aproximadamente 2 volúmenes.

14) se cargó tolueno (230 ml, 10 volúmenes) en el recipiente y se continuó la concentración al vacío a 45~50°C hasta aproximadamente 3 volúmenes. El proceso de se repitió el intercambio de solvente otras dos veces.

15) Una vez finalizado el proceso de intercambio de solvente, la solución se calentó a 55-60°C.

16) Luego se enfrió la mezcla a 40°C durante el transcurso de 1,5 horas y se agitó a 40°C durante 3 horas.

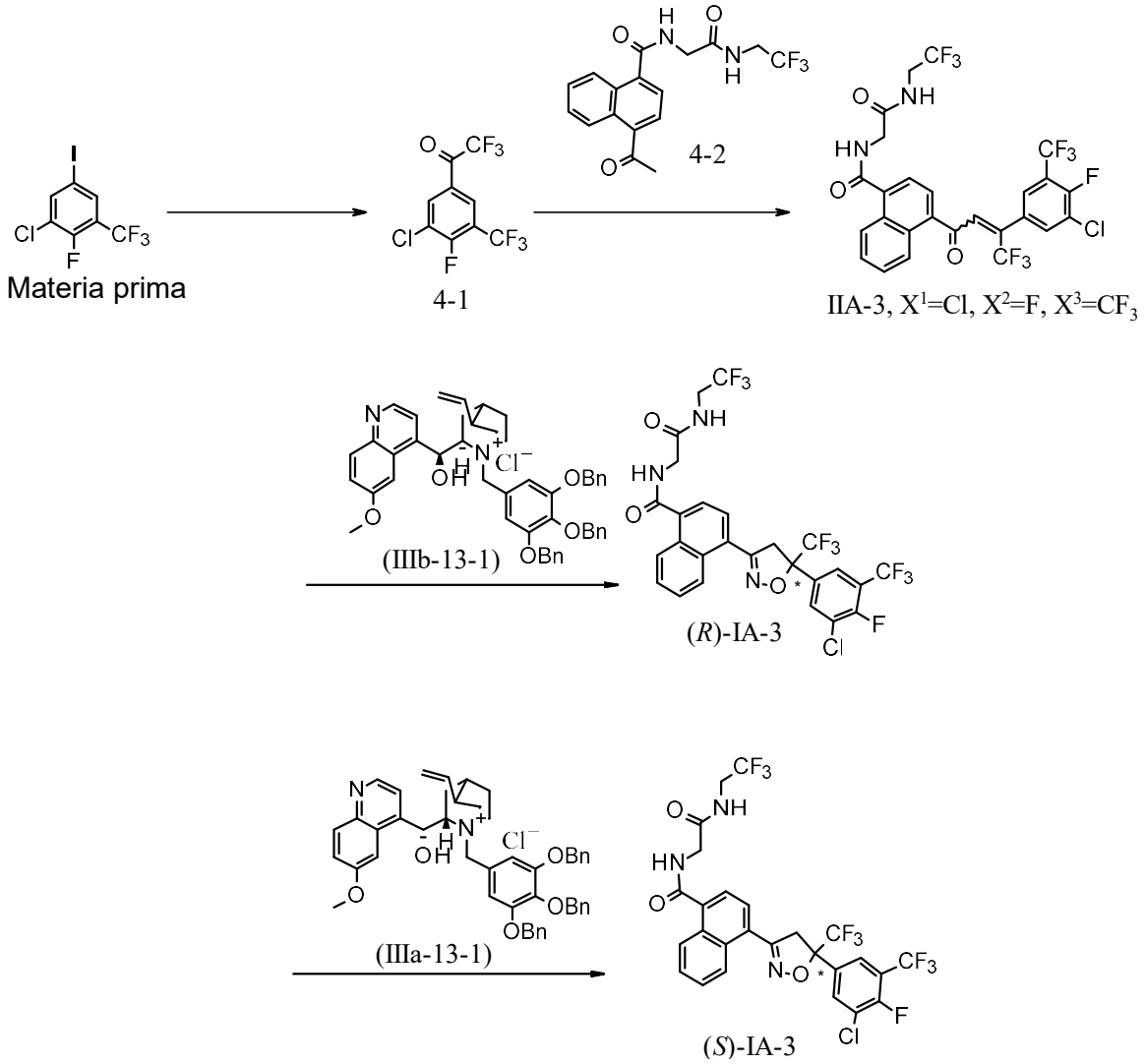
17) Luego se enfrió la mezcla a 25°C durante el transcurso de 2 horas y se agitó a 25°C durante 3 horas.

18) Luego se continuó enfriando la mezcla a 5~10°C durante el transcurso de 1 hora y se agitó a 8°C durante 12 horas, tras cuyo tiempo se filtró el sólido.

19) La torta de filtrado se lavó con tolueno frío (460 ml, 2 volúmenes) y luego se secó al vacío a 85-90° C durante 24 horas para obtener el producto como un sólido blanco (13,0 g, pureza quiral: 99,0% usando el método de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3, pureza química: 98,7% medida por el área (HPLC), rendimiento: 52,1%). Los espectros de ^{1}H RMN y LCMS son consistentes con la estructura del producto.

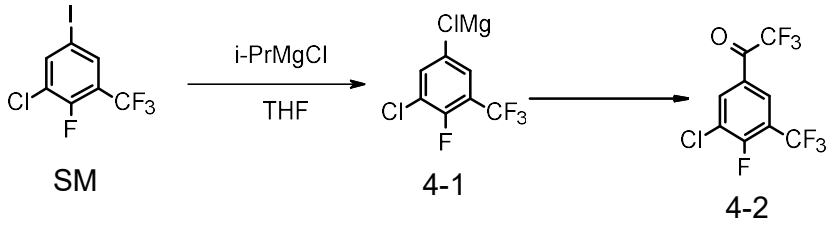
Los Ejemplos 5 y 6 describen la preparación de (*R*)-IA-3 y (*S*)-IA-3, respectivamente, según se muestra en el esquema 4 a continuación.

Esquema 4



Ejemplo 5: Síntesis de (*R*)-IA-3 usando el catalizador de transferencia de fase quiral (IIIb-13-1)

Paso 1: Síntesis del intermediario 4-2.



1) se pusieron la materia prima de yodobenceno sustituido (SM) (200,0 g, 1,0 eq.) y THF (400 ml, 10 volúmenes) en un reactor de 1 L y la mezcla se enfrió hasta entre -10 a -5° C.

2) se agregó a la mezcla *i*-PrMgCl (340 ml, 1,1 eq.) gota a gota durante el transcurso de 1,5 horas a entre -10 y -5°C.

3) Luego de completar el agregado, se agitó la mezcla durante 1 h a entre -10 y -5°C.

4) El análisis por TLC mostró que el SM se consumió por completo (deteniendo la reacción de la muestra con HCl 1 M).

5) a la mezcla de reacción se le agregó CF_3COOMe (94,7 g, 1,2 eq.) durante el transcurso de una hora a -10~-5°C.

6) Se agitó la mezcla durante otras 12 horas a -10~-5°C.

7) El análisis por TLC mostró el consumo casi completo del intermediario 4-1 (deteniendo la reacción con HCl 1M).

8) se agregaron gota a gota 1000 ml de HCl 1 M a la mezcla de reacción lentamente a 0~5°C durante el transcurso de 2 horas.

9) La mezcla de reacción se extrajo con hexano dos veces (1000 ml, 500 ml).

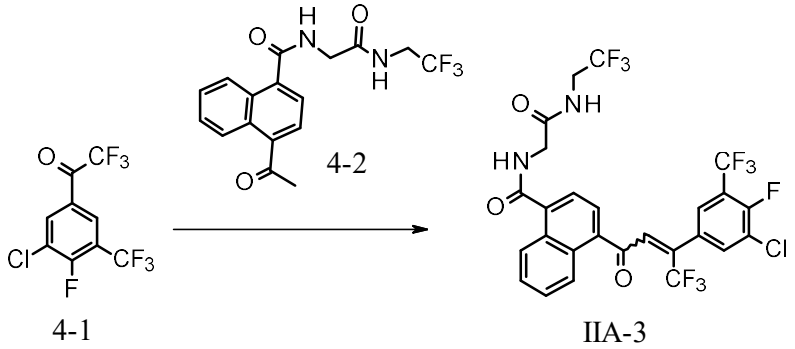
10) Se agregó 1,0 g de ácido p-toluensulfónico a la fase orgánica y luego se reflujó la mezcla durante 30 min.

11) Luego, la mezcla que se obtuvo como resultado se concentró al vacío a 20~25°C para eliminar el hexano.

12) se agregó bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$, 300mg) y la mezcla se destiló al vacío para dar los compuestos 4-2 a 80~82°C, como un líquido rojo (85,0 gramos, la pureza fue del 92,5% por HPLC, y el

rendimiento fue del 47,0%).

Paso 2: Preparación del compuesto de fórmula (IIA-3):



1) se pusieron el compuesto 4-2 (70,0 g, 1,0 eq.) y acetonitrilo (ACN, 350ml, 5 volúmenes) en un reactor de 1 L. El sólido se disolvió por completo.

2) luego se agregó el Compuesto 4-1 (70,2 g, 1,2 eq.) a la mezcla, y la mezcla se calentó a 90-95° C.

3) se eliminó el azeótropo de ACN/agua por destilación (Peb. 79°C.).

4) luego se agregó a la mezcla K_2CO_3 (2,0 g, 0,1 eq.).

5) se continuó la destilación para eliminar el ACN/agua a 90~95°C durante aproximadamente 6 horas.

6) Luego de dicho tiempo, quedaba aproximadamente un 28% del Compuesto 4-2 por HPLC.

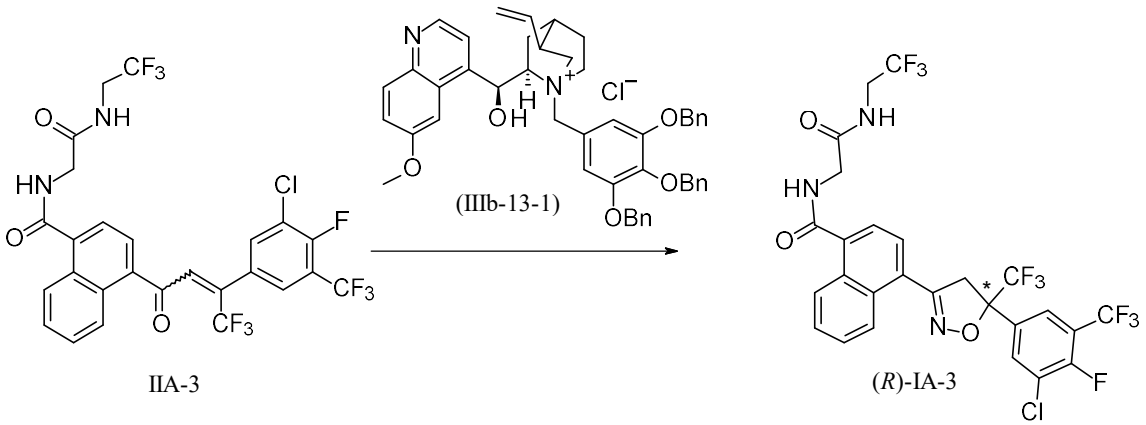
7) Se enfrió la mezcla a 15~20°C durante el transcurso de 1,5 horas y precipitó un sólido.

8) se agregó agua (50 ml) y luego la mezcla se continuó enfriando hasta 0° C durante 40 min.

9) luego se mantuvo la mezcla a 0° C durante 40 minutos.

10) Se filtró la mezcla y la torta se lavó con 100 ml de ACN/agua fría (ACN/agua, 25:6v/v) para obtener 75,0 g de un sólido amarillo luego de secar (pureza: 95,1%, rendimiento: 50,0%).

Paso 3: Preparación de (*R*)-IA-3 usando el catalizador de transferencia de fase quiral IIIb-13-1



1) se pusieron el compuesto de fórmula IIA-3 (40,0 g, 1,0 eq.) y DCM (1,2 L, 30 volúmenes) en un reactor de 2 L, el sólido se disolvió por completo.

2) Se enfrió la mezcla a 0° C y se separó por precipitación algo de materia prima.

3) se agregó a la mezcla el catalizador de fórmula IIIb-13-1 (1,47g, 3% mol) y se enfrió la mezcla a -10° C.

4) se agregó hidroxilamina (21,0g, 5,0 eq., 50% en agua) a una solución de NaOH (15,3 g, 6,0 eq., en 5 volúmenes de agua) en otro reactor y se agitó durante 30 minutos.

5) luego se agregó gota a gota la solución de hidroxilamina/NaOH al reactor de 2 L durante aproximadamente 4 horas.

6) La mezcla de reacción que se obtuvo como resultado se agitó durante 16 h a -10°C.

7) durante el proceso se tomaron muestras y se analizaron por HPLC hasta que el contenido de materia prima fue ≤ 1,0%.

8) Una vez completa la reacción, la mezcla se calentó a 10°C y se agregaron 200 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 10 minutos.

9) Después de mezclar, la mezcla se dejó en reposo para separar las fases acuosa y orgánica y se recolectó la fase orgánica.

10) La fase orgánica se lavó con 200 ml de KH_2PO4 al 5%.

11) se dejaron separar las dos capas y se recolectó la fase orgánica.

12) luego se lavó la fase orgánica con 200 ml de salmuera, se dejaron separar las dos capas y se volvió a recolectar la fase orgánica.

13) La fase orgánica que se obtuvo como resultado se concentró al vacío a 25~30°C hasta aproximadamente 2 volúmenes.

14) se cargó tolueno (400 ml, 10 volúmenes) en el recipiente y se continuó la concentración al vacío a 40~45°C hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se repitió dos veces más el intercambio de solvente usando el mismo procedimiento.

15) Una vez completo el intercambio de solvente, la solución se calentó a 55-60°C.

16) Luego se enfrió la mezcla a 40° C durante el transcurso de 1,5 horas y se agitó a 40°C durante 3 horas.

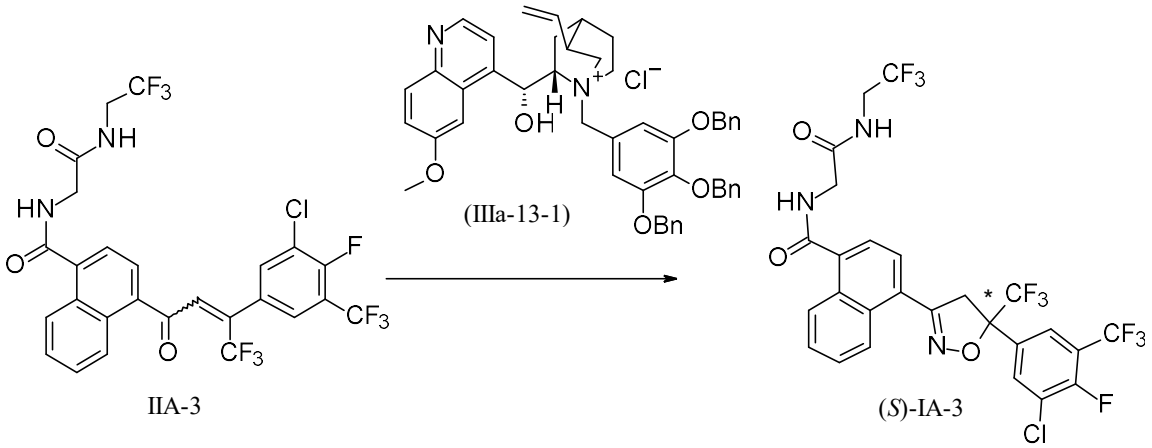
17) Luego se enfrió la mezcla a 25°C durante el transcurso de 2 horas y se agitó a 25°C durante 3 horas.

18) Por último, la mezcla se enfrió hasta 5~10°C durante el transcurso de 1 hora y se agitó a 8°C durante 12 horas.

19) Luego de dicho tiempo, se filtró la mezcla y la torta de filtrado se lavó con tolueno frío (80 ml, 2 volúmenes).

20) El producto se secó al vacío a 70~75°C durante 12h para obtener un sólido blanco (22,0 g, pureza quiral: 98,0% medida por el área usando el método de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3, pureza química: 97,1% medida por el área (HPLC), rendimiento: 48,8%). Los espectros de ##1H RMN y LCMS son consistentes con la estructura del producto.

Ejemplo 6: Preparación de (*S*)-IA-3 usando el catalizador de transferencia de fase quiral IIIa-13-1



1) se pusieron el compuesto de fórmula IIA-3 (11,6 g, 1,0 eq.) y DCM 360 ml, 30 volúmenes) en un reactor de 1 L, el sólido se disolvió por completo.

2) Se enfrió la mezcla a 0°C y se separó por precipitación algo de materia prima.

3) se agregó el catalizador (0,43 g, 3% mol) a la mezcla que se obtuvo como resultado, y se enfrió la mezcla a -10° C.

4) se agregó hidroxilamina (6,1 g, 5,0 eq., 50% en agua) a una solución de NaOH (4,4 g, 6,0 eq., en 5 volúmenes de agua) en otro reactor, y se agitó la mezcla durante 30 minutos.

5) se agregó la hidroxilamina y solución de NaOH gota a gota al reactor de 1 L durante el transcurso de aproximadamente 2 horas, luego de lo cual se agitó la mezcla durante 16 h a -10° C.

6) Muestras se tomaron y se analizaron por HPLC para monitorear el progreso de la reacción hasta que el contenido de materia prima fue ≤ 1,0%.

7) Una vez completa la reacción, la mezcla se calentó a 10°C y se agregaron 50 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 10 minutos.

8) La mezcla se dejó sedimentar para separar las fases acuosa y orgánica y se recolectó la fase orgánica.

9) La fase orgánica se lavó con 50 ml de KH_2PO4 al 5%.

10) La mezcla se dejó separar y se recolectó la fase orgánica.

11) La fase orgánica se lavó con 50 ml de salmuera y se volvió a recolectar la fase orgánica.

12) La fase orgánica se concentró al vacío a 25~30°C hasta aproximadamente 2 volúmenes.

13) se cargó tolueno (230 ml, 10 volúmenes) y se continuó la concentración al vacío a 40~45°C hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se repitió dos veces más el intercambio de solvente usando el mismo procedimiento.

14) Una vez completo el intercambio de solvente, la solución se calentó a 55-60°C.

15) Luego se enfrió la mezcla a 40° C durante el transcurso de 1,5 horas y se agitó a 40°C durante 3 horas.

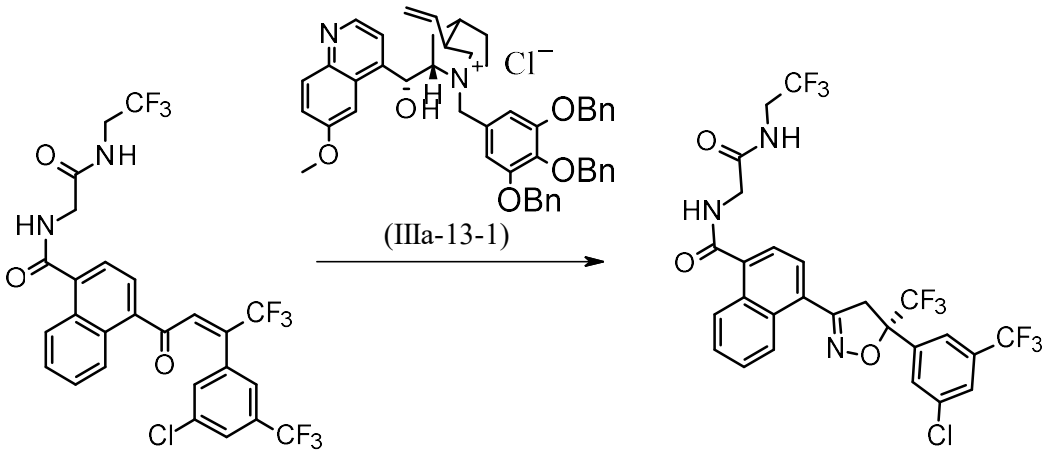
16) Se enfrió la mezcla a 25°C durante el transcurso de 2 horas y se agitó a 25°C durante 3 horas.

17) Por último, se enfrió la mezcla a 5~10° C durante el transcurso de 1 hora y se agitó a 8°C durante 12 horas, luego de lo cual se filtró la mezcla.

18) La torta de filtrado se lavó con tolueno frío (25 ml, 2 volúmenes).

19) El producto se secó al vacío a 85~90°C durante 24h, para dar como resultado el producto como un sólido blanco (6,8 g, pureza quiral: 98,7% medida por el área usando el método de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3, pureza química: 99,3% medida por el área (HPLC), rendimiento: 52,1%).

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



1) se pusieron la materia prima (IIA-1) (200g, 1,0eq, 94,0%) y DCM (6 L, 30 volúmenes) en un reactor de 10 L, el sólido se disolvió por completo.

2) Se enfrió la mezcla a 0°C, y algo de materia prima se separó por precipitación.

3) se agregó el catalizador (IIIa-13-1) (7,56g, 3% mol, 95,0%) a la mezcla y la mezcla que se obtuvo como resultado se enfrió más hasta -10° C.

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

5) luego se agregó gota a gota la solución de hidroxilamina/NaOH que se obtuvo como resultado al reactor de 10 L que contenía (IIA-1) durante el transcurso de aproximadamente 4 horas.

6) La mezcla que se obtuvo como resultado se agitó durante 12 horas a -10°C y se monitoreó el progreso de la reacción hasta que la cantidad de materia prima fue ≤ 1,0% por HPLC.

7) Luego se calentó la mezcla a 10°C, se agregó 1 litro de agua y se agitó la mezcla durante 10 minutos.

8) La mezcla se dejó sedimentar para separar las dos fases, y se recolectó la fase orgánica.

9) Luego se lavó la fase orgánica con 2 litros de agua, se dejaron separar las capas nuevamente y se recolectó la fase orgánica.

10) La fase orgánica se lavó con 1 litro de salmuera, se dejaron separar las capas y se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 (200 g).

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

12) Se cargó tolueno (2 L, 10 volúmenes) en la mezcla concentrada y se continuó la concentración al vacío hasta aproximadamente 5 volúmenes. Se repitió el intercambio de solvente otras dos veces.

13) La solución que se obtuvo como resultado se puso dentro de un reactor de 2,0 L y se calentó a 55-60°C.

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

15) Luego se enfrió la mezcla a 40 °C durante el transcurso de 1,5 horas y después se agitó a 40°C durante 3 horas.

16) Luego se enfrió la mezcla a 25 °C durante el transcurso de 2 horas y se agitó a 25°C durante otras 3 horas.

17) La mezcla que se obtuvo como resultado se enfrió a 0~5 °C durante el transcurso de 1 hora y se agitó a 5 °C durante 12 horas, tras cuyo tiempo se filtró la mezcla para aislar el producto.

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

19) El producto se obtuvo como un sólido blanco. (171,5g, pureza quiral > 99,0% medida por el área usando el método de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3, pureza química > 99,0% medida por el área (HPLC), rendimiento: 83,6%, pureza por ensayo: 92%). Los espectros de ##1H RMN y LCMS son consistentes con la estructura del (*S*)-afoxolaner como solvato con tolueno. La Figura 3 muestra los espectros de ##1H RMN del (S)-afoxolaner en DMSO-d_6 y la Figura 4 muestra los espectros de ##1H RMN del afoxolaner (racémico) para comparación. La pureza quiral del producto se determinó usando el método de HPLC quiral descrito en el Ejemplo 3. La Figura 5 muestra el cromatograma de HPLC quiral del afoxolaner (racémico) y la Figura 6 muestra el cromatograma de HPLC quiral del producto (*S*)-afoxolaner que muestra un enantiómero.

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

Se realizó un proceso alternativo para la preparación de (S)-afoxolaner. A continuación se señalan algunas de las variaciones clave en el proceso alternativo.

1. cargar en un reactor 1 kilogramo de compuesto (IIA-1) (1 eq.) y 9 litros de DCM y agitar para disolver el compuesto.
2. enfriar la mezcla hasta aproximadamente 0° C y cargar 50 gramos (5 % en moles) del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) y 1 litro de DCM y enfriar la mezcla que se obtiene como resultado hasta aproximadamente -13° C.
3. cargar simultáneamente en la mezcla de reacción una

solución de 19% (peso en peso) de sulfato de hidroxilamina (294 g, 1,1 eq.) (hecha con 294 gramos de $(NH_2OH)H_2SO_4$ y 141 gramos de NaCl en 1112 ml de agua) y 4,4 equivalentes de NaOH como una solución al 17,6% (peso en peso) (286 gramos de NaOH y 158 gramos de NaCl en 1180 ml de agua).

4. La mezcla de reacción que se obtiene como resultado se dejó en reposo aproximadamente 20 horas a aproximadamente -13° C y luego se controló la reacción conversión por HPLC (objetivo ≤ 0,5% medida por el área);

5. Después de completar la reacción, se agregó agua (3 vol.) a aproximadamente 0° C. Luego, se agrega a la mezcla una solución de 709 g de KH_2PO4 en 4,2 litros de agua para ajustar el pH (objetivo 7-8) y se agita la mezcla que se obtuvo como resultado a aproximadamente 20° C durante 30 minutos.

6. Las capas se dejan sedimentar, se retira la capa acuosa y la fase orgánica se lava con 3 litros de agua dos veces.

<u>Cristalización del solvato con tolueno</u>

1. Después del paso de extracción/lavado, se separa el diclorometano por destilación al vacío hasta aproximadamente 1-2 volúmenes y se agrega tolueno (aproximadamente 5-10 volúmenes).

2. se ajusta el volumen continuando con la destilación al vacío y/o por agregado de de más tolueno hasta aproximadamente 5-6 volúmenes. La mezcla se continúa destilando mientras se mantiene el volumen para eliminar por completo el diclorometano que sirve como solvente de la reacción.

3. Luego se enfría la mezcla hasta aproximadamente 10° C y se siembra con afoxolaner (compuesto racémico) y se agita a la misma temperatura durante por lo menos 2 horas;

4. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 55-65° C, se deja en reposo durante por lo menos 17 horas y luego se separa el sólido por filtración. El sólido filtrado se lava con tolueno;

5. El filtrado y el lavado combinados se llevan a un volumen de aproximadamente 5-6 volúmenes por destilación al vacío y/o agregado de tolueno;

6. La mezcla que se obtiene como resultado se enfría hasta aproximadamente 10° C y se deja en reposo durante por lo menos 5 horas y luego se filtra. La torta se lava con tolueno.

7. la torta se seca a 50° C al vacío para obtener un solvato de (S)-afoxolaner con tolueno que contiene entre aproximadamente 6% y 8% de tolueno.

<u>Recristalización desde ciclohexano/etanol</u>

Subsiguientemente se recristalizó el solvato de (S)-afoxolaner con tolueno desde una mezcla de ciclohexano y etanol para eliminar el tolueno asociado y para purificar adicionalmente el producto.

1. se cargaron 591 gramos del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno 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 que se obtuvo como resultado se le agregaron otros 6383 ml de ciclohexano con agitación.

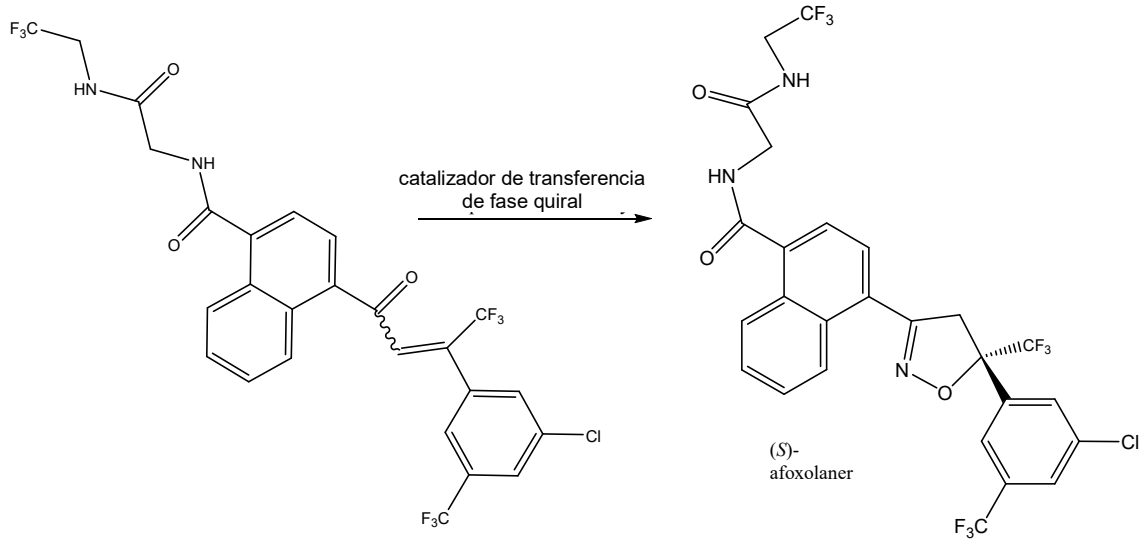
3. La mezcla que se obtuvo como resultado se enfrió hasta aproximadamente 30° C y luego se calentó nuevamente a 60° C. Este proceso se repitió una vez.

4. La mezcla se enfrió lentamente hasta 10° C y se agitó durante por lo menos 5 horas.

5. La suspensión espesa que se obtuvo como resultado se filtró y la torta se lavó con ciclohexano.

6. La torta se secó a 50° C al vacío para dar 453,7 gramos de (*S*)-afoxolaner.

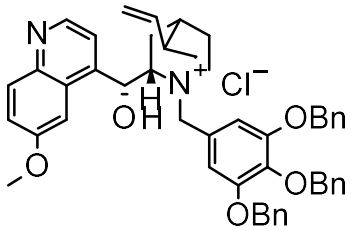
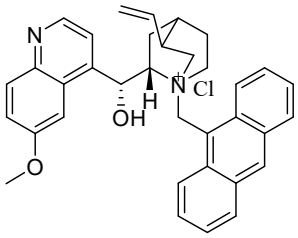
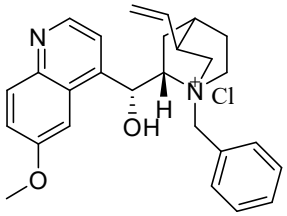
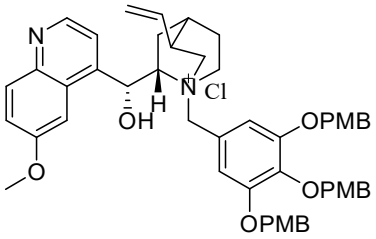
Ejemplo 9: Selectividad comparativa del catalizador de transferencia de fase quiral sustituido con benciloxi (IIIa-13) con otros catalizadores de transferencia de fase quiral a base de alcaloides de cinchona.

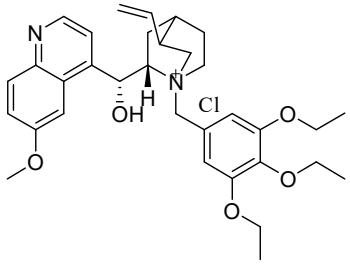
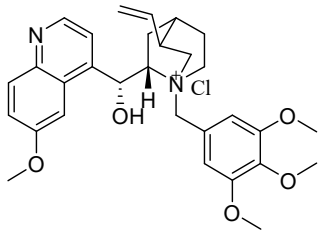
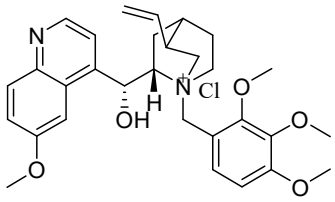
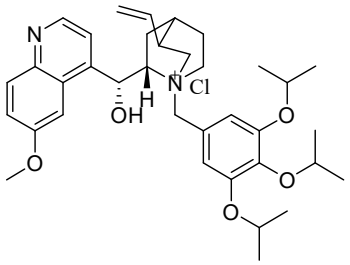
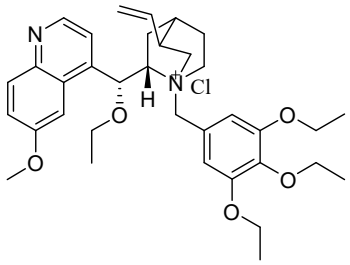


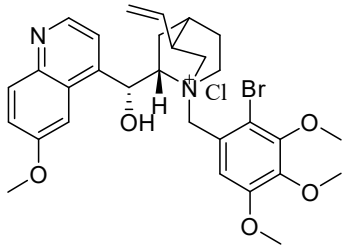
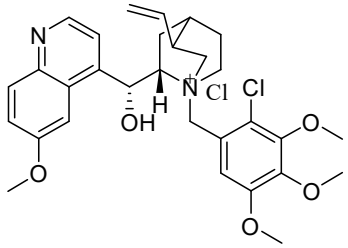
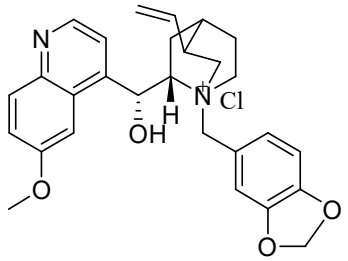
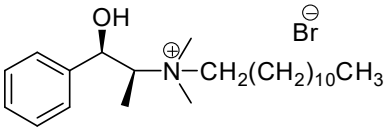
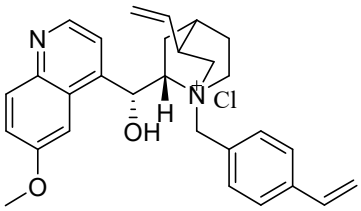
Se estudió la selectividad de la formación de (S)-afoxolaner a partir del compuesto IIA-1 según se acaba de mostrar con dieciséis catalizadores de transferencia de fase quiral (PTC) con diferentes estructuras. La reacción se

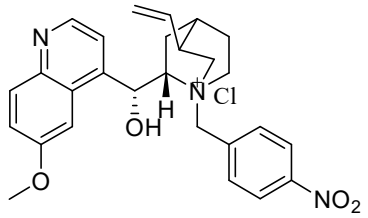
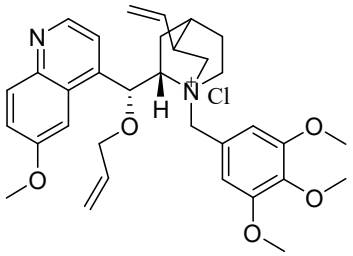
realizó usando condiciones similares a las del ejemplo 7. Se determinó la proporción de (*S*)-afoxolaner a (*R*)-afoxolaner en la mezcla de reacción, medida por HPLC quiral usando el método descrito en el Ejemplo 3. A continuación, en la tabla 2 se dan los resultados del estudio.

Tabla 2

No.	**PTC quiral**	**Proporción de (*S*)- a (*R*)-afoxolaner**
1		**91,5%: 8,5%**
2		**62%: 38%**
3		**54%: 46%**
4	 PMB = *p*-metoxibencilo	**90%: 10%**

No.	PTC quiral	Proporción de (*S*)- a (*R*)-afoxolaner
5		**90%: 10%**
6		**90%: 10%**
7		**87%: 13%**
8		**80%: 20%**
9		**50%: 50%**

No.	PTC quiral	Proporción de (*S*)- a (*R*)-afoxolaner
10		**70%: 30%**
11		**69%: 31%**
12		**64%: 35%**
13		**52%: 48%**
14		**53%: 46%**

No.	PTC quiral	Proporción de (*S*)- a (*R*)-afoxolaner
15		**55%: 44%**
16		**50%: 50%**

Según se muestra en la tabla, el catalizador en el cual el grupo R de la estructura de 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 a base de quinina en los cuales el grupo correspondiente a R de la fórmula (IIIa) es otro grupo.

Ejemplo 10: Mejora de la pureza quiral del (*S*)-afoxolaner por cristalización desde tolueno

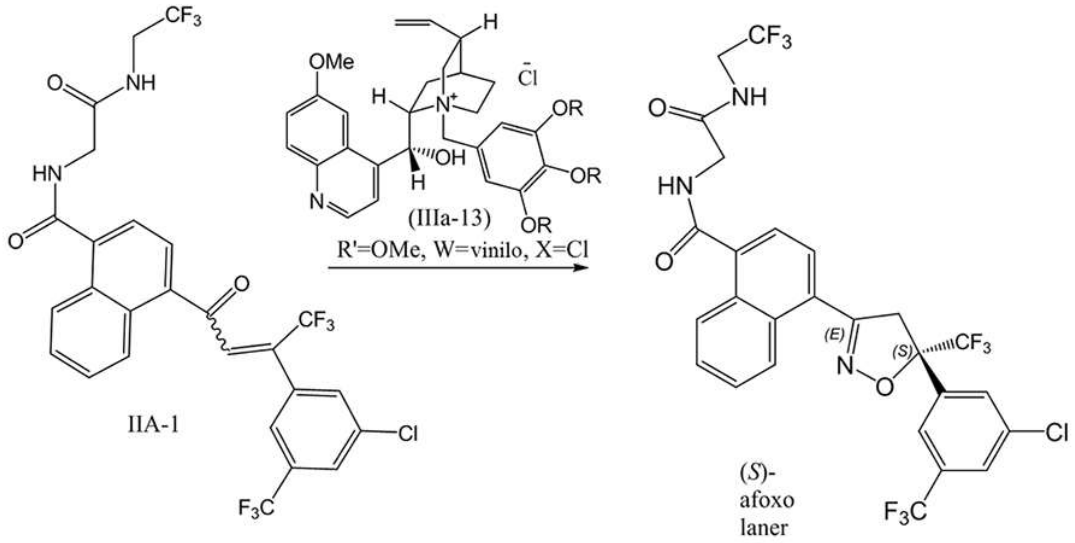
Se concentró a sequedad una muestra de mezcla de reacción que contenía una proporción (área por HPLC) de 92,1:7,9, (*S*)-afoxolaner a (*R*)-afoxolaner, y el residuo se cristalizó desde tolueno y desde etanol/ciclohexano usando un proceso similar al descrito en el Ejemplo 8. El sólido cristalino aislado se analizó por HPLC quiral para determinar las cantidades relativas de (S)-afoxolaner y (R)-afoxolaner (método de HPLC: columna – Chiralpak AD-3

150 mm x 4,6 mm x 3,0 &&mm, volumen de inyección – 10 &&mL, temperatura – 35° C, flujo – 0,8 ml/minuto, fase móvil – 89% hexano/10% isopropanol/1% metanol, detección – 312 nm). Se vio que la proporción de (*S*)-afoxolaner a (*R*)-afoxolaner en el sólido aislado de la cristalización con tolueno era 99,0: 1,0 mientras que la proporción de (S)-afoxolaner a (R)-afoxolaner en el sólido cristalizado del etanol/ciclohexano era de 95,0: 5,0.

El ejemplo muestra que la cristalización (*S*)-afoxolaner desde un solvente aromático tal como el tolueno da como resultado una significativa mejora de la pureza quiral del producto. Esto es muy inesperado y sorprendente.

Ejemplo 11: Selectividad comparativa de catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13) sustituidos con benciloxi contra alcoxi

Se evaluaron tres catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa-13), donde el anillo fenilo está sustituido con tres grupos alcoxi y tres grupos benciloxi (R = metilo, etilo y bencilo); R'= OMe, W= vinilo y X= cloro en el proceso para preparar de (*S*)-IA a partir del compuesto IIA-1 según se muestra a continuación.



La cantidad de solventes y reactivos y las condiciones de la reacción y el aislamiento fueron las descritas anteriormente en el Ejemplo 7. Se utilizó el mismo procedimiento para cada catalizador que se probó. Sorprendentemente, se descubrió que la selectividad del catalizador con tri-benciloxi fue significativamente mejor que la de los dos catalizadores sustituidos con alcoxi, según muestra la pureza quiral del producto. Además, se descubrió que usando el catalizador de transferencia de fase sustituido con tri-benciloxi, la pureza química que se obtuvo como resultado también fue mucho mejor. La mayor selectividad del catalizador sustituido con benciloxi es significativa y sorprendente y no se la podía predecir. Se vio que los catalizadores de transferencia de fase quiral que contenían grupos fenilo sustituidos con benciloxi y alcoxi eran superiores a los catalizadores sustituidos con otros grupos tales como grupos aceptores de electrones y grupos alquilo. A continuación, en la tabla 3 se muestra la pureza quiral y la pureza química del producto que se obtuvo con los respectivos catalizadores de transferencia de

fase:

Tabla 3

Catalizador	Pureza quiral (S)-afoxolaner	Pureza química (% del 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 hacer solvato cristalino con tolueno:

Se puso la cantidad de (*S*)-afoxolaner que se muestra en la tabla 4 en forma de polvo en un tubo de vidrio y se numeró de manera acorde. luego se agregó el solvente de cristalización (Tabla 4) al tubo. El volumen de solvente de cristalización (véase la tabla 4) se ajustó para obtener preferentemente una suspensión a la temperatura ambiente y una solución cristalina a alta temperatura. luego el tubo se cerró herméticamente para impedir la evaporación del solvente de cristalización y se calentó 1h a alta temperatura (véase la tabla 4) mientras la solución se mezclaba con un vórtice a 400 rpm o se agitó con una barra magnética para disolver el (*S*)-afoxolaner. Para inducir la cristalización del producto, luego se enfrió el tubo con una velocidad y a la temperatura que se da en la tabla 4. Cuando se sospechó la presencia de cristales en el tubo, la solución se filtró al vacío y el sólido que se obtuvo se analizó por difracción de rayos X en polvo. Cuando ya no se sospechó que había ningún cristal en el tubo, se aplicó el tratamiento adicional mencionado en la tabla 4 a la solución antes de la difracción de rayos X en polvo. Se confirmó que todas las muestras 1-5 eran un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

Tabla 4

Muestra	**(*S*)-afoxolaner**	**Solvente de cristalización**	**Alta Temp.**	**Velocidad de enfriamiento**	**Temp. de enfriamiento**	**Tratamientos adicionales**
1	8,0mg	20µl de Tolueno	80°C	3°/h	5°C	Filtración 0,2µm luego secado 1h a 50°C
2	10 mg	200µl de Tolueno	50°C	3°/h	5°C	Filtración 0,2µm luego secado 1h a 50°C
3	10mg	200µl de Tolueno/Ciclo hexano (50/50 v/v)	50°C	3°/h	5°C	Filtración 0,2µm luego secado 1h a 50°C
4	10mg	200µl de Tolueno/Ciclo hexano (75/25	50°C	3°/h	5°C	Filtración 0,2µm luego secado 1h a 50°C

		v/v)				
5	30mg	600µl de Tolueno/Ciclo hexano (75/25 v/v	50°C	3°/h	5°C	-

Se analizó el sólido que se obtuvo de la muestra 2 de la tabla 4 por análisis termogravimétrico (TGA) en un instrumento TGA Q500 de TA Instruments con 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/minuto. El análisis por TGA mostró una pérdida de masa de aproximadamente 10,5% desde la temperatura ambiente hasta 160° C, que es particularmente importante en el rango de temperaturas de entre 70° C y 90° C. Hubo una gran pérdida de masa sobre los 280° C, asociada a la descomposición del compuesto. En la Figura 7 se muestra la gráfica de la TGA.

El análisis del sólido que se obtuvo de la muestra 2 por calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un aparato TA Instruments Q200 usando 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/minuto. El perfil térmico muestra un pico endotérmico grande y estrecho entre 70° C y 90° C. El perfil de la DSC se muestra en la Figura 7.

El sólido aislado de la muestra 2 se analizó por difracción de rayos X en polvo usando los siguientes equipos y condiciones: Aparato: difractómetro Bruker D8-Advance, tipo: Bragg-Brentano; fuente $CuK\alpha_1$, &&l = 1,5406Å y $CuK\alpha_{1,}$ &&l_2 = 1,54439Å; generador: 35 kV – 40 mA; detector: Lynx Eye; cámara Anton Paar TTK450; soporte de muestra de Si; Rango angular: 2° a 40° en 2-theta Bragg; ranura 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. A continuación, en la tabla 6 se dan los picos a 2-theta grados identificados en el análisis.

Tabla 6

Ángulo 2-Theta °	Valor d Ångstrom	Intensidad Cuentas	Intensidad % %
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
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 en un único cristal

Se realizó un análisis de difracción de rayos X en un único cristal sobre un cristal de solvato con tolueno producido por cristalización de (*S*)-afoxolaner hecho mediante el proceso de la invención de acuerdo con los Ejemplos 7 y 8. La estructura cristalina del (*S*)-afoxolaner se resolvió y refinó hasta un factor R final del 5,5%. Se vio que la estructura es triclínica y contiene dos moléculas independientes de (*S*)-afoxolaner y dos moléculas de tolueno. Se vio que la

estructura cristalina estaba fuertemente alterada según se muestra en la Figura 9. A continuación, en la tabla 7 se describe cierta información que describe la estructura cristalina y molecular. De acuerdo con el programa de simulación molecular Cerius2, la configuración absoluta del solvato con tolueno preparado mediante el proceso de la invención es (*S*). En la Figura 10 se muestra la estructura de la estructura molecular que se obtuvo del software Cerius2.

Tabla 7

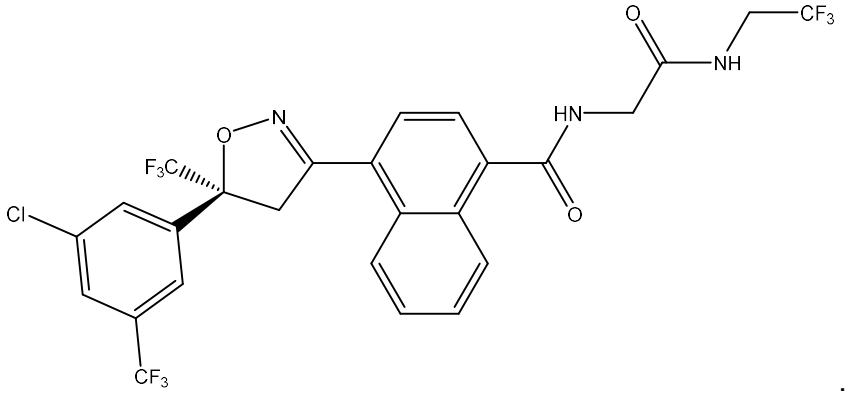
Parámetros de la estructura cristalina	
Fórmula química	$C_{33}H_{25}ClF_9N_3O_3$
Volumen	1561,42 $Å^3$
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P1
A	8,2010 Å
B	10,7031 Å
C	18,6462 Å
α	75,6862°
&&b	84,2126°
&&g	80,592°
Densidad (g/cm^3)	1,497
Índices R	5,5%
Parámetro de estructura absoluta	-0,03
Moléculas por célula	2
Rango Theta para la recolección de datos	1,98° a 26,44°

****

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes

párrafos numerados:

1. Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



.

(*S*)-afoxolaner

2. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta que se seleccionan entre el 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, según se determina con un difractómetro usando radiación Cu-Kα.

3. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos que se seleccionan entre el 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.

4. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es según se muestra en la Figura 8.

5. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con

un evento endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 83°C y aproximadamente 87°C, correspondiente al solvato con tolueno.

6. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un evento endotérmico a una temperatura de aproximadamente 84,7°C, correspondiente al solvato con tolueno.

7. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7.

8. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso de aproximadamente 10,5% a entre aproximadamente aproximadamente 26°C y aproximadamente 160°C.

9. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de análisis termogravimétrico que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7.

10. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene parámetros de la celda unidad que son sustancialmente iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Ǻ3
Sistema de simetría de la celda	Triclínica
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Ǻ
Longitud de celda b	10,7031 Ǻ
Longitud de celda c	18,6462 Ǻ

Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm^3)	1,497

11. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene parámetros de la celda unidad que son sustancialmente iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Å3
Sistema de simetría de la celda	Triclínica
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/cm3)	1,497
Índices R	5,5%
Parámetro de estructura absoluta	-0,03

12. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE presenta dos o más de las siguientes características:

i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende por lo menos tres valores 2-theta que se seleccionan entre el 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;

ii) un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente está 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) con un evento endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 83°C y aproximadamente 87° C;

iv) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7; y

v) un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 7.

13. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE la proporción molar de (S)-afoxolaner a tolueno es de aproximadamente 1:1.

14. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO

PORQUE se aísla el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

15. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 90% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

16. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 80% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

17. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 70% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

18. El solvato cristalino con tolueno del párrafo 1, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 60% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

19. Una composición plaguicida o antiparasitaria CARACTERIZADA PORQUE comprende al solvato cristalino con tolueno de acuerdo con el párrafo 1, y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente o aceptable para uso agrícola.

20. La composición plaguicida o antiparasitaria del párrafo 19 CARACTERIZADA PORQUE comprende al solvato cristalino con tolueno, donde dicho solvato cristalino con tolueno está mezclado con una o más formas polimórfiicas distintas y/o un compuesto amorfo de (S)-afoxolaner.

21. La composición plaguicida o antiparasitaria del párrafo 19 CARACTERIZADA PORQUE donde por lo menos un 80% del (S)-afoxolaner está en forma de un solvato cristalino con tolueno.

22. La composición plaguicida o antiparasitaria del párrafo 19

CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende por lo menos un 95% en peso del solvato cristalino con tolueno en base al peso total de compuesto de (*S*)-afoxolaner en la composición.

23. La composición plaguicida o antiparasitaria del párrafo 22, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende por lo menos un 98% en peso del solvato cristalino con tolueno en base al peso total de compuesto de (*S*)-afoxolaner en la composición.

24. Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno del párrafo 1 CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente.

25. El proceso del párrafo 24 CARACTERIZADO PORQUE comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde una mezcla de tolueno y ciclohexano.

26. El proceso del párrafo 25 CARACTERIZADO PORQUE la mezcla de tolueno y ciclohexano comprende una proporción de entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 99: 1 (v/v) de tolueno a ciclohexano.

27. El proceso del párrafo 24 CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) proveer una solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente;

b) obtener el solvato cristalino de (S)-afoxolaner de la solución del paso a); y

c) aislar el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

28. El proceso del párrafo 27, CARACTERIZADO PORQUE la solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo

solvente, se obtiene combinando (S)-afoxolaner sólido y tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente, y calentando la combinación.

29. El proceso del párrafo 28, CARACTERIZADO PORQUE la combinación se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 80° C.

30. El proceso del párrafo 27, CARACTERIZADO PORQUE el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno se obtiene enfriando la solución del paso a).

31. El proceso del párrafo 30, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 20° C.

32. El proceso del párrafo 30, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 15° C.

33. El proceso del párrafo 30, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 10° C.

* * *

Habiendo así descrito en detalle diversas formas de realización de la presente invención, se debe entender que la invención definida por los anteriores párrafos no se debe limitar a los detalles particulares que se dieron en la anterior descripción ya que hay muchas variaciones evidentes de la mismos que son posibles sin apartarse del espíritu ni del alcance de la presente invención.

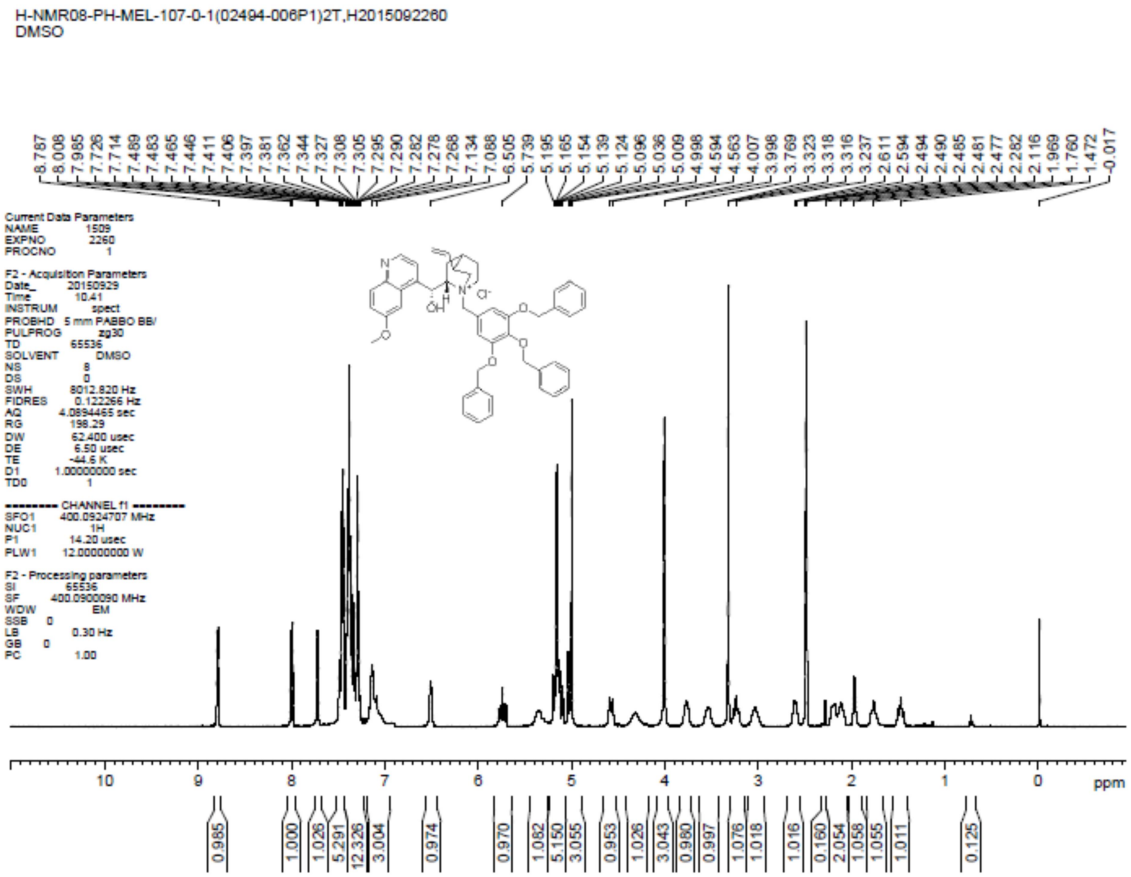
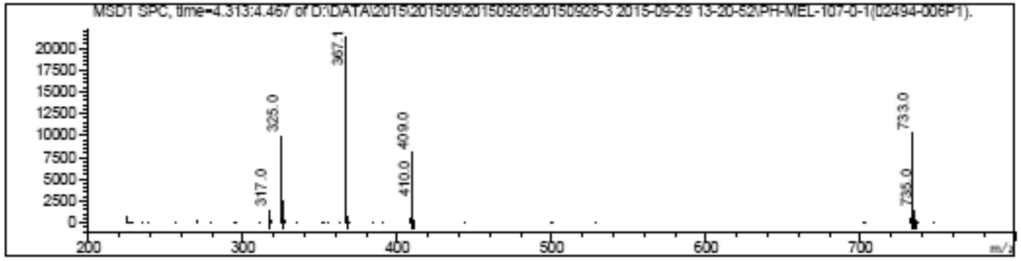
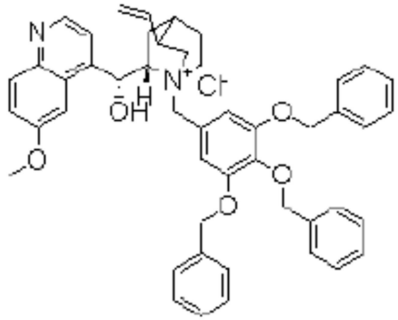


Figura 1: espectros de ##1H RMN de catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo 1 en DMSO-d_6.

LCMS Analysis Report

Sample Name : IIIa-13-1
Injection Date : Tue, 29. Sep. 2015
Inj. Volumn : 1.0 ul Seq. Line : 7
Acq Operator : FAL Instrument Name LCMS-14
Acq Method : D:\DATA\2015\201509\20150928\20150928-3 2015-09-29 13-20-52\XDB50-(ACN-TFA)-(10





Fórmula química: $C_{48}H_{49}ClN_2O_5$
Masa Exacta: 768,33
Peso molecular: 769,37

Figura 2: LCMS espectros de catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa-13-1) preparado en el Ejemplo 1.

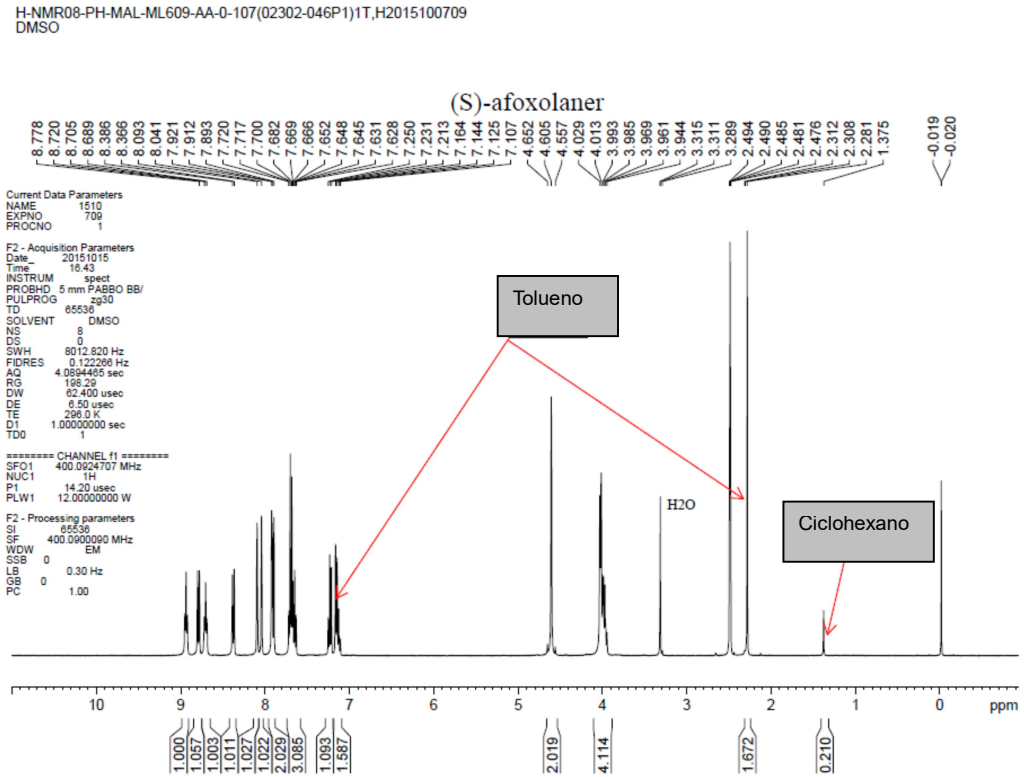


Figura 3: ^{1}H RMN de (*S*)-afoxolaner en DMSO-d_6 preparado en el Ejemplo 7

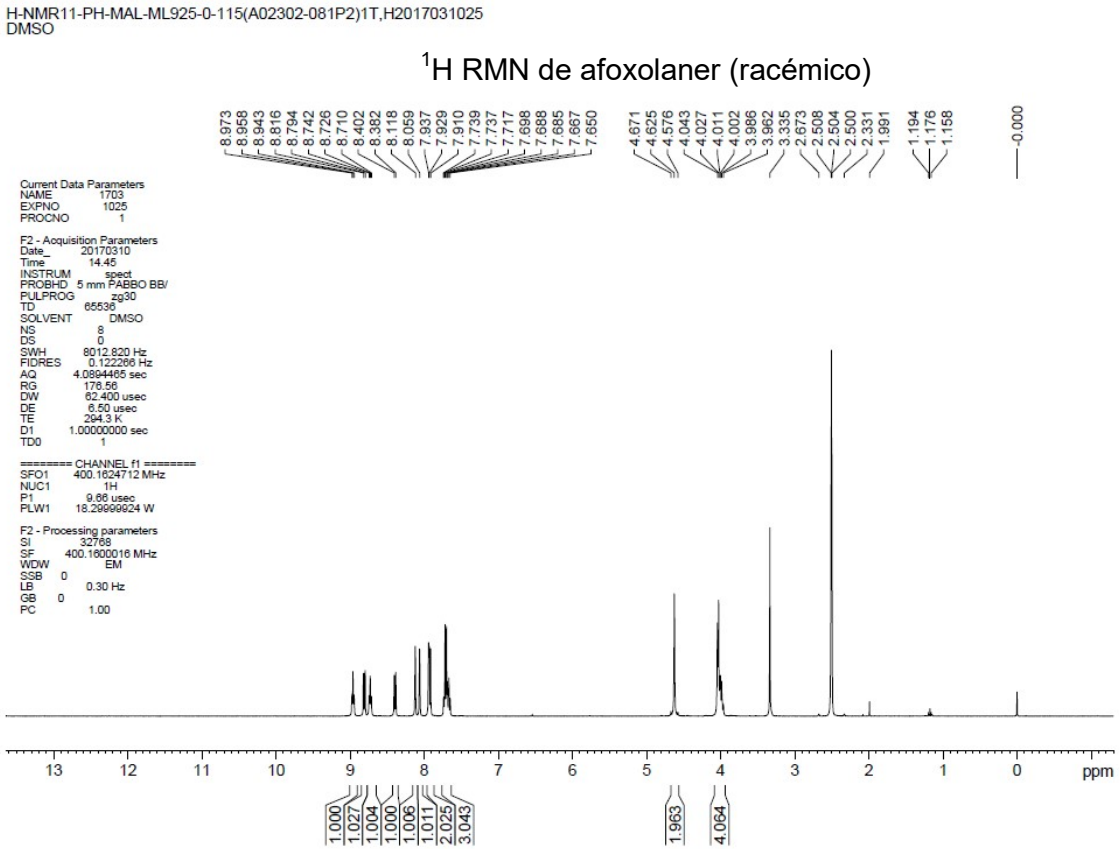


Figura 4: ^{1}H RMN de afoxolaner (racémico) en DMSO-d_6.

Cromatograma

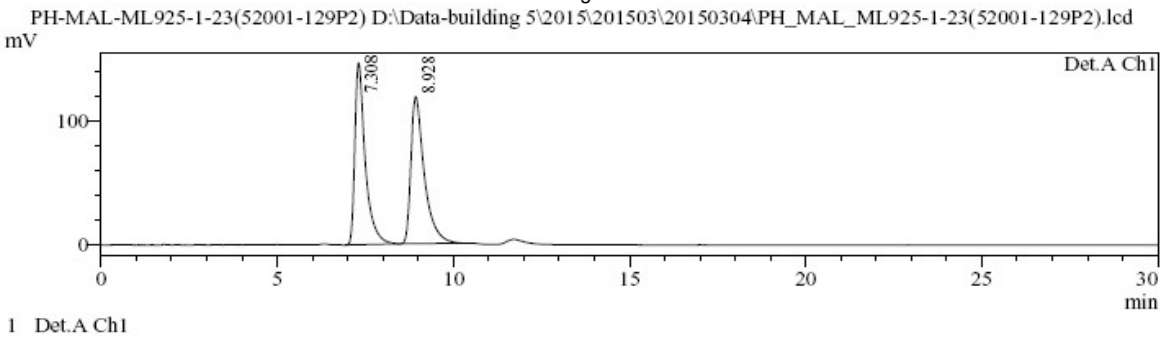


Tabla de picos - Detector A Ch1 240nm

Pico #	Tiempo de ret.	Altura	Altura (%)	Área	Área (%)
1	7,308	146660	55,281	3008679	48,917
2	8,928	118640	44,719	3141932	51,083
Total		265301	100,000	6150611	100,000

Figura 5: HPLC quiral de afoxolaner (racémico) usando el método de HPLC del Ejemplo 3.

Método analítico:
Columna: IA 4,6*150mm, 5,0µm
Flujo isoocrático: HEX:IPA = 90:10
Caudal: 1,ml/min
Detector: UV/240nm
Temperatura de la columna: 30°C
Preparación de la muestra: 2,0mg/ml
Diluyente: Etanol

Cromatograma

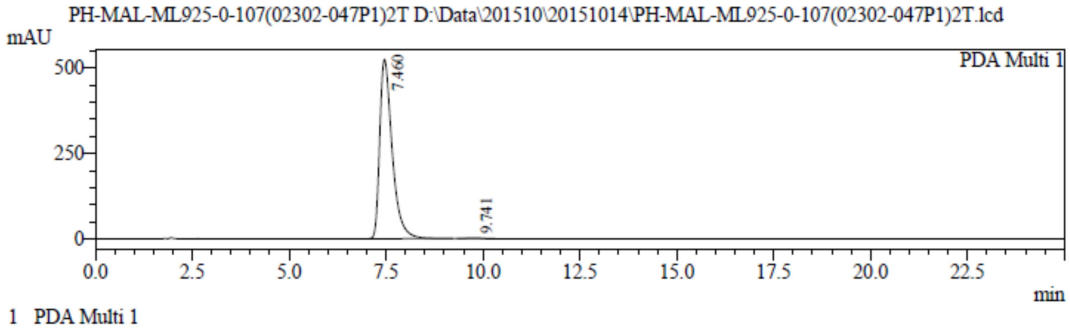


Tabla de picos - PDA Ch1 240nm 4nm

Pico #	Tiempo de ret.	Altura	Altura (%)	Área	Área (%)
1	7,460	525538	99,705	11755554	99,628
2	9,741	1556	0,295	43948	0,372
Total		527093	100,000	11799502	100,000

Figura 6: HPLC quiral de (*S*)-afoxolaner usando el método de HPLC del Ejemplo 3.

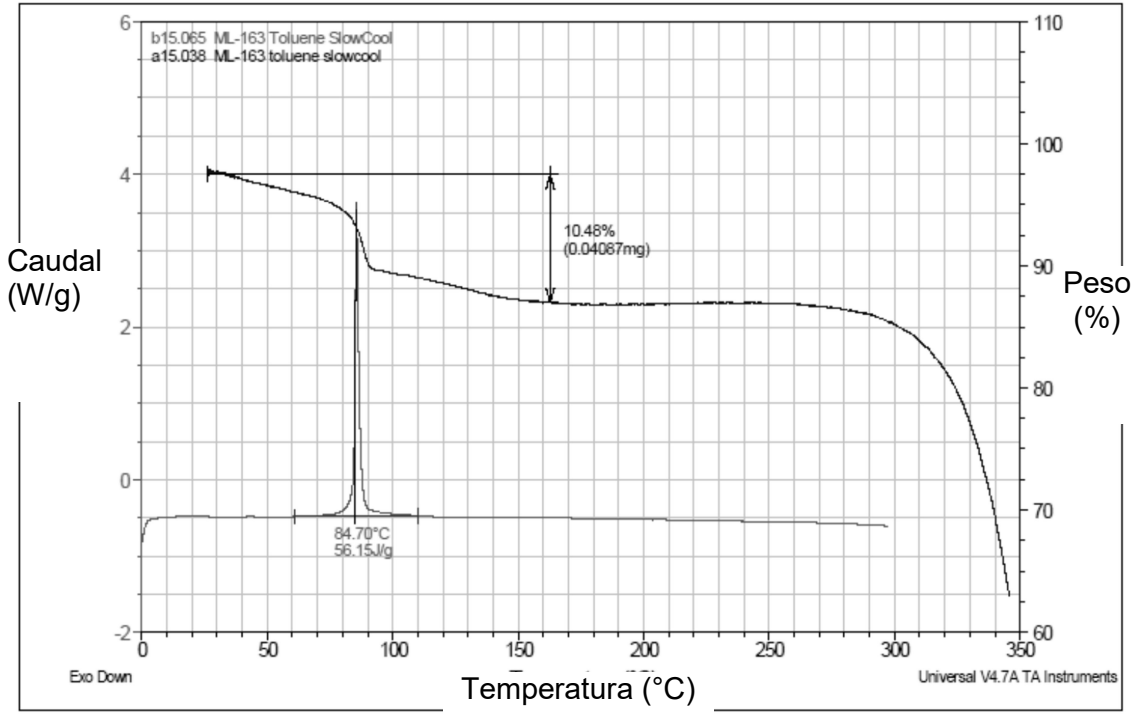


Figura 7: TGA y DSC del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno del Ejemplo 12

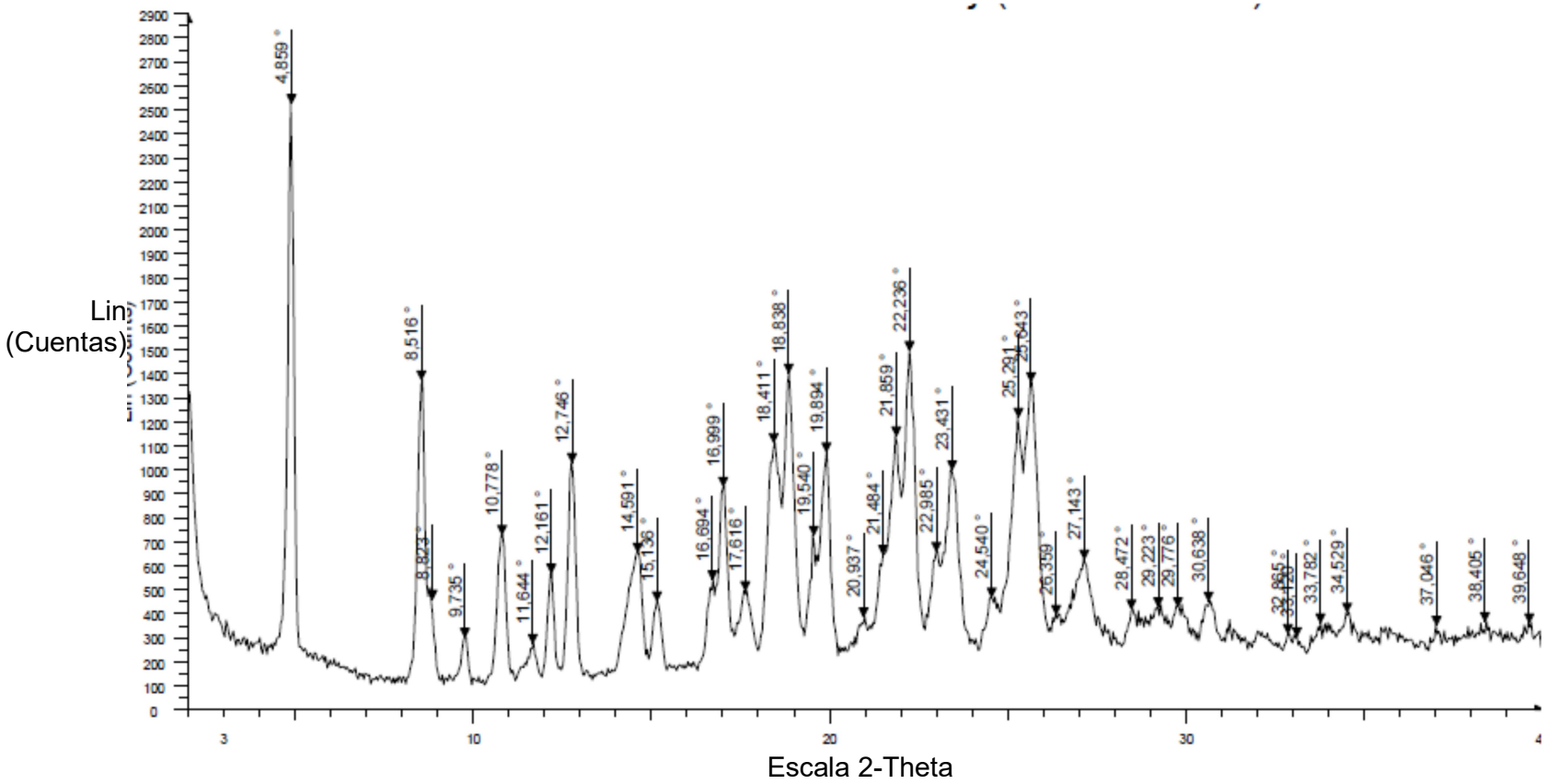


Figura 8: difracción de rayos X en polvo del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno del Ejemplo 12

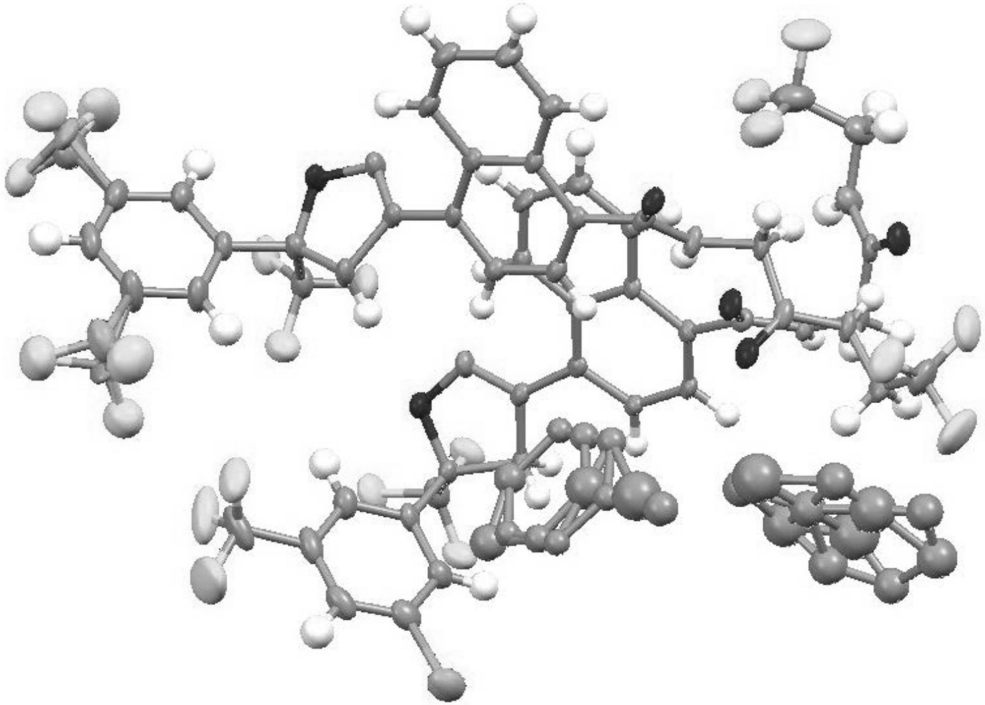


Figura 9: Estructura del (*S*)-afoxolaner (monocristal)

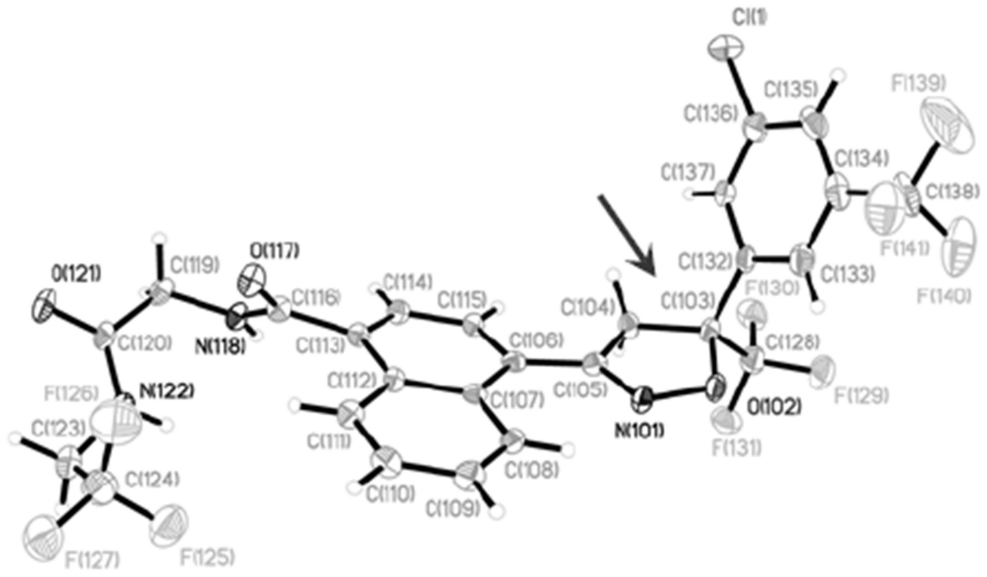


Figura 10: Estructura molecular del (*S*)-afoxolaner con software Cerius 2