

PRODUCCIÓN DE UN SOLVATO CRISTALINO DE (S)-AFOXOLANER Y COMPOSICIONES PESTICIDAS DEL MISMO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee un novedoso solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

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 INVENCION

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., *Stomoxys* 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*).

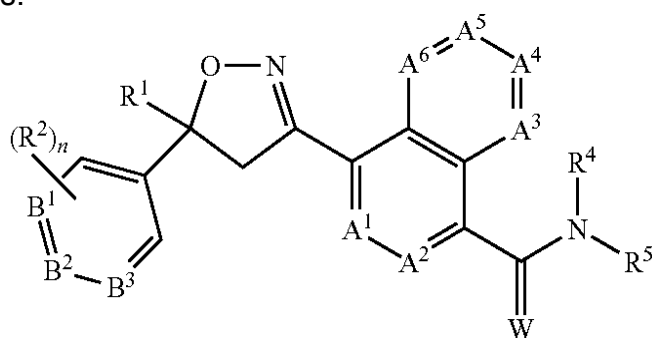
De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica de un animal o humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos tanto en humanos como en animales. Las principales enfermedades que causan las 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 *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

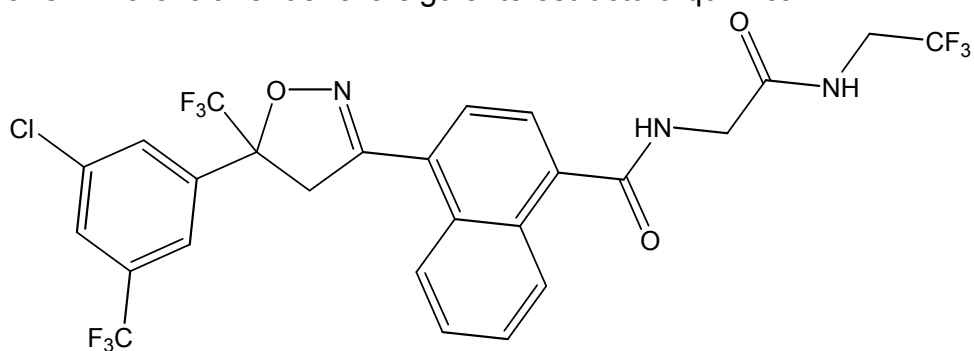
Recientemente, se ha demostrado que el isoxazol y los compuestos que contienen isoxazolina son eficaces contra los parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, en US 7.964.204 y US 8.410.153 (de DuPont, que se incorporan aquí como referencia) se divulgan compuestos de isoxazolina de acuerdo con la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

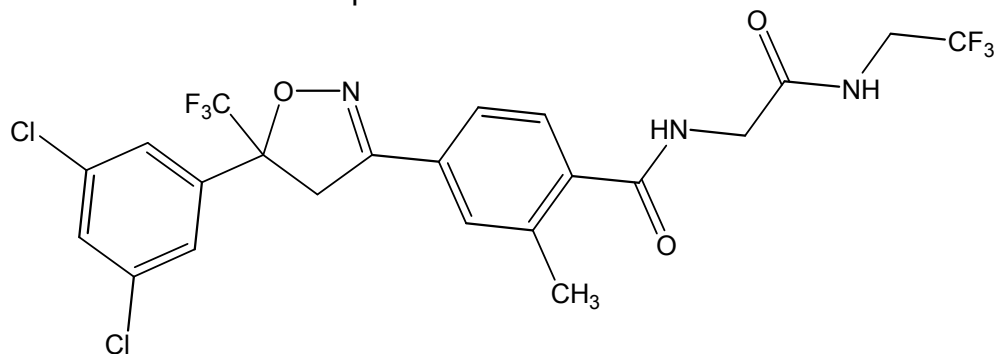
trifluoroetil)amino]etilo]-1-naftalenocarboxamida, se conoce con el nombre de afoxolaner. El afoxolaner tiene la siguiente estructura química:



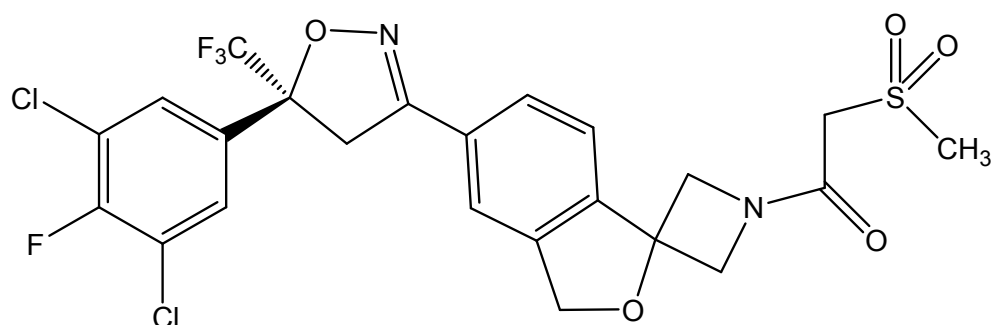
afoxolaner

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).

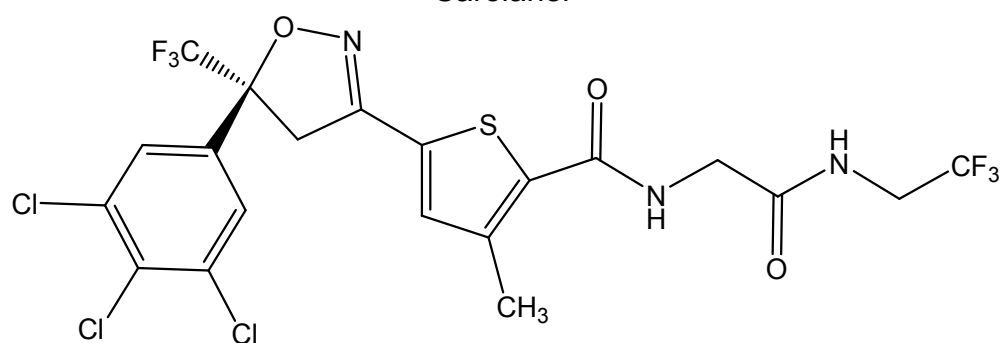
Las estructuras de estos compuestos se muestran a continuación:



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

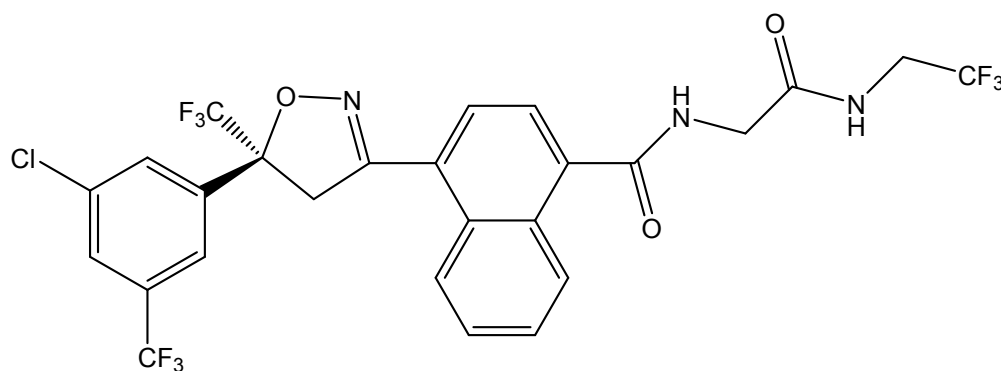
Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación (“documentos citados en la solicitud”) y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales 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 INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos antiparasitarios de isoxazolina enriquecidos enantioméricamente. En una forma de realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina con la siguiente fórmula:



(S)-afoxolaner

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.

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 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 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 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 una forma de realización, al aislar el producto por cristalización desde un solvente aromático se obtiene como resultado una 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, el (S)-afoxolaner 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.

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.

(S)-afoxolaner 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 recrystalizar desde un solvente aromático. Se pueden utilizar diversos solventes aromáticos para cristalizar o recrystalizar 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 recrystalizar desde

tolueno. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde etil benceno. En aún otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde clorobenceno. En otra forma de realización, el producto se cristaliza o recrystaliza desde anisol. En otra forma de realización, el producto se cristaliza o recrystaliza 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 recrystalizar 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 recrystalizar desde hexanos, heptano, ciclohexano y otros similares. En una forma de realización, la recrystalización del producto que se aísla como solvato con un solvente aromático (por ejemplo solvato con tolueno) se puede recrystalizar 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 recrystalizar 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 recrystalizar desde una mezcla de un solvente aromático y un solvente alifático. En otra forma

de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde una mezcla de un solvente alifático y un solvente alcohol. En aún otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde una mezcla de un solvente aromático y un solvente alcohol. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente alcohol. En otra forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente C₁-C₆ alcohol. En una forma de realización, el producto se puede cristalizar o recrystalizar 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 enfría 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 recrystalizar 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 recrystalizar 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 recrystalizar 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 C₁-C₆alcohol. En aún otra forma de realización, el compuesto de isoxazolina se puede recrystalizar desde una mezcla de un solvente cicloalquilo y un solvente C₁-C₆alcohol. En aún otra forma de realización, el compuesto de isoxazolina se puede recrystalizar 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 la cristalización. En una forma de realización, la siembra de la mezcla de precrystalización 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 precrystalización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 40° C y aproximadamente 65° C. En otras formas de realización, la mezcla de precrystalización 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 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 "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 $S / (S + R) \times 100\%$, 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 una 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 asociado a las moléculas. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

. 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

proporciona 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 varias 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.

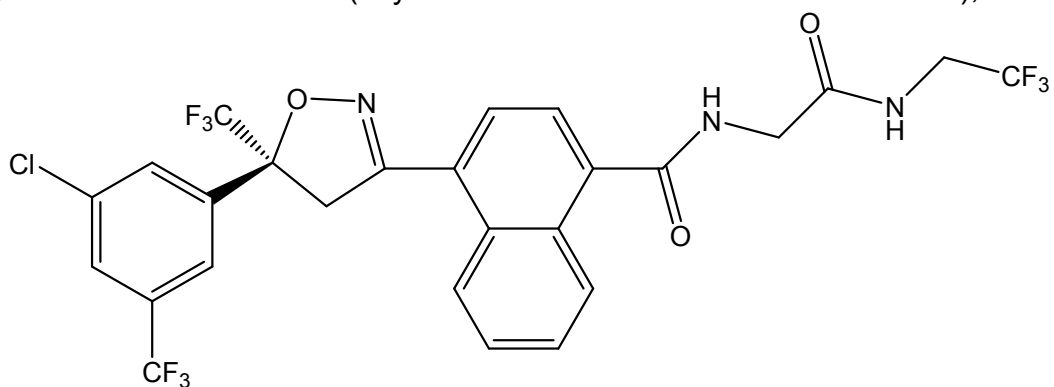
Cuando la cristalización se realiza en presencia de un segundo solvente, la proporción entre el tolueno y el segundo solvente puede ser de entre aproximadamente 20:80 y aproximadamente 99:1 en volumen de tolueno al segundo solvente. En otras formas de realización, la proporción en volumen de tolueno 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 ($2\theta^\circ \pm 0,2$) 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 ($2\theta^\circ \pm 0,2$) 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 ($2\theta^\circ \pm 0,2$) 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 ($2\theta^\circ \pm 0,2$) 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 ($2\theta^\circ$) $\pm 0,2$ 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 ($2\theta^\circ$) $\pm 0,2$ 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, glicohéptónico 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, polvillo, 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 ectoparasitocida 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.*, *Linognathus spp.*, y similares), mosquitos (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, y similares) y moscas (*Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, y similares). En 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 *Linognathus setosus*, 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*, *Cilicocielus*, *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.

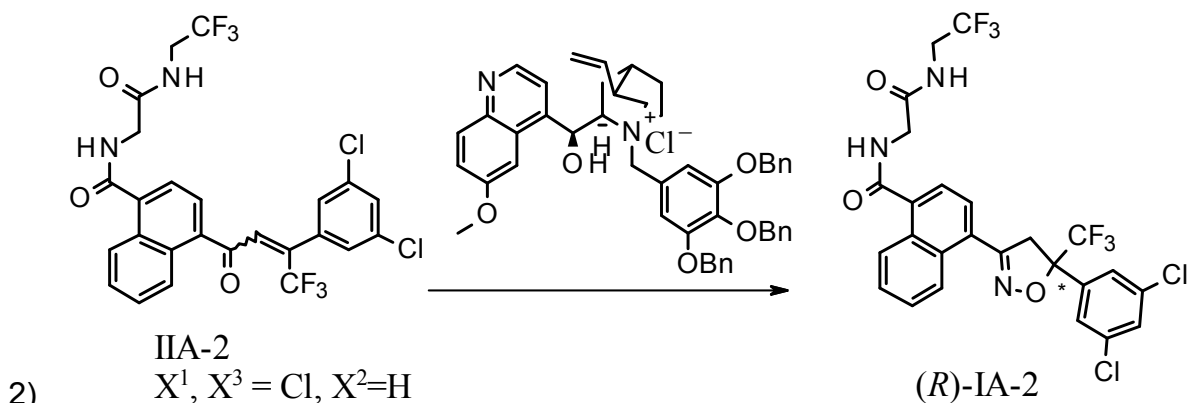
Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; temperatura ambiente significa entre 20 y 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos que figuran en la literatura. La pureza quiral se determina mediante análisis por HPLC usando una columna quiral. 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 =	triethylamina
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.

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



3)

4) 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.

5) se enfrió la mezcla a 0° C.

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

7) se enfrió la mezcla a -10°C.

8) 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.

9) La solución se agitó durante 30 min.

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

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

12)se monitoreó por HPLC el proceso de la reacción hasta que el contenido de materia prima fue $\leq 1,0\%$.

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

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

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

16) La fase orgánica se lavó con 200 ml de KH_2PO_4 al 15%.

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

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

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

20) 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.

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

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

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

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

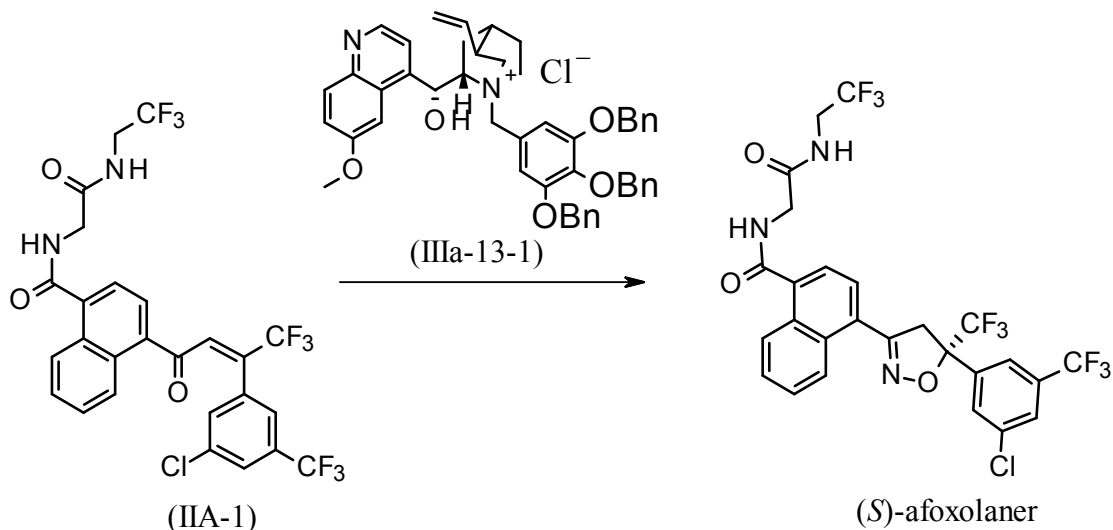
25) Después de un reposo de 12 horas a 8° C, el sólido se separó por filtración y se lavó la torta con tolueno frío (90 ml, 2 volúmenes).

26) 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%).

27) Los ¹H 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 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 $\leq 1,0\%$ 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 $55\text{-}60^{\circ}\text{C}$.

14) se agregó ciclohexano (300 ml, 1,5 volúmenes) a $55\text{-}60^{\circ}\text{C}$.

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 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ 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 $(\text{NH}_2\text{OH})\text{H}_2\text{SO}_4$ 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 $\leq 0,5\%$ 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_2PO_4 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.

Cristalización del solvato con tolueno

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 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.

Recristalización desde ciclohexano/etanol

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 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 µL, 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 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/min, 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/min, 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 $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$ y $\text{CuK}\alpha_2$, $\lambda = 1,54439\text{\AA}$; 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	Valor d	Intensidad	Intensidad %
2-Theta °	Ångstrom	Cuentas	%
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 triclinica 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.

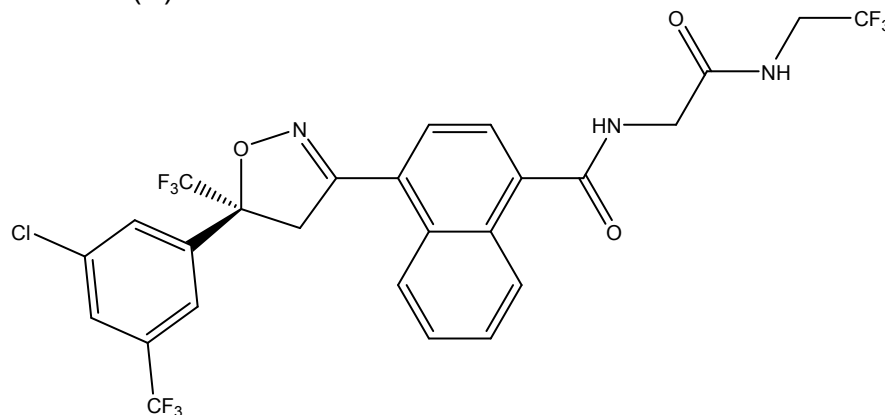
Tabla 7

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°
β	84,2126°
γ	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-K α .

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 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 Å ³
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/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 Å ³
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/cm ³)	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

$\pm 0,2$ 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 polimórficas 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.

H-NMR08-PH-MAL-ML609-AA-0-107(02302-046P1)1T,H2015100709
DMSO

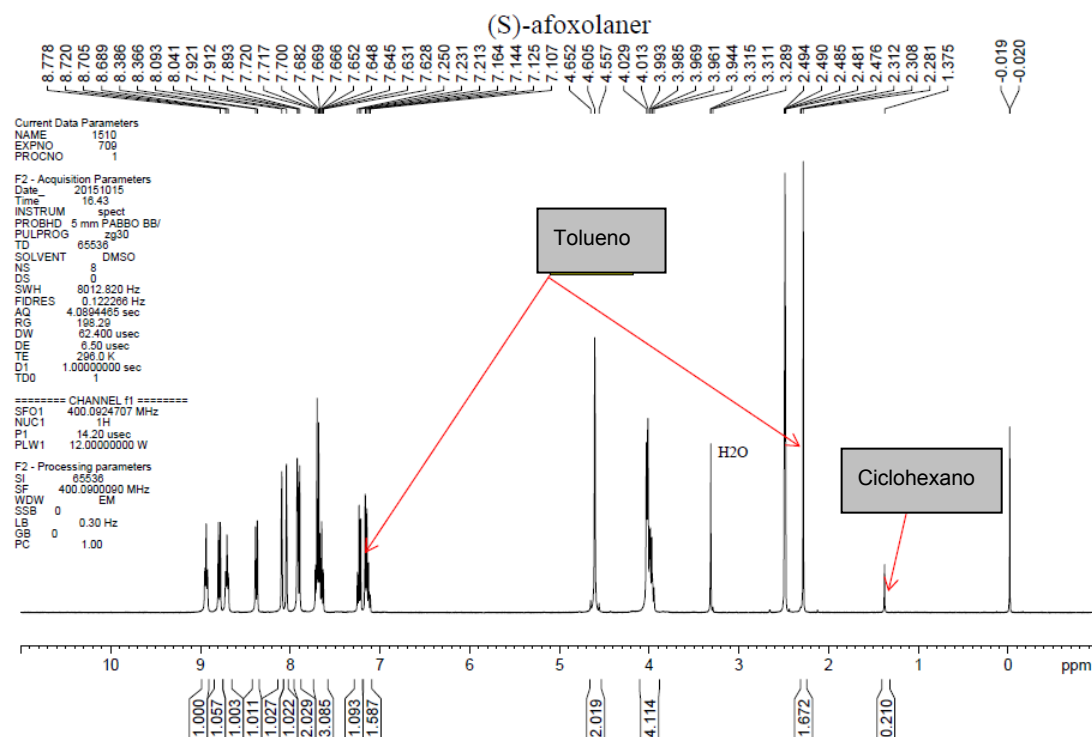


Figura 3: ^1H RMN de (S)-afoxolaner en DMSO- d_6 preparado en el Ejemplo 7

H-NMR11-PH-MAL-ML925-0-115(A02302-081P2)1T,H2017031025
DMSO

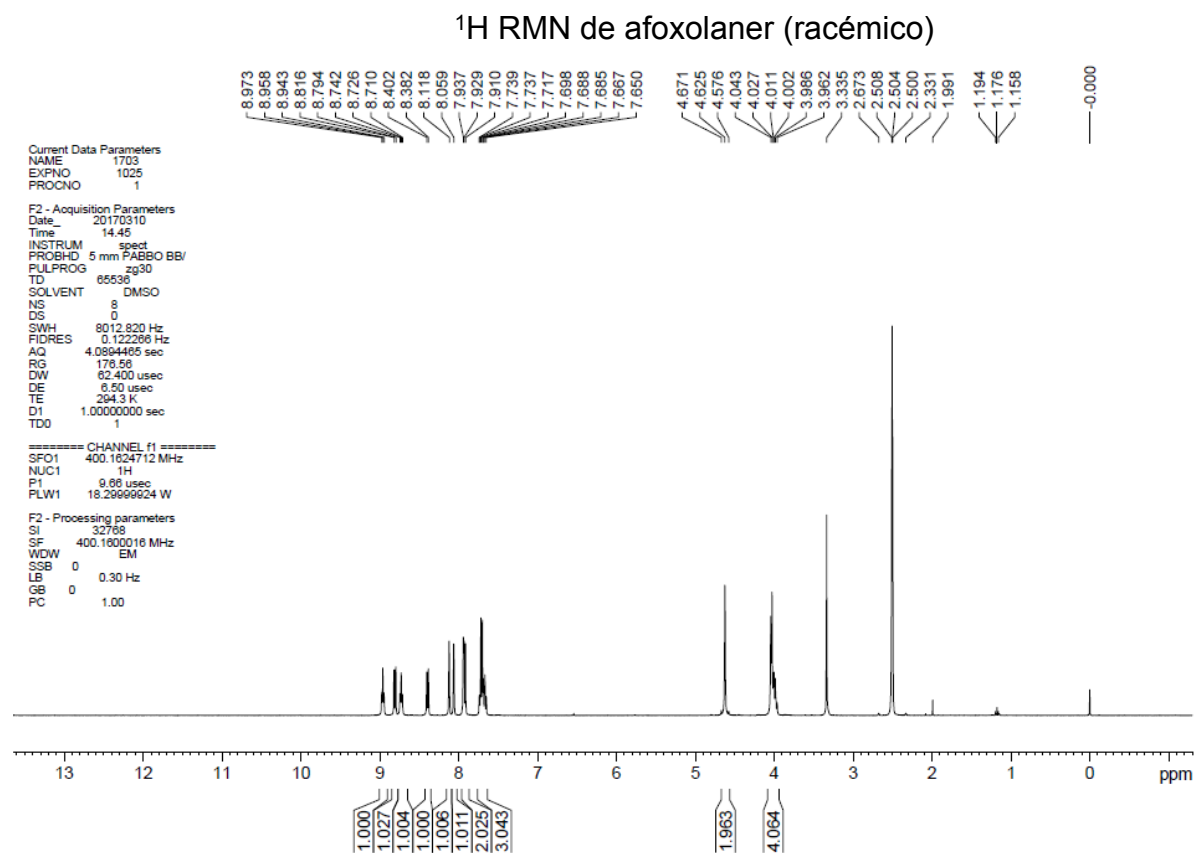


Figura 4: ¹H RMN de afoxolaner (racémico) en DMSO-d₆.

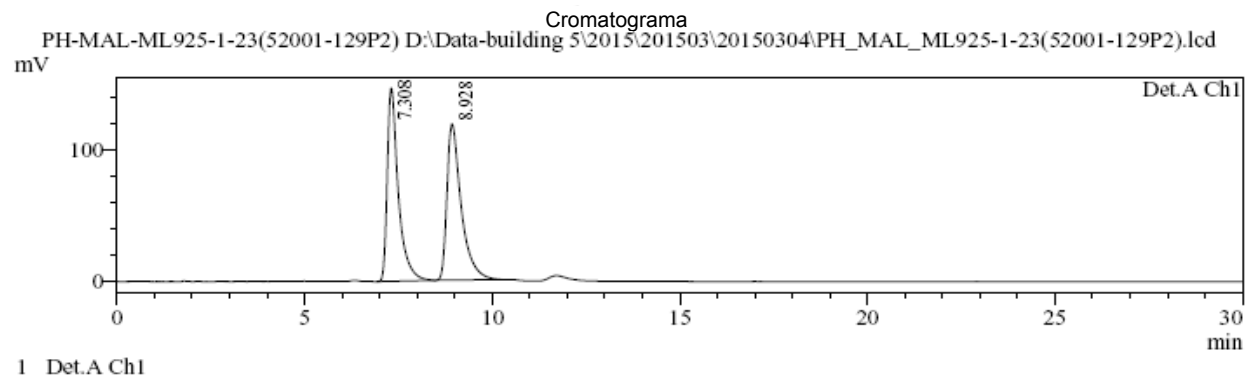


Tabla de picos - Detector A Ch1 240nm

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

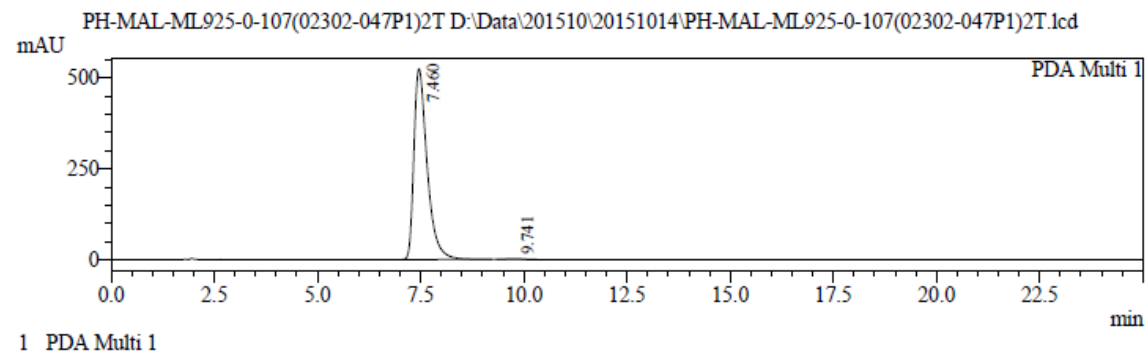


Tabla de picos - PDA Ch1 240nm 4nm

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.

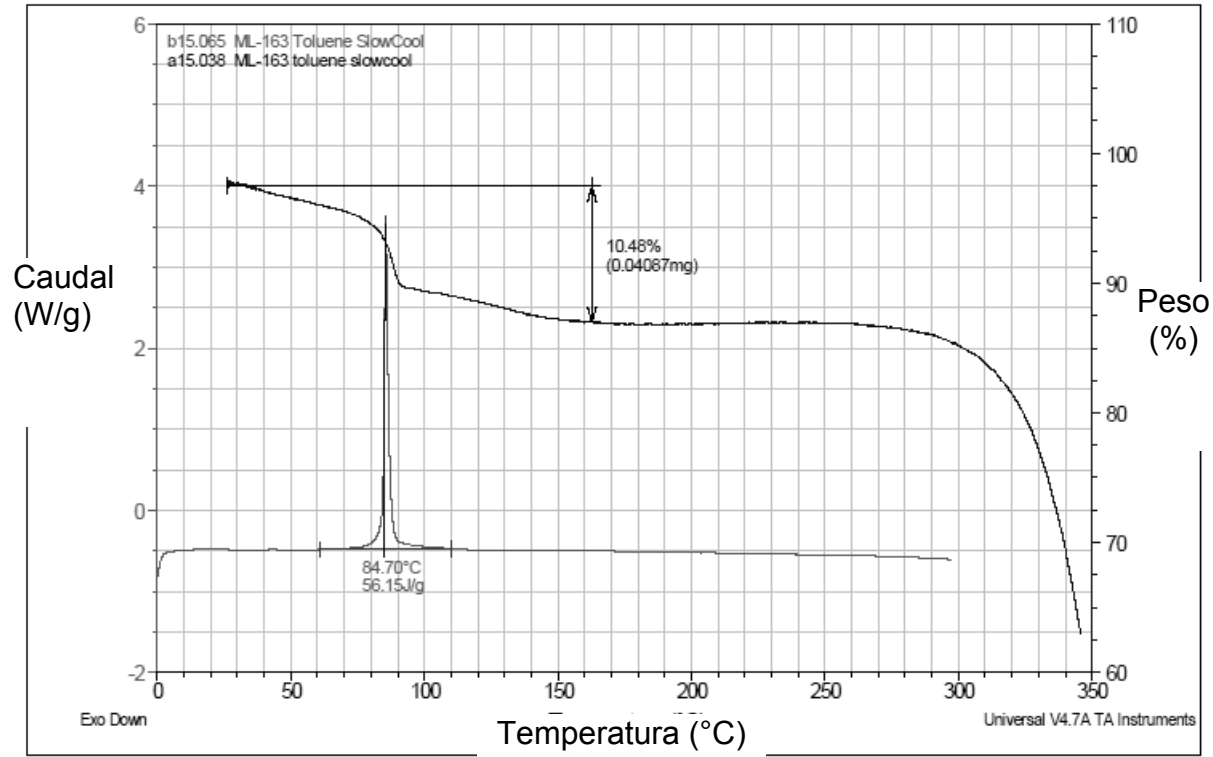


Figura 7: TGA y DSC del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno del Ejemplo 12

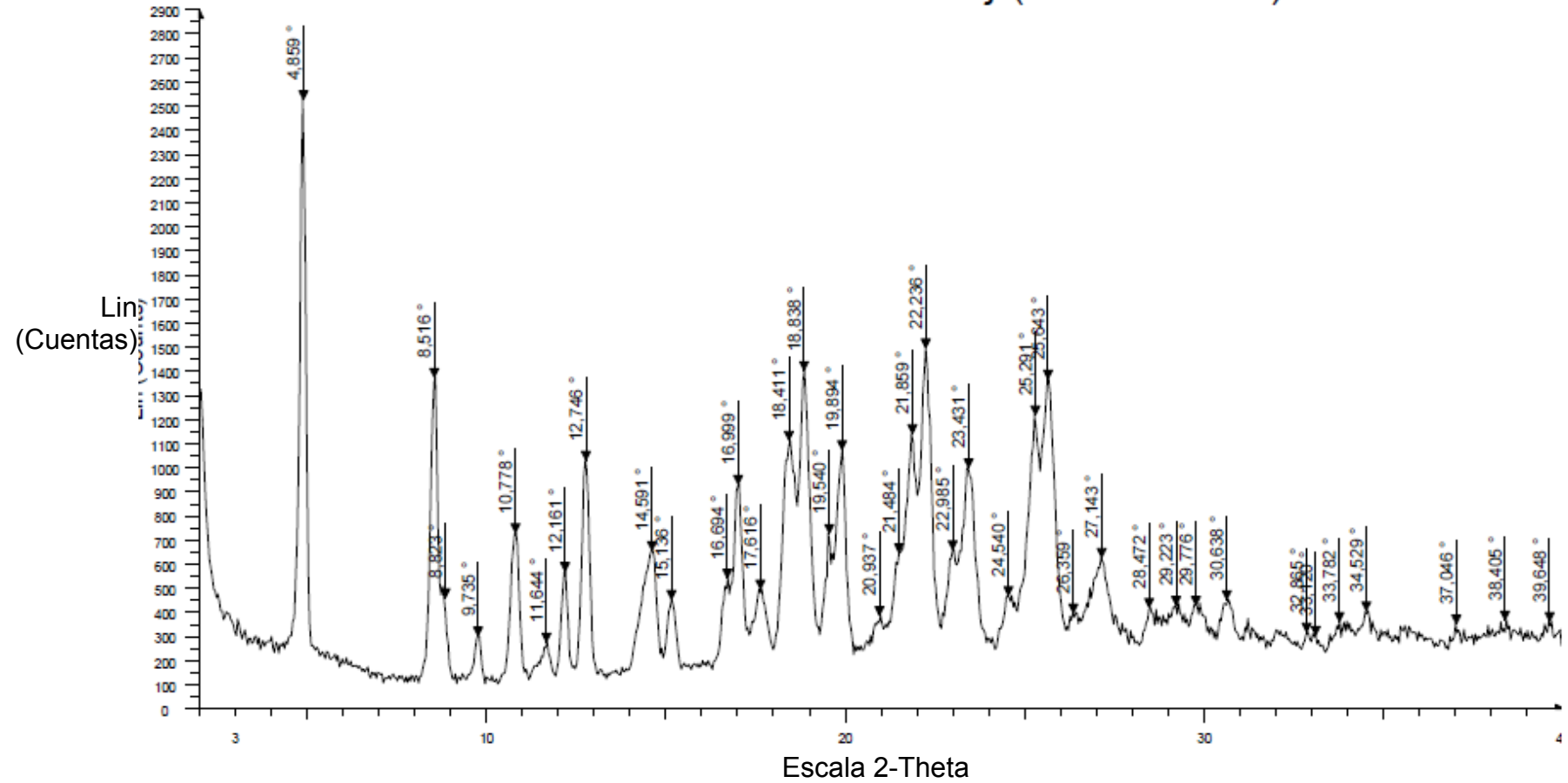


Figura 8: difracción de rayos X en polvo del solvato de (S)-afoxolaner con tolueno del Ejemplo 12

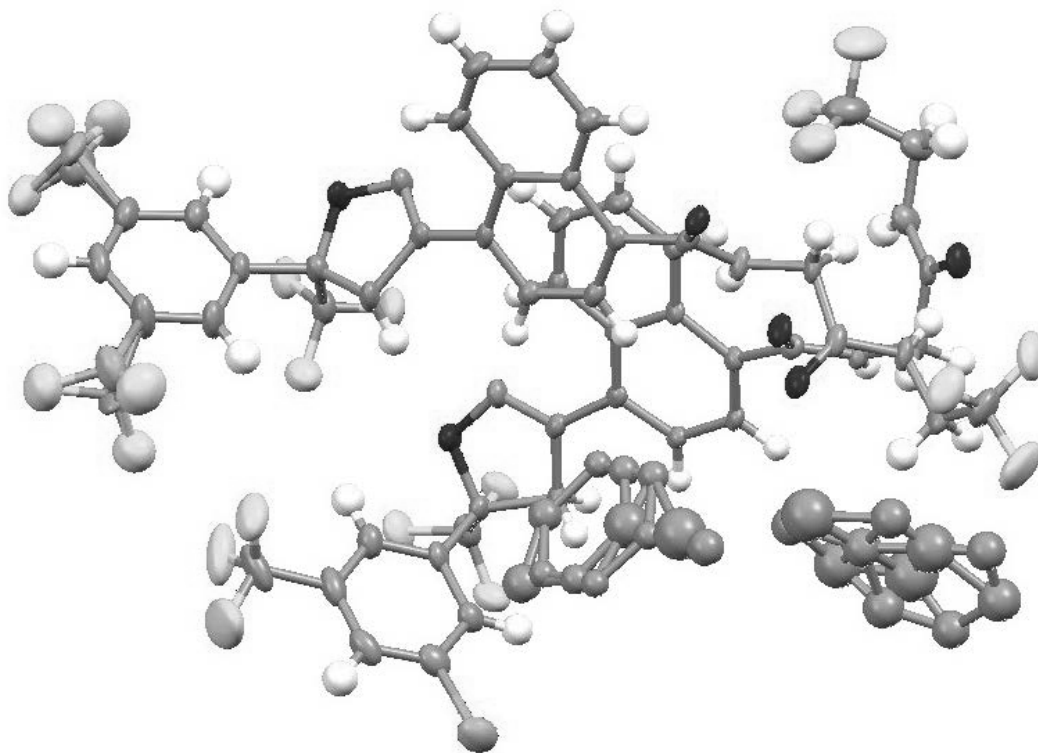


Figura 9: Estructura del (S)-afoxolaner (monocristal)

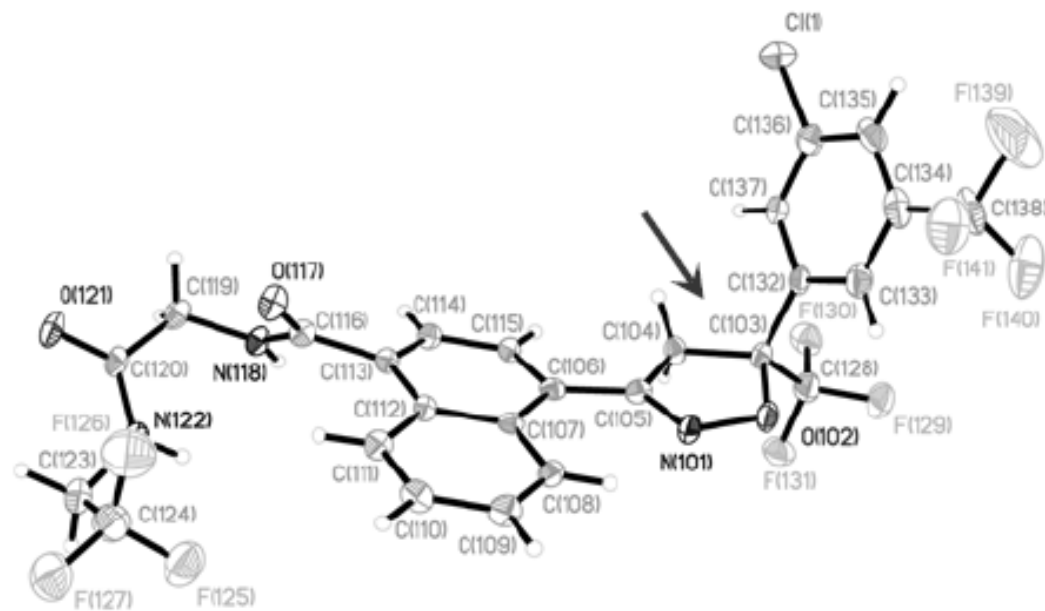


Figura 10: Estructura molecular del (S)-afoxolaner con software Cerius 2