(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 571 444**

(51) Int. Cl.:

C07D 407/10 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A01N 43/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2013 E 13703286 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2814825**

(54) Título: **Derivados de dihidrofurano-azetadina como agentes antiparasitarios**

(30) Prioridad:

03.02.2012 US 201261594569 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2016

(73) Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)
100 Campus Drive
Florham Park, NJ 07932, US

(72) Inventor/es:

CHUBB, NATHAN ANTHONY LOGAN y VAILLANCOURT, VALERIE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 571 444 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de dihidrofurano-azetadina como agentes antiparasitarios

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de dihidrofurano-aril-azetidina que tienen actividad parasiticida. Los compuestos de interés son derivados de dihidrofurano sustituidos con fenil-azetidinas, naftil-azetidinas o heteroaril-azetidinas. La invención también se refiere a composiciones y procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes

Existe la necesidad de agentes antiparasitarios mejorados para su uso con mamíferos y en particular existe la necesidad de insecticidas y acaricidas mejorados. Además existe la necesidad de productos de uso tópico y de uso oral mejorados con administración conveniente y que contengan uno o más de dichos agentes antiparasitarios que puedan usarse para tratar eficazmente ectoparásitos, tales como insectos (por ejemplo pulgas, piojos y moscas) y acáridos (por ejemplo, ácaros y garrapatas). Dichos productos serían particularmente útiles para el tratamiento de animales de compañía, tales como gatos, perros, llamas y caballos y ganado, tal como ganado vacuno, bisontes, ganado porcino, ovejas y cabras.

Los compuestos disponibles actualmente para tratamiento insecticida y acaricida de animales de compañía y ganado no siempre demuestran una actividad buena, una velocidad de acción buena o una duración de la acción larga. La mayor parte de los tratamientos contienen productos químicos peligrosos que pueden tener consecuencias graves, incluida mortalidad por ingestión accidental. Se aconseja, en general, a las personas que aplican estos agentes que limiten su exposición a los mismos. Se han usado collares y placas de identificación de mascotas para solucionar algunos problemas, pero estos pueden ser masticados, ingeridos y subsiguientemente, afectar toxicológicamente al mamífero. Así, los tratamientos actuales logran diversos grados de éxito que dependen parcialmente de la toxicidad, el procedimiento de administración y la eficacia. Actualmente, algunos agentes se están volviendo realmente ineficaces debido a la resistencia parasitaria.

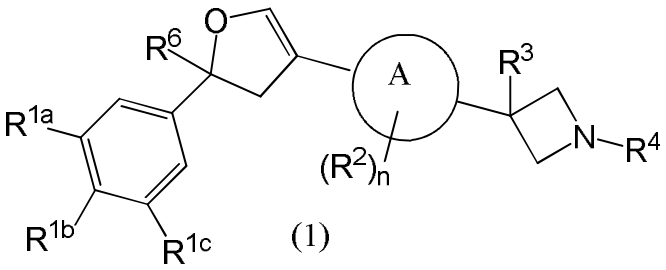
Se han divulgado en la técnica derivados de isoxazolina que tienen actividad insecticida y acaricida. Por ejemplo, los documentos WO2007/105814, WO2008/122375 y WO2009/035004 enumeran determinadas amidas enlazadas a alquilenos. Además, el documento WO2007/075459 divulga fenil-isoxazolinas sustituidas con heterociclos de 5 a 6 miembros. El documento WO2011/101229 divulga determinados derivados de dihidrofurano como agentes antiparasitarios. Sin embargo, las referencias no dan ejemplos de una fenil-azetidina sustituida con dihidrofurano, ni la técnica anterior indica que dichos compuestos serían útiles contra una serie de especies parasitarias, independientemente de los estadios morfológicos del ciclo vital, en animales.

A pesar de la disponibilidad de agentes antiparasitarios eficaces de amplio espectro, existe aún la necesidad de un producto seguro, conveniente, eficaz y respetuoso con el medio ambiente que supere la amenaza, siempre presente, del desarrollo de resistencia.

La presente invención supera una o más de las diversas desventajas de compuestos existentes o mejora sus propiedades. En particular, la presente invención desarrolla nuevas fenil-azetidinas sustituidas con isoxazolina que muestran dichas propiedades.

Sumario

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos, sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos, que actúan como parasiticidas, en particular, ectoparasiticidas, por lo que pueden usarse para tratar la infección y la infestación por acáridos e insectos en animales. Además, la invención contempla el control y la prevención de endoparasitosis en animales. La presente invención también contempla el control y el tratamiento de enfermedades transmitidas por garrapatas, por ejemplo, enfermedad de Lyme, anaplasmosis canina y bovina, erliquiosis canina, rickettsiosis canina, babesiosis canina y bovina, aborto bovino epizoótico y theileriosis. Por lo tanto, según la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (1)



(1) ,

en la que

A es fenilo, naftilo o heteroarilo donde dicho heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -C(O)NH_2, -SF_5 o –S(O)$_p$R;

R^2 es halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, nitro, hidroxilo, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -S(O)$_p$R o -OR;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)NH_2, nitro, -SC(O)R, -C(O)NR^aR^b, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N_3, -NHR^4, -OR o -S(O)$_p$R;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)R^5, -C(S)R^5, -C(O)NR^aR^5, -C(O)C(O)NR^aR^5, -S(O)$_p$$R^c$, -S(O)$_2$$NR^aR^5$, -C($NR^7$)$R^5$, -C($NR^7$)$NR^aR^5$, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6 heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)$_p$$R^c$, o alcoxi C_1-C_6;

R es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6; en el que el alquilo y el alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo, o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, halo o -S(O)$_p$R;

R^c es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo, o alquil C_0-C_3-heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_p$R, -SH, -S(O)$_p$$NR^aR^b$, -$NR^aR^b$, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)$R^b$, -SCN o –C(O)$NR^aR^b$;

cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, ciano, halo, hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6, oxo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_p$$R^c$, -SH, -S(O)$_p$$NR^aR^b$, -$NR^aR^b$, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)$R^c$, -SCN, o –C(O)$NR^aR^b$; y

en la que R^4 y R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo, o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar, además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, ciano, halo, oxo, =S, =NR^7, hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, -S(O)$_p$R y haloalcoxi C_1-C_6;

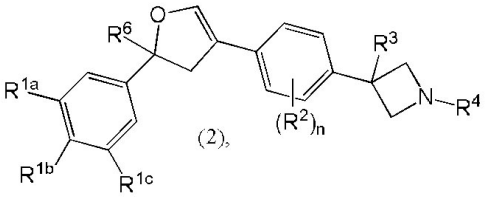
n es el número entero 0, 1 o 2 y cuando n sea 2, cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente del otro y

p es el número entero 0, 1 o 2;

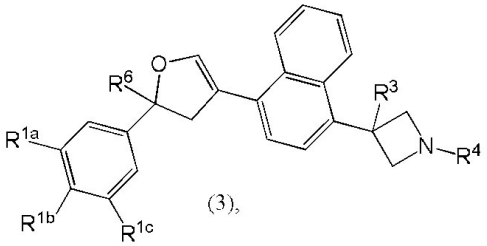
estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

En otro aspecto de la invención, A es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina y benzo[1,2,5]tiadiazol. En otro aspecto de la invención, A es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo y benzo[1,2,5]tiadiazol. En otro aspecto de la invención, A es fenilo, naftilo, piridinilo, pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo y benzo[1,2,5]tiadiazol. En otro aspecto de la invención, A es fenilo, naftilo, piridinilo, pirazolilo y benzo[1,2,5]tiadiazol. En otro aspecto de la invención, A es fenilo, piridinilo, naftilo o benzo[1,2,5]tiadiazol. En otro aspecto de la invención, A es fenilo o piridinilo. En otro aspecto de la invención A es fenilo. En otro aspecto de la invención A es fenilo. En otro aspecto de la invención, A es piridinilo. En otro aspecto de la invención, A es naftilo. En otro aspecto de la invención, A es benzo[1,2,5]tiadiazol.

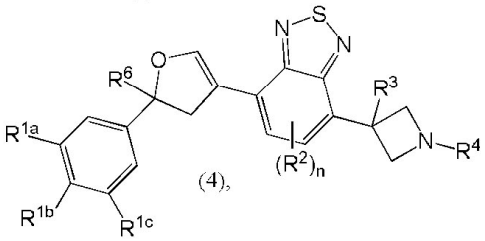
En otro aspecto de la invención, son compuestos de Fórmula (2), (3), (4), (5) y (6)



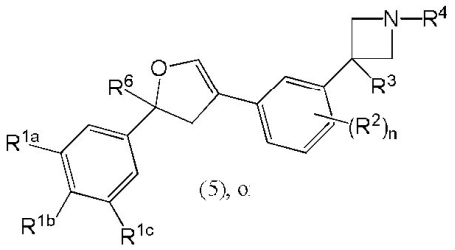
(2),



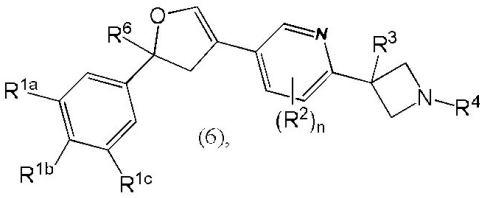
(3),



(4),

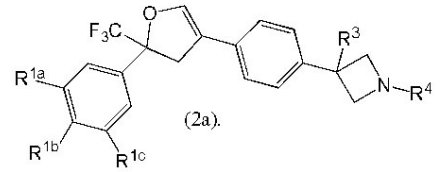


(5), o

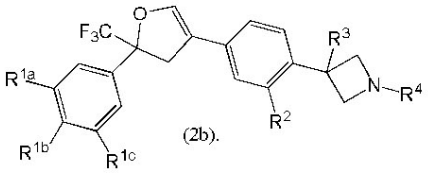


(6),

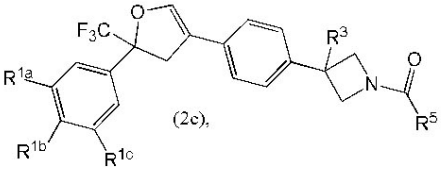
En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2a), (2b), (2c), (2d), (2e), (2f), (3a), (4a), (4b), (5a), (6a) y (6b).



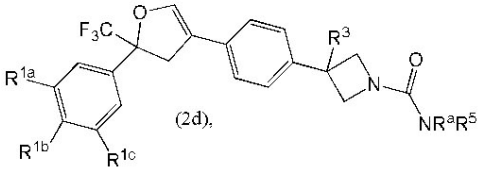
(2a).



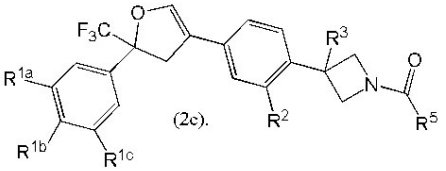
(2b).



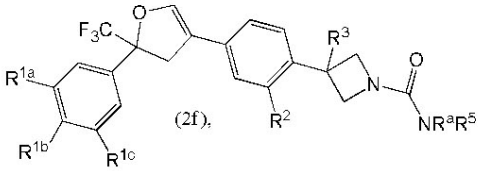
(2c),



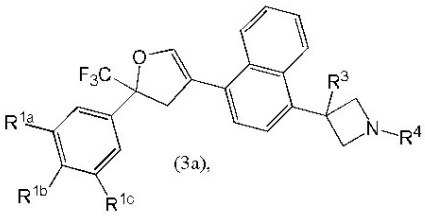
(2d),



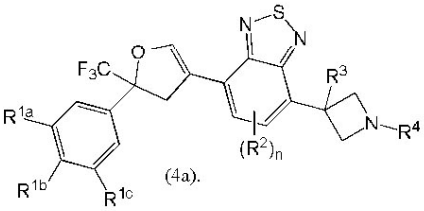
(2e).



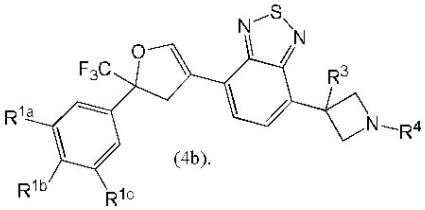
(2f),



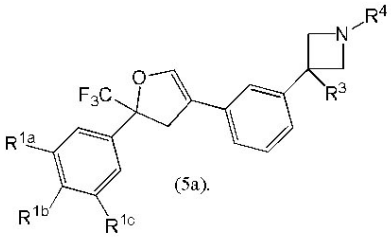
(3a),



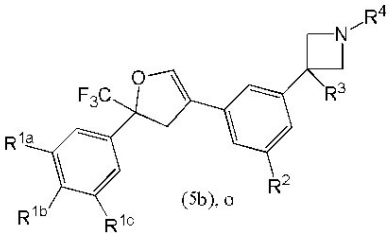
(4a).



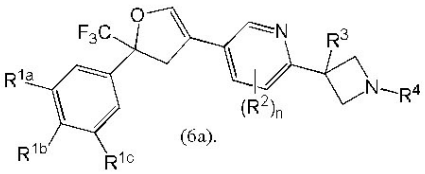
(4b).



(5a).

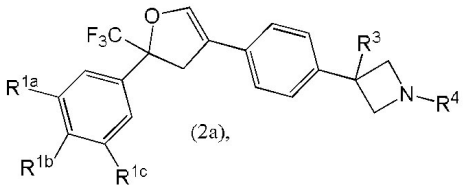


(5b), o

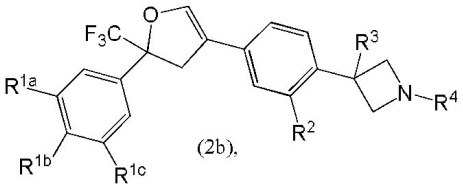


(6a).

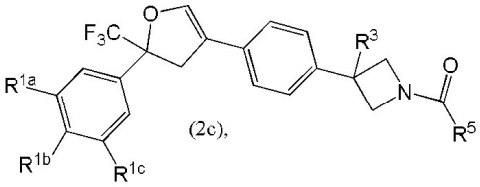
En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2a), (2b), (2c), (2d), (6a) y (6b).



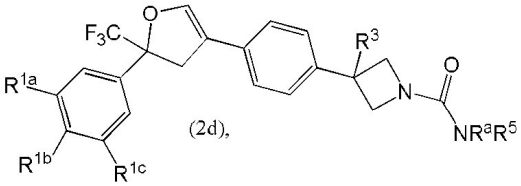
(2a),



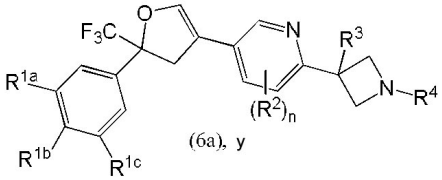
(2b),



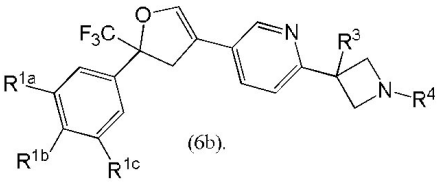
(2c),



(2d),

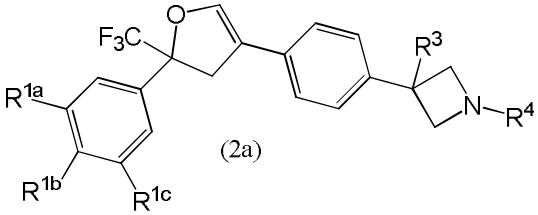


(6a), y



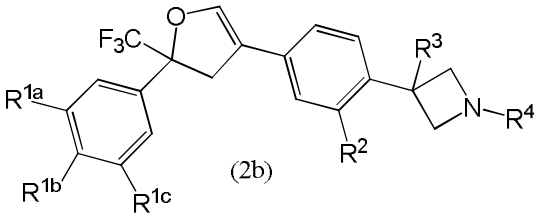
(6b).

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (2a).



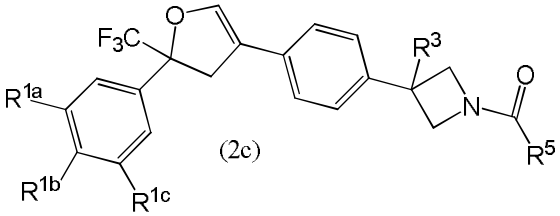
(2a)

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (2b).



(2b)

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (2c).



(2c)

En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2c) seleccionados de 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenIl)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

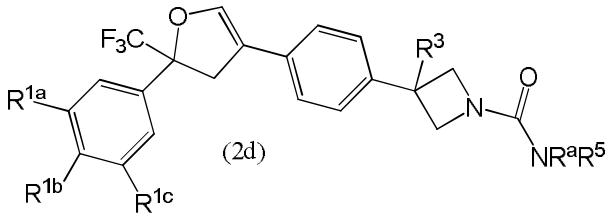
1-(3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona;

1-(3-fluoro)-3{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona y

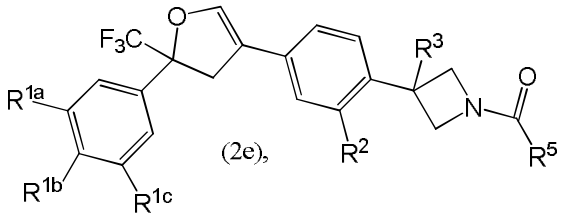
1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2d).



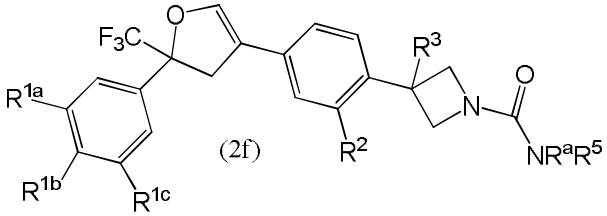
(2d)

En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (2e).



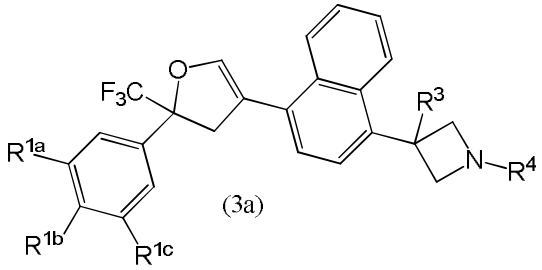
(2e),

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (2f).



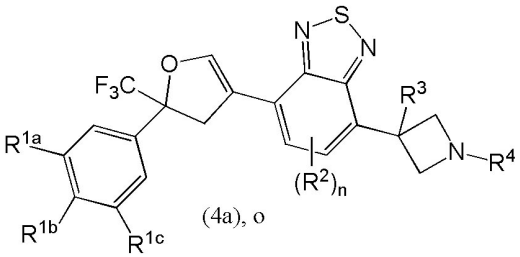
(2f)

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (3a).

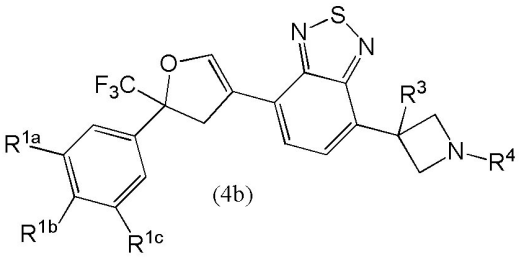


(3a)

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (4a) y (4b).

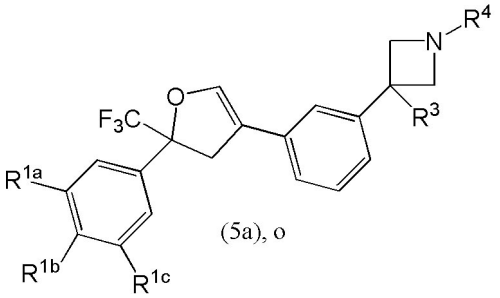


(4a), o

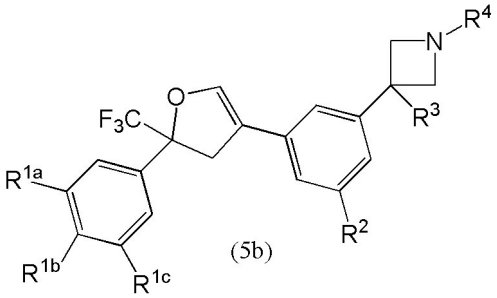


(4b)

En otro aspecto de la invención son compuestos de Fórmula (5a) y (5b).

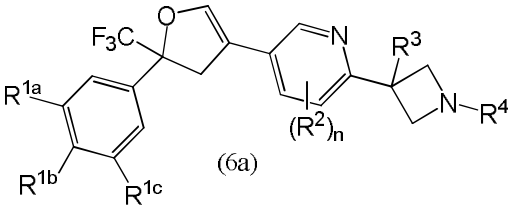


(5a), o



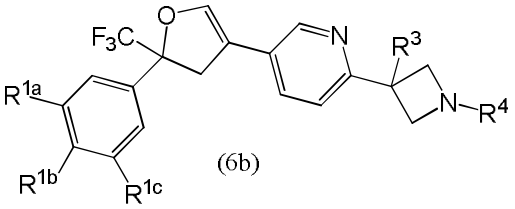
(5b)

En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (6a).



(6a)

En otro aspecto más de la invención son compuestos de Fórmula (6b).



(6b)

En otro aspecto de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$S(O)_pR$ y -SF_5. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_1-C_6 y alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano y haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano y haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo y -CF_3. En otro aspecto más de la invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro y -CF_3.

En otro aspecto más de la invención, el número entero n de $(R^2)_n$ es 2. Cuando el número entero n sea 2, entonces cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente del otro. En otro aspecto más de la invención, el número entero n de $(R^2)_n$ es 1. En otro aspecto más de la invención, el número entero n de $(R^2)_n$ es 0.

En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxilo, -$C(O)NR^aR^b$, alquenilo C_2-C_6 u -OR. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxilo, -$C(O)NR^aR^b$ u -OR. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de halo, ciano, alquilo C_1-C_6, -$C(O)NR^aR^b$,o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de halo, ciano, -$C(O)NR^aR^b$ o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de halo, ciano, -$C(O)NR^aR^b$ o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de ciano o -$C(O)NR^aR^b$, o hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de ciano. En otro aspecto más de la invención, R^2 se selecciona de -$C(O)NR^aR^b$.

En otro aspecto de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$C(O)NH_2$, -SC(O)R, -$C(O)NR^aR^b$, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N_3, -NHR^4, -OR o -$S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NR^aR^b$, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N_3, -NHR^4 o -$S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NR^aR^b$, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NHR^4, N_3, o -$S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NR^aR^b$, -NHR^4, N_3 o -$S(O)_pR$. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -$C(O)NH_2$ o N_3.

En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o N_3. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, o N_3. En otro aspecto más de

la invención, R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, o N_3. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, N_3, hidroxilo, o ciano. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, N_3, hidroxilo, o ciano. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidrógeno. En otro aspecto más de la invención, R^3 es fluoro. En otro aspecto más de la invención, R^3 es cloro. En otro aspecto más de la invención, R^3 es hidroxilo. En otro aspecto más de la invención, R^3 es ciano. En otro aspecto más de la invención, R^3 es N_3.

En otro aspecto de la invención, R^4 es alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)R^5, -C(S)R^5, -C(O)NR^aR^5, -C(O)C(O)NR^aR^5, -S(O)$_pR^c$, -S(O)$_2NR^aR^5$, -C(NR^7)R^5, -C(NR^7)NR^aR^5, alquil C_0-C_6-heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo; en el que cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido tal como se describe en el presente documento y en el que cada uno de los sustituyentes R^a, R^c, R^4 y R^5 puede estar opcional e independientemente sustituido tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^4 es -C(O)R^5, -C(O)NR^aR^5, -S(O)$_pR^c$, -C(S)R^5, -S(O)$_2NR^aR^5$, -C(NR^7)R^5 o -C(NR^7)NR^aR^5 y en el que cada uno de los sustituyentes R^a, R^c y R^5 puede estar opcional e independientemente sustituido tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^4 es -C(O)R^5 o -C(O)NR^aR^5 y cada uno de los sustituyentes R^a y R^5 puede estar opcional e independientemente sustituido tal como se describe en el presente documento

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo, alquil C_0-C_6-heterociclo, en el que dicho R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_pR^c$, -SH, -S(O)$_pNR^aR^b$, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)R^c, -SCN o –C(O)NR^aR^b, en el que dicho R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, -S(O)$_pR$ y haloalcoxi C_1-C_6. Los sustituyentes R^a y R^c también están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente según se define en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 o alquil C_0-C_6-heteroarilo, en el que dichos restos alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 o alquil C_0-C_6-heteroarilo están opcionalmente sustituidos según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, -CH_2-ciclopentilo, -$(CH_2)_2$-ciclopropilo, -$(CH_2)_2$-ciclobutilo, -$(CH_2)_2$-ciclopentilo, pirazolilo, -CH_2-pirazolilo, -$(CH_2)_2$-pirazolilo, piridinilo, -CH_2-piridinilo, -$(CH_2)_2$-piridinilo, en el que el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilcicloalquilo (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo y -$(CH_2)_2$-ciclobutilo) pueden estar opcional e independientemente sustituidos según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, -CH_2-ciclopentilo, -$(CH_2)_2$-ciclopropilo, -$(CH_2)_2$-ciclobutilo, -$(CH_2)_2$-ciclopentilo, pirazolilo, -CH_2-pirazolilo, -$(CH_2)_2$-pirazolilo, piridinilo, -CH_2-piridinilo, -$(CH_2)_2$-piridinilo, en el que el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilcicloalquilo (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo y -$(CH_2)_2$-ciclobutilo) pueden estar opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, metoxi, -CF_3, etoxi, -S(O)$_pR$, -SCH_3, -SCH_2CH_3, -NH_2, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$NH(CH_2)_2CH_3$, -NHciclopropilo, -NHciclobutilo, -$NHCH_2$ciclopropilo, -$NHCH_2$ciclobutilo, -$NR^aC(O)R^b$ o -C(O)NH_2.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, -CH_2-ciclopentilo, pirazolilo, -CH_2-pirazolilo, piridinilo, -CH_2-piridinilo, en el que el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilcicloalquilo (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo y -$(CH_2)_2$-ciclobutilo) pueden estar opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo -CF_3, metoxi, etoxi, -S(O)$_pR$, -SCH_3, -NH_2, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -NHciclopropilo, -NHciclobutilo, -NHC(O)H o -C(O)NH_2.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-ciclobutilo, -CH_2-ciclopentilo, pirazolilo, -CH_2-pirazolilo, piridinilo, -CH_2-piridinilo, en el que el alquilo (por ejemplo, metilo, etilo e isopropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo) o alquilcicloalquilo (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo) pueden estar opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo -CF_3, metoxi, etoxi, -SCH_3, S(O)$_pR$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -NHciclopropilo, -NHC(O)H, o -C(O)NH_2.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es oxetano, tiatano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, -CH_2-oxetano, -CH_2-tiatano, -CH_2-azetidina o -CH_2-tetrahidrofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es oxetano, tiatano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, -CH_2-oxetano, -CH_2-tiatano o -CH_2-azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es oxetano, tiatano, azetidina, -CH_2-oxetano, -CH_2-tiatano o -CH_2-azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es oxetano, tiatano o azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es -CH_2-oxetano, -CH_2-tiatano o -CH_2-azetidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea -C(O)R^5, entonces R^5 es pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol,

isotiazol, tiazol, triazol, piridina, piridazina, pirazina o pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-C(O)R^5$, entonces R^5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, en el que cada uno de alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, $-S(O)_pR^c$, alcoxi C_1-C_6, $-S(O)_pNR^aR^b$ o $-SC(O)R^c$; pirazol, piridina, oxazol, piridazina, triazol, azetidina, tiatano, en el que cada resto heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo, metilo y oxo; en el que p, R^a, R^b y R^c son según se definen en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-C(O)NR^aR^5$, entonces R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, $-CH_2$-ciclopentilo, $-(CH_2)_2$-ciclopropilo, $-(CH_2)_2$-ciclobutilo o $-(CH_2)_2$-ciclopentilo; en el que el alquilo (por ejemplo metilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclopentilo), o el alquilcicloalquilo (por ejemplo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclopentilo y $-(CH_2)_2$-ciclobutilo) están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un suistituyente halo; y R^5 es según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-C(O)NR^aR^5$, después R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, $-CH_2$-ciclopentilo; en el que el alquilo (por ejemplo, metilo y propilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo y ciclopentilo), o el alquilcicloalquilo (por ejemplo, $-CH_2$-ciclopropilo y $-CH_2$-ciclopentilo) están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un suistituyente halo; y R^5 es según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-C(O)NR^aR^5$, después R^a es hidrógeno o metilo y R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo y alquil C_0-C_6heterociclo, en el que el alquilo y resto alquilheterociclo está cada uno opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2 y R^c es según se define en el presente documento y dicho sustituyente R^c está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2, R^c es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2, R^c es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano o halo. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2 y R^c es alquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2 y R^c es metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otro aspecto más de la invención, cuando R^4 sea $-S(O)_pR^c$, el número entero p es 2 y R^c es metilo o etilo.

En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o $-C(O)NH_2$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano, metilo o haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^6 es ciano o haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^6 es haloalquilo C_1-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y $-CF_2Cl$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-CF_3$, $-CHF_2$ y $-CH_2F$. En otro aspecto más de la invención, R^6 es $-CF_3$.

En otro aspecto más de la invención, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otro aspecto más de la invención, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo, estando cada resto alquilo opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, estando cada resto alquilo opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo o etilo, estando cada resto alquilo opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-CH_2$-ciclopropilo o $-CH_2$-ciclobutilo, cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo está opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$-ciclopropilo, o $-CH_2$-ciclobutilo, estando cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. En otro aspecto más de la invención, R^a es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$-ciclopropilo o $-CH_2$-ciclobutilo, estando cada resto alquilo, cicloalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido según se define en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo o alquil C_0-C_3-heteroarilo. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o alquil C_0-C_3-heteroarilo. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6. En otro aspecto más de la invención, R^b es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, isobutilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En otro aspecto más de la invención está una composición que comprende a) un compuesto de Fórmula (1), estereoisómeros del mismo o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Las variables R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^6 y n son según se definen en el presente documento. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), estereoisómero del mismo o sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender también al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferentes incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos y se describen en el presente documento.

La composición puede comprender también al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferentes incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos y se describen en el presente documento. En un aspecto de la invención, el agente veterinario adicional se selecciona de amitraz, aminoacetonitrilos, antihelmínticos (por ejemplo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida, parbendazol, piperazinas, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel y similares), avermectinas (por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, hidropreno, kinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piriproxifen y espinosad. En otro aspecto de la invención, el agente adicional se selecciona de un aminoacetonitrilo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida, parbendazol, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, hidropreno, kinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, piriproxifen y espinosad. En otro aspecto más de la invención, el agente adicional se selecciona de un aminoacetonitrilo, parahercuamida, prazicuantel, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la invención, el agente adicional se selecciona de abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la invención, el agente adicional se selecciona de abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la invención, el agente adicional se selecciona de moxidectina, selamectina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la invención, el agente adicional se selecciona de moxidectina y milbemicina oxima.

En otro aspecto más de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula (1) para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto más de la invención está un compuesto de Fórmula (1) para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo o sal veterinariamente aceptable del mismo. En un aspecto, el animal es un mamífero, específicamente un animal de compañía (por ejemplo, perro, gato o caballo) o ganado (por ejemplo, oveja, cabra, ganado vacuno y cerdo). En otro aspecto, el animal es un ave, específicamente, aves de corral (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso). En otro aspecto, el animal es un pez. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o por vía tópica. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, también pueden administrarse al animal mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o por vía tópica.

En otro aspecto más de la invención está un compuesto de Fórmula (1) para su uso en un procedimiento para tratar una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, o sal veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente veterinario adicional. En un aspecto, el animal es un mamífero, específicamente un animal de compañía (por ejemplo, perro, gato o caballo) o ganado (por ejemplo, oveja, cabra, ganado vacuno y cerdo). En otro aspecto, el animal es un ave, específicamente, aves de corral (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso). En otro aspecto, el animal es un pez. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o por vía tópica. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, también pueden administrarse al animal mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o por vía tópica. De modo igualmente preferente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección.

Los compuestos de la presente invención solos, o en combinación con un(os) agente(s) veterinario(s) adicional(es) pueden administrarse como (a) una composición veterinaria única que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal veterinariamente aceptable del mismo y opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional tal como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable o (b) dos composiciones veterinarias separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal veterinariamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente veterinario adicional, tal como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo. Las composiciones veterinarias pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

Definiciones

Para fines de la presente invención, tal como se describe y se reivindica en el presente documento, los siguientes términos y frases se definen tal como sigue:

“Agente(s) veterinario(s) adicional(es)” tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a otros compuestos o productos veterinarios o farmacéuticos que proporcionen una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos agentes que sea útil para el tratamiento de una infección parasitaria en un animal, tal como se describe en el presente documento.

“Alcoxi”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un resto oxígeno que tenga un sustituyente alquilo adicional. La porción de alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi tiene la misma definición que anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y similares.

"Alquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a radicales alcano hidrocarburos monovalentes saturados de la fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado y puede estar no sustituido o sustituido. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático, lineal o ramificado, monovalente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no exclusivos de grupos alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-metilpentilo, hexilo y similares. El resto alquilo puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos tal como se describe en el presente documento. Además cuando se usan en denominaciones de compuestos tales como alquilfenilo, dicho resto alquilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Ejemplos no limitantes del nombre del compuesto alquilfenilo incluyen: C_1-alquilfenilo es $–CH_2$-fenilo, C_2-alquilfenilo es $-CH_2CH_2$fenilo, C_0-fenilo es fenilo y similares.

"Alquenilo" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono (por ejemplo -C=C- o $-C=CH_2$). Ejemplos no exclusivos de alquenilo incluyen: etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y similares.

"Alquinilo" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono (por ejemplo -C≡C- o -C≡CH). Ejemplos no exclusivos de alquinilo incluyen: etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-3-butinilo y similares.

"Animal(es)",tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que sea un mamífero, ave o pez. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado que sea un ser humano o no sea un ser humano, que sea miembro de la clase taxonómica Mamíferos. Ejemplos no exclusivos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Ejemplos no exclusivos de animal de compañía incluyen: perro, gato, llama y caballo. Los animales de compañía preferidos son perro, gato y caballo. Más preferido es el perro. Ejemplos no exclusivos de ganado incluyen: ganado porcino, camello, conejos, cabra, oveja, ciervo, alce, bovino (ganado vacuno) y bisonte. El ganado preferente es ganado vacuno y ganado porcino. Específicamente, ave se refiere a un animal vertebrado de la clase taxonómica Aves. Las aves son animales con plumas, con alas, bípedos, endotérmicos y ovíparos Ejemplos no exclusivos de aves incluyen, aves domésticas (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso), todas las cuales se denominan en el presente documento aves de corral. Específicamente, pez se refiere a la clase taxonómica Condrictios (peces cartilaginosos, por ejemplo tiburones y rayas) y Osteíctios (peces óseos) que viven en agua, tienen agallas o piel cubierta de moco para la respiración, aletas y pueden tener escamas. Ejemplos no exclusivos de peces incluyen tiburón, salmón, trucha, pescado blanco, peces gato, tilapia, lubina, atún, fletán, rodaballo, lenguado, platija, lubina rayada, anguila, limanda, mero y similares.

"Carbocíclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo de 5 a 7 miembros, parcialmente saturado o saturado que contiene solo átomos de carbono y puede ser monocíclico o parte de un anillo condensado o resto anular espiro. Ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento.

"Quiral", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible superponerla a su imagen especular (por ejemplo, enantiómeros "R" y "S"). El término también se representa como un asterisco (es decir, *) en los Ejemplos y preparaciones y se refiere a un centro quiral que incluye los enantiómeros tanto S como R.

"Compuestos de la presente invención", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a compuestos de Fórmula (1) y a enantiómeros de los mismos.

"Cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo carbocíclicos totalmente saturados o parcialmente saturados. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos parcialmente saturados incluyen: ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohepta-1,3-dieno y similares. Los cicloalquilos preferentes son anillos monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El resto cicloalquilo puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo carbocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente. Además cuando se usan en palabras compuestas tales como alquilcicloalquilo, dicho resto alquilo y cicloalquilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Ejemplos de alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 incluyen, metilciclopropano (alquil C_1-cicloalquilo C_3 o $-CH_2$-ciclopropano), etilciclopropano (alquil C_2-cicloalquilo C_3 o $-CH_2CH_2$-ciclopropano), metilciclobutano (alquil C_1-cicloalquilo C_4 o $-CH_2$-ciclobutano), etilciclobutano (alquil C_2-cicloalquilo C_4 o $-CH_2CH_2$-ciclobutano), metilciclohexano (alquil C_1-cicloalquilo C_6 o $-CH_2$ciclohexano) y similares. Alquil C_0-cicloalquilo C_3-C_6 es cicloalquilo C_3-C_6. Los restos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos tal como se describe en el presente documento.

"Halógeno" o "halo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Además, cuando se usa en denominaciones de compuestos tales como "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquenilo" o "haloalquinilo", dicho alquilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo puede estar parcialmente o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser el mismo o diferente y dicho resto alquilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo tiene el mismo significado que anteriormente y puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C-, $ClCH_2$-, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- y similares. El término "haloalcoxi", se define de forma análoga al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O-, CCl_3CH_2O-, $HCF_2CH_2CH_2O$- y CF_3CH_2O- y similares. El termino

"haloalquenilo" se define de forma análoga al término "haloalquilo", salvo porque la cadena alifática contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $CF_3C=C$-, $CCl_3C=C$-, $HCF_2C=C$- y $CF_3C=CC$- y similares. El termino "haloalquinilo" se define de forma análoga al término "haloalquilo", salvo porque la cadena alifática contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de "haloalquinilo" incluyen $CF_3C\equiv C$-, $CCl_3C\equiv C$-, $HCF_2C\equiv C$- y $CF_3C\equiv CC$- y similares.

"Heteroarilo" o "Het", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo aromático condensado de 8 a 10 miembros en el que dicho resto anular monocíclico o condensado contiene uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Ejemplos no exclusivos de heteroarilos monocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Ejemplos no exclusivos de heteroarilos condensados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, benzo[1,2,5]tiadiazol y similares. El grupo heteroarilo puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno del anillo monocíclico o condensado. Además cuando se usan en denominaciones de compuestos tales como alquilheteroarilo, dicho resto alquilo y heteroarilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, alquil C_0-heteroarilo es heteroarilo, alquil C_1-heteroarilo es $-CH_2$-heteroarilo, alquil C_2-heteroarilo es $-CH_2CH_2$-heteroarilo y similares. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos tal como se describe en el presente documento.

"Heterociclo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros parcialmente saturado o saturado que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. El anillo heterocíclico puede ser parte de un anillo condensado o un resto de anillo espiro. Ejemplos no exclusivos de heterociclo incluyen oxirano, tiarano, aziridina, oxetano, azetidina, tiatano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, 2H-azirina, 2,3-dihidro-azeto, 3,4-dihidro-2H-pirrol y similares. El grupo heterociclo puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno del anillo. Además cuando se usan en denominaciones de compuestos tales como alquilheterociclo, dicho resto alquilo y heterociclo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico a través de uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, alquil C_0-heterociclo es heterociclo, alquil C_1-heterociclo es $-CH_2$-heterociclo, alquil C_2-heterociclo es $-CH_2CH_2$-heterociclo y similares. Los heterociclos están opcionalmente sustituidos tal como se describe en el presente documento.

"Opcionalmente sustituido", se usa en el presente documento de forma intercambiable con la frase sustituido o no sustituido. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cada sustitución es independiente de la otra. Un grupo opcionalmente sustituido también puede no tener ningún sustituyente. Por lo tanto, la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" significa que el número de sustituyentes puede variar de cero hasta el número de posiciones disponibles para la sustitución.

"Parásito(s)", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos. Los endoparásitos son parásitos que viven dentro del cuerpo de su huésped e incluyen helmintos (por ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos. Los ectoparásitos son organismos del filo de los artrópodos (por ejemplo, arácnidos, insectos y crustáceos (por ejemplo copépodos-piojos de mar)) que se alimentan a través o sobre la piel de su huésped. Los arácnidos preferidos son del orden de los Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Los insectos preferentes son mosquitos ceratopogónidos, pulgas, mosquitos, moscas picadoras (mosca de los establos, mosca cornuda, mosca azul, tábano y similares), chinches de cama y piojos. Los compuestos preferentes de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de parásitos, es decir, tratamiento de una infección o infestación parasitaria.

"Grupo protector" o "Pg", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una amina del compuesto protegiendo, por lo tanto su funcionalidad permitiendo mientras la reacción de otros grupos funcionales del compuesto. Ejemplos no exclusivos de un grupo protector de amina incluyen: grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloro-acetilo, *o*-nitrofenilacetilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, 4-clorobutirilo, isobutirilo, *o*-nitrocinnamoílo, picolinoílo, acilisotiocianato, aminocaproílo, benzoílo y similares), grupos aciloxi (por ejemplo, 1-*terc*-butiloxicarbonilo (Boc), metoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1,1–dimetil-propiniloxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y similares), difenilmetano y bencilcarbamatos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cantidad de los compuestos de la presente invención que (i) tratan la infección o infestación parasitaria particular, (ii) atenúan, mejoran o eliminan uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular o (iii) evitan o retrasan la aparición de uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular descrita en el presente documento.

"Tratamiento", "tratar" y similares, tal como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a revertir, aliviar o inhibir la infección, infestación o afección parasitaria. Tal como se usan en el presente documento, estos términos también abarcan, dependiendo de la condición del animal, evitar la aparición de un trastorno o afección o de síntomas asociados con un trastorno o afección, incluyendo reducir la gravedad de un trastorno o afección o síntomas asociados con el mismo antes de la aflicción con dicha infección o infestación. De este modo, el tratamiento puede referirse a la administración de los compuestos de la presente invención a un animal que no está afligido en el momento de la administración por la infección o infestación. Tratar también abarca

evitar la recurrencia de una infección o infestación o de síntomas asociados con la misma, así como referencias a "control" (por ejemplo, matar, repeler, expulsar, incapacitar, impedir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar).

La expresión "veterinariamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, indica que la sustancia o composición puede ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, composición y/o el animal que está siendo tratado con la misma. La expresión "farmacéuticamente" aceptable tiene el mismo significado que el mencionado para "veterinariamente" aceptable.

Descripción detallada

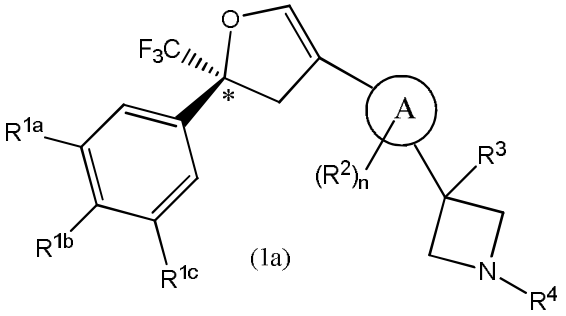
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos, así como composiciones veterinarias que son útiles como agentes antiparasitarios para animales, en particular, compuestos que actúan como ectoparasiticidas.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a los que se conocen bien en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI, Estados Unidos) o pueden prepararse usando procedimientos que conocen bien los expertos en la técnica (por ejemplo, pueden prepararse mediante procedimientos descritos en general por Louis F. Fieser y Mary Fieser en "Reagents for Organic Synthesis", 1: 19, Wiley, Nueva York (1967, 1999 ed.) o en Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos suplementos (también disponibles en la base de datos Beilstein en Internet)). Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante muestran rutas potenciales para sintetizar compuestos de la presente invención e intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos, más adelante. Un experto apreciará que se pueden usar otros materiales de partida, reactivos y rutas de síntesis adecuados para sintetizar los compuestos de la presente invención y una diversidad de derivados de los mismos. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional que conoce bien el experto.

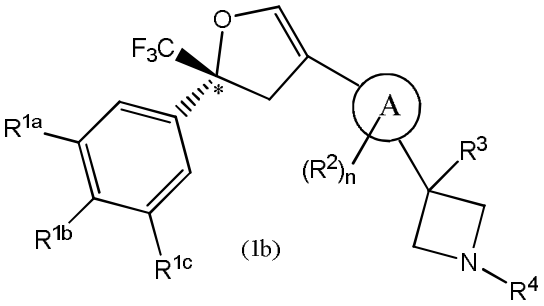
Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento pueden contener al menos un centro asimétrico o quiral; y por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisómeras. Las configuraciones R y S se basan en conocimientos de la química de inversión/retención quiral conocida. A menos de que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención, así como mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas y mezclas diastereoméricas, formen parte de la presente invención.

Las mezclas enantioméricas se pueden separar en sus enantiómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos que conocen bien los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Puede encontrarse una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver los estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley and Sons, Inc. (1981).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos beneficiosos cuando se enriquece con respecto al otro o a los otros estereoisómeros o cuando se separa del otro o de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe como separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como forma ópticamente activa. Por ejemplo, dos enantiómeros posibles de Fórmula 1 se representan como Fórmula 1a y Fórmula 1b, lo que implica al centro quiral de isoxazolina espirocíclica identificado con un asterisco (*). Las representaciones de moléculas dibujadas en el presente documento siguen convenciones estándar para representaciones estereoquímicas.



(1a)



(1b)

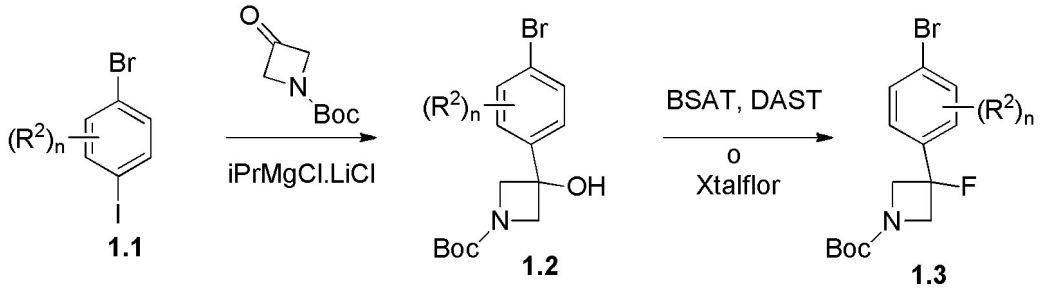
Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante muestran rutas potenciales para sintetizar intermedios clave y compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otros materiales de partida, reactivos y rutas de síntesis adecuados para sintetizar los intermedios y compuestos de la presente invención y una diversidad de derivados de los mismos. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional. Los esquemas 1-10 representan

procedimientos generales útiles para la preparación y aislamiento de compuestos de la presente invención. Se entenderá, no obstante, que no se pretende que la invención, tal como se describe en su totalidad en el presente documento y tal como se indica en las reivindicaciones, esté limitada por los detalles de los esquemas o modos de preparación siguientes.

En la preparación de compuestos de la presente invención, la protección de funcionalidad remota de intermedios de reacciones no deseadas puede realizarse con un grupo protector. La expresión "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos del compuesto. Por ejemplo, un grupo protector de amina es un sustituyente unido a una amina que bloquea o protege la funcionalidad amina del compuesto o intermedio. Grupos protectores de amina adecuados incluyen: 1-terc-butiloxicarbonilo (Boc), grupos acilo que incluyen: formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, *o*-nitrofenilacetilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, 4-clorobutirilo, isobutirilo, *o*-nitrocinnamoílo, picolinoílo, acilisotiocianato, aminocaproílo, benzoílo y similares; y grupos aciloxi que incluyen: metoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1,1–dimetil-propiniloxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y similares. De forma similar, pueden usarse difenilmetano y bencilcarbamatos como grupos protectores de amina. Un experto en la técnica determina fácilmente grupos protectores adecuados y sus usos respectivos. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En los Esquemas y Ejemplos siguientes, los catalizadores/reactantes y una diversidad de abreviaturas incluyen: N,N-dimetilformamida (DMF); dimetilacetamida (DMA); tetrahidrofurano (THF); ácido trifluoroacético (TFA); dimetiléter (DME); trifenilfosfina paladio ($Pd(PPh_3)_4$); hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU); cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl); t-butiloxicarbonilo (BOC); n-butil-litio (n-BuLi); trietilamina (Et_3N); diclorometano (CH_2Cl_2); trifluoruro de bis(2-metoxietilaminoazufre) (BSAT); trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST); dicloroetano (DCE); [1,3-bis(difenilfosfino)propano]paladio(II) (PD dppp); carbonildiimidazol (CDI); fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); dicloruro de bis(1,5-ciclooctadienodiiridio(1) ($[Ir(COD)]_2$); 4,4-di-terc-butil bipiridina (dtbpy); bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2); trimetilsilildiazometano ($TMSCHN_2$) e isopropilamina ($iPrNH_2$); trietilamina (TEA); diclorometano (DCM); metanol (MeOH); hexametildisilizano de potasio (KHMDS); dimetilsulfóxido (DMSO); N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y anhídrido del ácido propanofosfónico (T_3P).

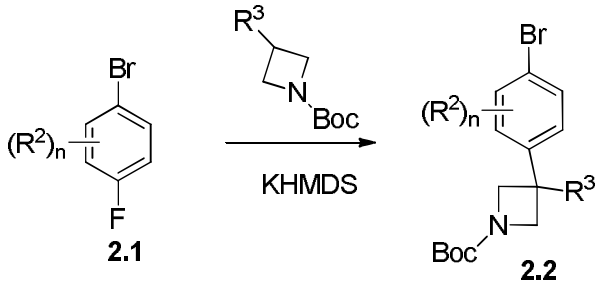
Esquema 1



R^2 y n son según se definen en el presente documento.

Los compuestos de la Fórmula **2.2** (más adelante) pueden prepararse usando procedimiento ilustrados en el Esquema 1. La metalación selectiva de Grignard del bromoyodobenceno **1.1** y la adición a una azetidinona protegida proporciona los derivados de fenilazetidina **1.2**. La funcionalidad hidroxilo puede ser manipulada adicionalmente, por ejemplo por tratamiento con un agente fluorante (BAST, DAST o Xtalflor), para proporcionar análogos adicionales de la fenilazetidinas **1.3**.

Esquema 2

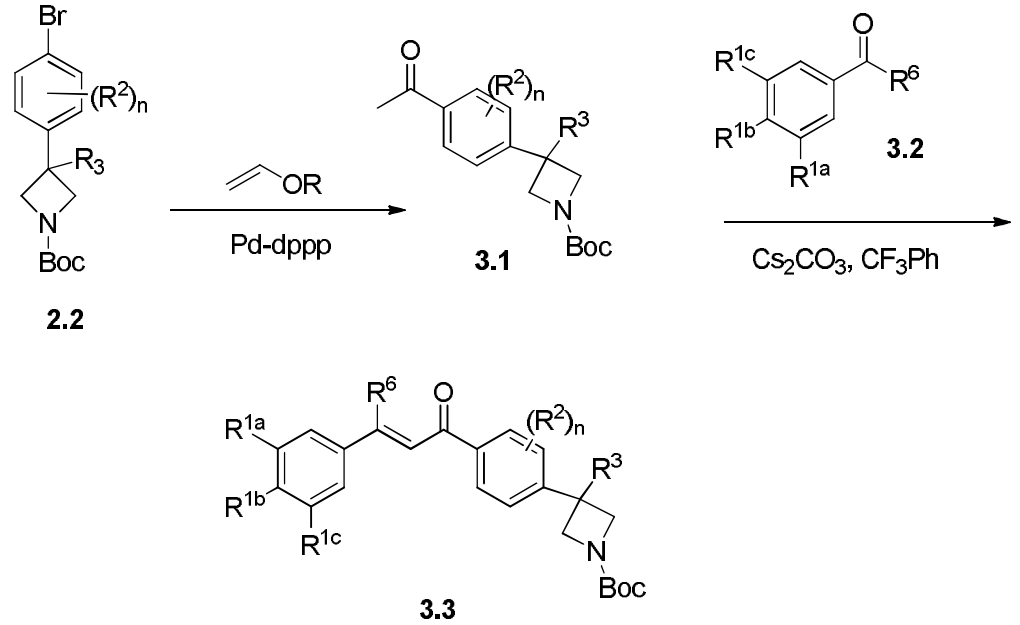


R^2, R^3 y n son según se definen en el presente documento.

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de Fórmula **2.2** usando procedimientos representados en el Esquema 2. Cuando R^3 es un grupo atrayente de electrones (CN, CO_2R, SO_2R, etc.), la desprotonación del anillo de azetidina puede realizarse mediante tratamiento con KHMDS. Estas especies metaladas pueden someterse después a reacción de desplazamiento S_NAr del flúor del bromofluorobenceno **2.1** para proporcionar análogos de azetidina

sustituidos de Fórmula **2.2**. Pueden adquirirse otras fenilazetidinas sustituidas de fuentes comerciales o prepararse usando procedimientos análogos a los encontrados en la bibliografía (véanse, por ejemplo: el documento WO2012017359 o Justus Liebigs Annalen der Chemie (1961), 647 83-91).

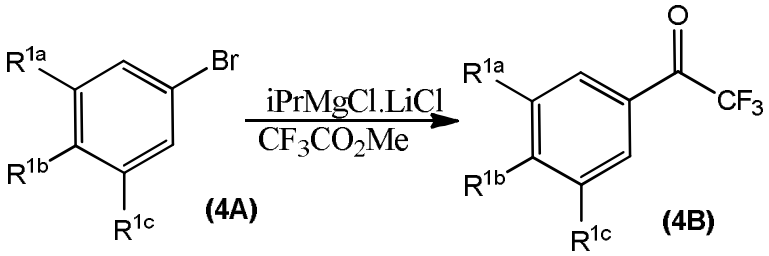
Esquema 3



R, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^6 y n son según se definen en el presente documento.

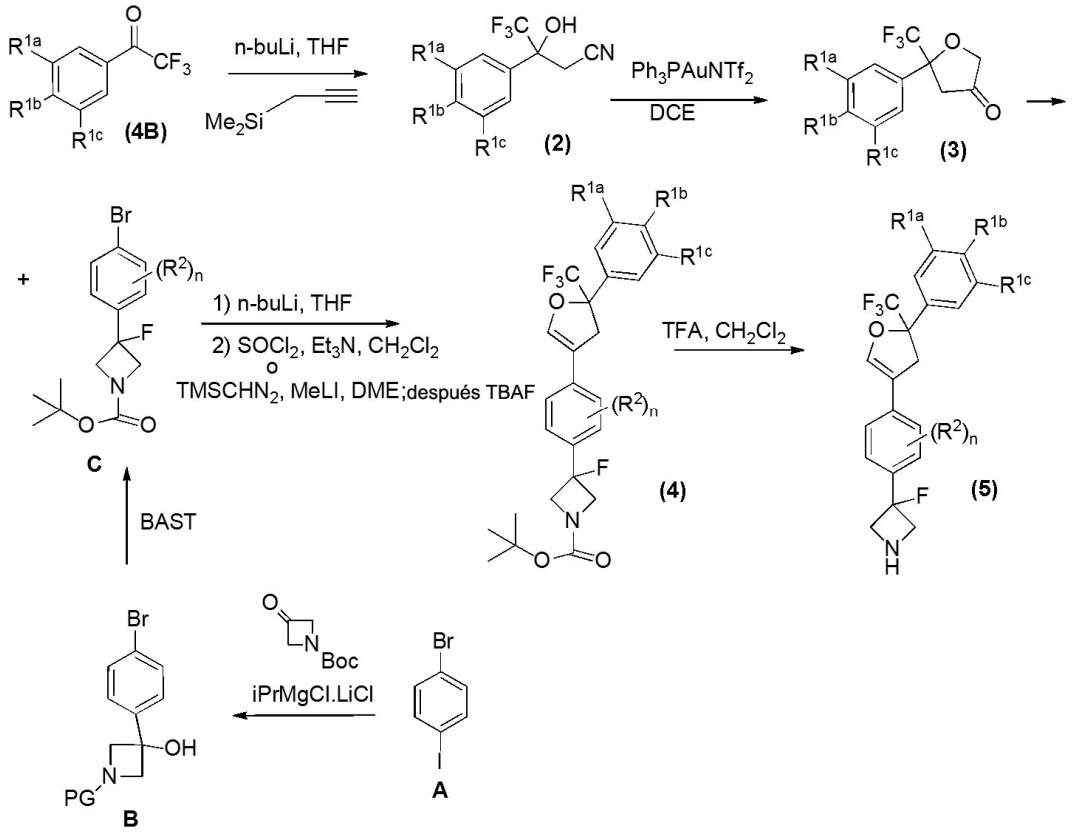
Los compuestos de Fórmula **3.3** puede prepararse usando procedimientos ilustrados en el Esquema 3. La condensación catalizada con paladio de la bromofenilazetidina **2.2** con un viniléter proporciona la acetofenona **3.1** que puede someterse a condensación con un derivado de fenilcetona sustituido **3.2** en presencia de una base tal como carbonato de cesio para dar la enona **3.3**. El derivado de fenilcetona puede prepararse haciendo reaccionar bromobenceno con un éster etílico en presencia de un reactivo de Grignard.

Esquema 4



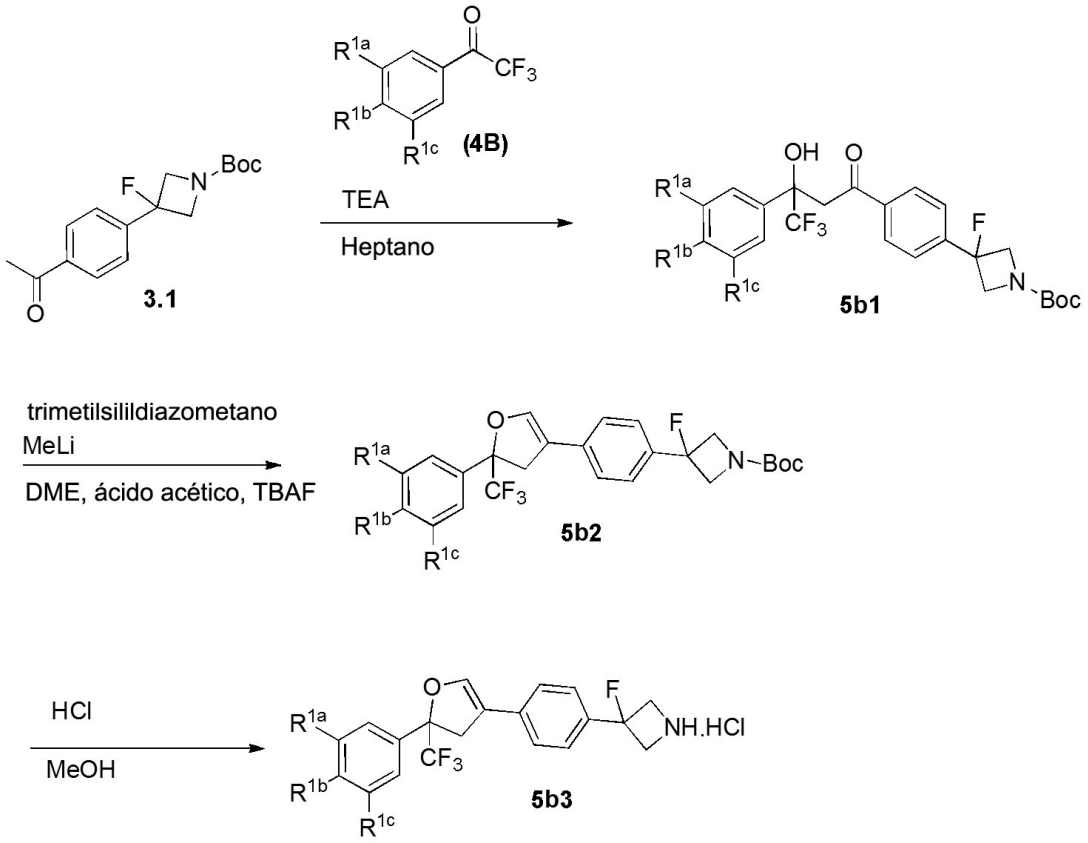
Los derivados de trifluofeniletanona **4B** requeridos pueden prepararse según el Esquema 4. La metalación del bromuro de arilo **4A** en condiciones de Grignard modificadas y la adición al 2,2,2-trifluoroacetato de etilo proporcionan las triflurofenil-etanonas sustituidas **4B**.

Esquema 5a



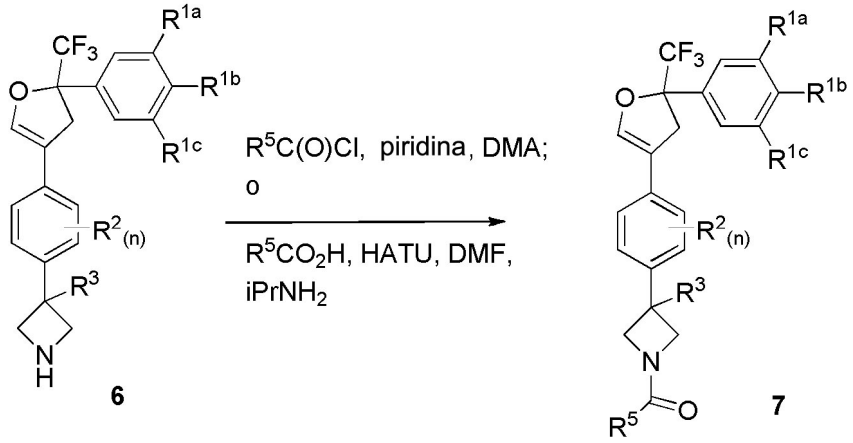
El Esquema 5a describe la preparación de compuestos de 2,3-dihidrofurano a partir de la bromofenil azetidina **C** y la dihidrofuranona **3**. La dihidrofuranona **3** se prepara mediante un procedimiento de dos etapas, que implica inicialmente la adición de trimetilsililpropina a la aril-olefina **4B** en presencia de una base fuerte y una ciclación hidrativa subsiguiente del alcohol resultante **2** en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* , 2010, *132* (10), páginas 3258-3259. La adición mediada por intercambio halógeno-metal de la bromofenilazetidina **C** a la dihidrofuranona **3** proporciona el 2,3-dihidrofurano **4**. La eliminación del grupo protector Boc puede lograrse mediante tratamiento con ácido trifluoroacético para proporcionar la azetidina **5**. La bromofenil azetidina **C** puede prepararse mediante metalación de bromoyodobenceno **A** en condiciones de Grignard modificadas, condensación con una azetidinona protegida para formar la hidroxiazetidinona **B** y fluoración de **B** con un agente de fluoración tal como BAST, DAST o Xtalfluor.

Esquema 5b



La condensación de la acetofenona **3.1** con una trifluoroacetofenona sustituida **(4B)** en presencia de una base tal como trietilamina proporciona la beta-hidroxicetona **5b1**. La condensación de **5b1** con trimetilsilildiazometano y la ciclación subsiguiente proporciona el dihidrofurano **5b2**. La eliminación del grupo protector Boc puede realizarse en condiciones ácidas tales como HCl en metanol o ácido trifluoroacético para proporcionar la azetidina **5b3**.

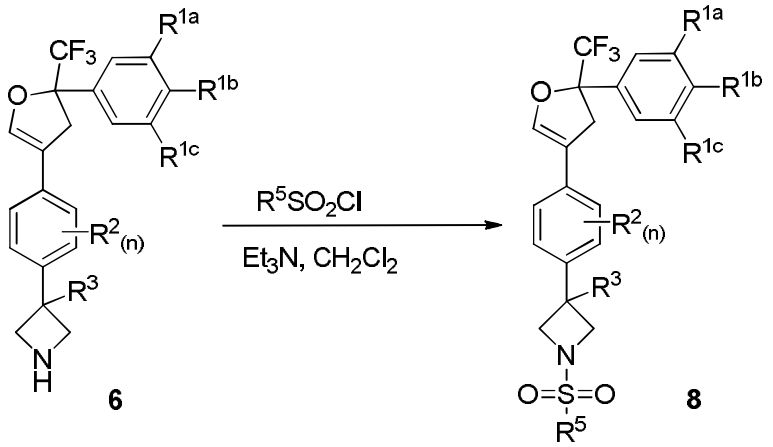
Esquema 6



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^5 y n son según se definen en el presente documento.

Pueden prepararse análogos de amida del anillo de azetidina tal como se muestra en el Esquema 6. La acilación del anillo de azetidina puede realizarse mediante reacción de la azetidina **6** con un cloruro de ácido en piridina/DMA o mediante una condensación con un ácido carboxílico usando un agente de condensación tal como HATU o HOBt para proporcionar el compuesto **7**.

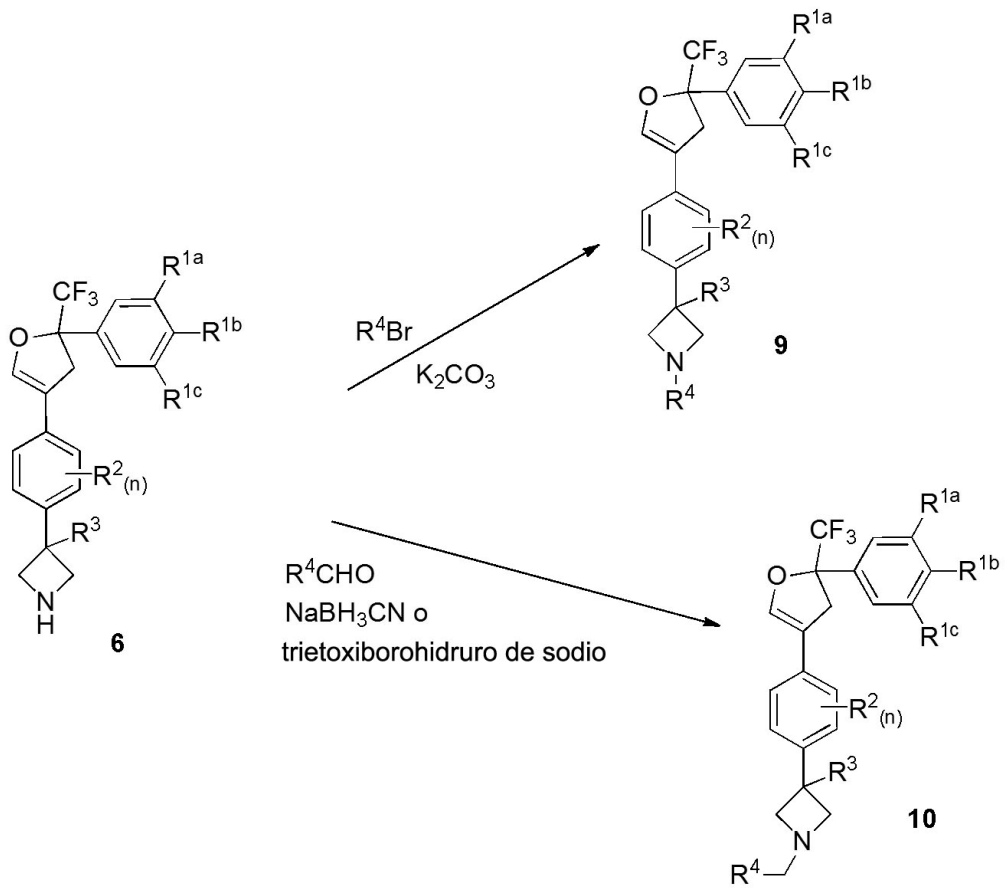
Esquema 7



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^5 y n son según se definen en el presente documento.

Pueden prepararse análogos de sulfonamida del anillo de azetidina tal como se muestra en el Esquema 7. La reacción de azetidina **6** con cloruros de sulfonilo en presencia de trietilamina puede proporciona las sulfonamidas **8** deseadas.

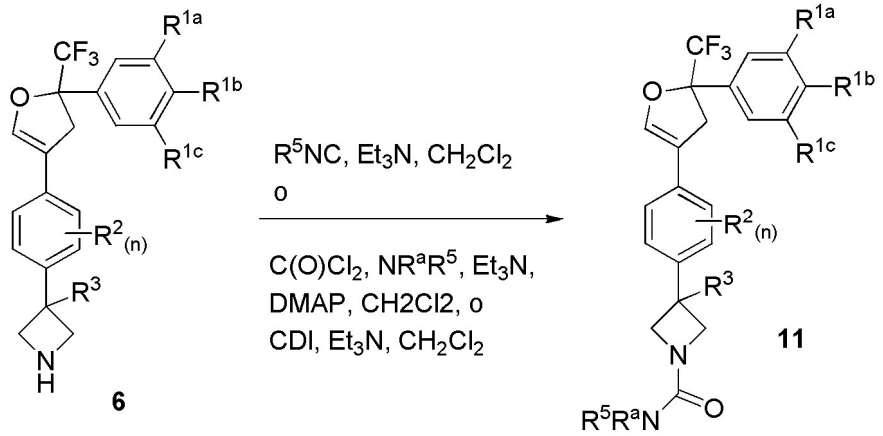
Esquema 8



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4 y n son según se definen en el presente documento.

Pueden prepararse compuestos en los que R^4 es alquilo o alquilo sustituido a partir de la azetidina **6** mediante química de alquilación estándar o mediante la aminación reductora con los aldehídos correspondientes tal como se muestra en el Esquema 8.

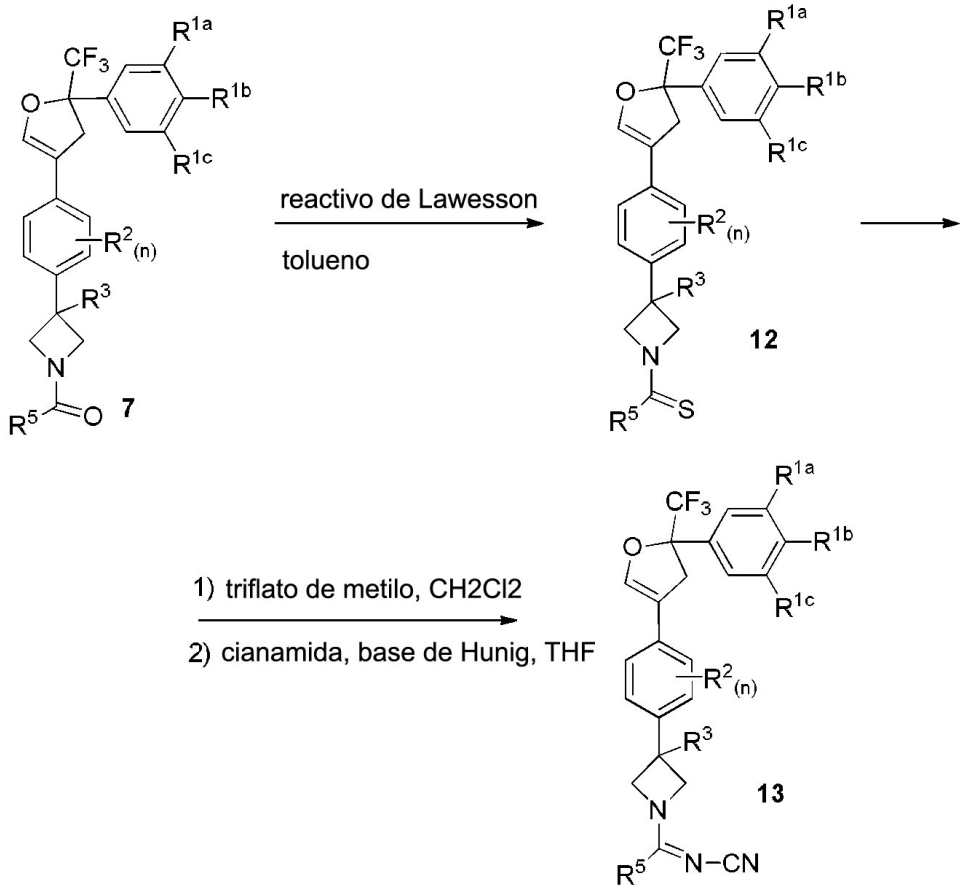
Esquema 9



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^a, R^5 y n son según se definen en el presente documento.

Pueden prepararse análogos de urea tal como se muestra en el Esquema 9. La reacción de la azetidina **6** con un isocianato o cloruro de carbamoílo preformado en presencia de una base de amina terciaria proporciona las ureas.

Esquema 10



La tioamida **12** puede prepararse mediante tratamiento de la amida **7** con reactivo de Lawesson en tolueno en reflujo. Puede añadirse triflato de metilo a tioamida **12** en un disolvente tal como CH_2Cl_2 para formar un intermedio de tioimidato en forma de una solución. Puede añadirse subsiguientemente cianamida y base de Hunig en THF directamente a la solución de tioimidato para proporcionar cianamida **13**.

Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado tal como se representa en los esquemas, puede ser necesario realizar unas etapas de síntesis rutinarias adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de compuestos de Fórmula (1).

La presente invención incluye todos los compuestos de Fórmula (1) marcados isotópicamente veterinariamente

aceptables en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P y de azufre, tales como ^{35}S.

El experto apreciará que los compuestos de la presente invención se podrían preparar mediante procedimientos distintos de los descritos en el presente documento según se incorporan en el presente documento por referencia, por adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento y/o por adaptación de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita en el presente documento, o usando libros de texto estándar tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

Los compuestos de Fórmula (1) son útiles como agentes ectoparasitarios y endoparasitarios; por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición veterinaria o farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), estereoisómero del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluidos las composiciones y procedimientos que se usan en el presente documento) pueden usarse también en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de Fórmula (1) con un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos e hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito por los que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como inocuos para su administración a un animal. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, agentes deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición veterinaria del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y de mezclado convencionales. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Veterinary Sciences', 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995); y en "Veterinary Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X). Por ejemplo, la sustancia farmacológica (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) a granel se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de otros excipientes. Los compuestos de la presente invención se formulan normalmente en formas de dosificación veterinarias o farmacéuticas para proporcionar una forma de dosificación fácilmente controlable para su administración. Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con la alimentación de los animales.

Los compuestos pueden administrarse solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto, la especie particular de animal huésped que se está tratando y el parásito implicado. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con una o más sales, excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables. El término "excipiente", "diluyente" o "vehículo" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto a los compuestos de Fórmula (1) o a cualquier agente antiparasitario adicional. La elección del excipiente, diluyente o vehículo dependerá en una gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente, vehículo o diluyente en solubilidad y su estabilidad, la naturaleza de la forma de dosificación y la especie animal.

Los procedimientos mediante los que se pueden administrar los compuestos de la presente invención incluyen la administración por vía oral, por vía tópica y mediante inyección (subcutánea, intraperitoneal e intramuscular). El procedimiento de administración preferida de compuestos de la Fórmula (1) es en una forma de dosificación sólida para uso oral o una forma de dosificación líquida para uso oral. Igualmente preferente es la administración tópica.

Los compuestos de Fórmula (1) pueden administrarse por vía oral mediante cápsula, bolo, comprimido, polvos, pastillas, gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, solución sólida, películas, pulverizaciones, formas líquidas o mezclándolos con alimento. La administración oral es el procedimiento preferente de administración y como tal, es deseable desarrollar compuestos activos de Fórmula (1) que sean particularmente adecuados para dichas formulaciones. Se pueden emplear dichas formulaciones como agentes de carga en cápsulas blandas o duras, comprimidos o gomas de mascar y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Se pueden preparar también formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquillo. Las pociones orales se preparan comúnmente disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un medio adecuado. Pueden prepararse mezclas de alimentación para ganado y peces. Las formulaciones orales pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1). Dependiendo de la especie huésped tratada y del parásito que se está tratando, pueden realizarse ajustes en la dosis.

Los compuestos pueden administrarse por vía tópica en la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Este es un procedimiento preferente de administración y como tal es deseable desarrollar compuestos activos de Fórmula (1) que sean particularmente adecuados para dichas formulaciones, por ejemplo formas líquidas. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen de vertido, de goteo en un punto concreto, de goteo en múltiples puntos concretos, de aplicación por franjas, de aplicación con cepillo, de aplicación con aplicador con bola, de inmersión, de pulverización, de espuma en aerosol, de champú, en polvo, de geles, de hidrogeles, de lociones, de soluciones, de cremas, de pomadas, de polvos de espolvoreo, de apósitos, de espumas, de películas, de parches cutáneos, de obleas, de implantes, de esponjas, de fibras, de vendajes y de microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, N-metilformamida, glicolmonometiléteres, polietilenglicol, propilenoglicol y similares. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999). Se pueden preparar formulaciones de vertido y de goteo en un punto concreto disolviendo los ingredientes activos en un vehículo líquido aceptable tal como butildigol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol o un glicoléter. Alternativamente, las formulaciones de vertido, de goteo en un punto concreto o de pulverización pueden prepararse por encapsulación, para dejar un residuo de agente activo sobre la superficie del animal; este efecto puede asegurar que los compuestos de fórmula (1) tengan una persistencia de acción aumentada y sean más duraderos, por ejemplo pueden ser más resistentes al agua. Las formulaciones tópicas de la combinación consideradas en el presente documento pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1) y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a 10 mg/kg de un compuesto de Fórmula (1). La composición adecuada para aplicación por goteo en un punto concreto según la invención puede prepararse usando medios de mezclado convencionales. El volumen de la composición aplicada puede ser de aproximadamente 0,5 ml/kg a 5 ml/kg y preferentemente de aproximadamente 1 ml/kg a 3ml/kg. De forma similar, puede ajustarse la dosis.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica mediante una matriz de soporte, por ejemplo, una resina sintética o natural, plástico, tejido, cuero u otro sistema polimérico de este tipo en forma de un collar o de una etiqueta de oreja. Dicho collar o etiqueta de oreja puede estar recubierto, impregnado, revestido, mediante cualquier medio, de modo que proporcione una cantidad veterinaria o farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención solo, o con un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un agente veterinario adicional o sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo.

Puede añadirse agentes a las formulaciones de la presente invención para mejorar la persistencia de dichas formulaciones sobre la superficie del animal al que se aplican, por ejemplo para mejorar su persistencia sobre el pelaje del animal. Es particularmente preferente incluir dichos agentes en una formulación que se aplica como una formulación de vertido o de goteo en un punto concreto. Ejemplos de dichos agentes incluyen copolímeros acrílicos y en particular copolímeros acrílicos fluorados. Un reactivo particular adecuado es el reactivo de la marca comercial "Foraperle" (Redline Products Inc, Tejas, Estados Unidos). Determinadas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos de mal sabor para minimizar la exposición oral.

Las formulaciones inyectables se pueden preparar en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo compuestos de la presente invención solos o con un agente veterinario adicional en el vehículo líquido, de modo que la formulación final contenga de aproximadamente el 0,01 al 50 % en peso de los ingredientes activos, preferentemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso de los ingredientes activos.

Los dispositivos adecuados para inyección incluyen inyectores de aguja (incluidos de microaguja), inyectores carentes de agujas y técnicas de infusión. Las formulaciones para administración subcutánea son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma en polvo seco para su uso conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril, exenta de pirógenos. La preparación de formulaciones para administración subcutánea en condiciones estériles, por ejemplo por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas veterinarias estándar que conocen bien los expertos en la técnica. La solubilidad de compuestos de fórmula (1) que se usan en la preparación de soluciones para administración subcutánea puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Dichas formulaciones se preparan en una forma convencional según la práctica medicinal o veterinaria estándar. Además, estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en las mismas dependiendo de la especie del animal huésped que se va a tratar, la gravedad y tipo de infección o infestación y el peso corporal del animal.

Para peces, los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración oral por medio de mezclado con la alimentación. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en un producto alimentario (por ejemplo, pellas) que pueden dispensarse fácilmente a los peces en forma de un agente alimentario. Además, un compuesto de la presente invención puede administrarse por vía tópica mediante la inmersión del pez en un medio acuoso que contenga al menos uno de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los peces pueden transferirse a un tanque para tratamiento o hacer que pasen de una zona de explotación a otra. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse directamente al agua en la que están los peces. El compuesto de la presente invención puede estar en cualquier formulación dispersable de modo que después de su incorporación al agua el compuesto se disuelva en la solución. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección. Las vías de inyección preferentes para el

tratamiento de peces son intraperitoneal o intramuscular. Las formulaciones inyectables incluyen cualquier suspensión líquida, tal como aceites, soluciones acuosas o emersiones en aceite y agua. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse conjuntamente con agentes adicionales, antígenos, coadyuvantes, vehículos, diluyentes o nutrientes.

Los compuestos de Fórmula (1) son también activos contra todos los estadios de desarrollo o contra estadios de desarrollo individuales de plagas animales que muestran una sensibilidad normal, así como de las que muestran una resistencia a parasiticidas de uso amplio.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con al menos un agente veterinario adicional, incluidos insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematicidas, antiprotozoos, bactericidas y reguladores del crecimiento, para formar un agente de varios componentes que proporcione un espectro incluso más amplio de utilidad veterinaria. De este modo, la presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (1), un estereoisómero del mismo y una cantidad eficaz de al menos un agente veterinario adicional y puede comprender adicionalmente uno o más de un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable.

La lista siguiente de agentes veterinarios adicionales junto con los que pueden usarse los compuestos de la presente invención se pretende que ilustre las combinaciones posibles, pero que no imponga ninguna limitación. Ejemplos no limitantes de agentes veterinarios adicionales incluyen: amitraz, arilpirazoles tal como se mencionan en las publicaciones WO1998/24767 y WO2005/060749, aminoacetonitrilos, antihelmínticos (por ejemplo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida (2-desoxoparahercuamida, dercuantel), parbendazol, piperazinas, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel y similares), indoxacarb y derivados del mismo, avermectinas (por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbemicina, milbemicina oxima, DEET, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, reguladores del crecimiento de insectos (por ejemplo, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifen y similares), metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, espinosad y formamidas (por ejemplo, demiditraz, amitraz y similares). En determinados casos, las combinaciones de un compuesto de Fórmula (1) con un(os) agente(s) veterinario(s) adicional(es) puede tener como consecuencia un efecto superior al aditivo. La reducción de la cantidad de ingredientes activos liberados en el medio ambiente mientras se asegura el control eficaz de la plaga es siempre deseable.

Puede ser deseable administrar un compuesto de la presente invención, estereoisómeros del mismo, solos o en una combinación que comprenda un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable, por ejemplo, con el fin de tratar una infección o infestación parasitaria particular o una afección asociada con la misma. Está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones veterinarias, al menos una de las cuales contenga un compuesto de Fórmula (1) según la invención y la otra, un agente veterinario adicional, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos que se usan en el presente documento) pueden usarse también en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención, estereoisómeros de los mismos y composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable son útiles como parasiticidas (endoparásitos y ectoparásitos) para el control y el tratamiento de infecciones o infestaciones manifestadas por dicho parásito en un animal. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como ectoparasiticidas, en particular, como acaricidas e insecticidas. Pueden usarse, en particular, en los campos de la veterinaria, producción ganadera, cría de peces y el mantenimiento de la salud pública: contra acáridos e insectos que son parásitos de vertebrados, particularmente de vertebrados de sangre caliente, incluidos animales de compañía, ganado y aves. Los compuestos de la presente invención también son parasiticidas para peces de sangre fría. Algunos de los ejemplos no limitantes de parásitos acáridos e insectos incluyen: garrapatas (por ejemplo, *Ixodes spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Hyalomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ornithodorus spp*. y similares); ácaros (por ejemplo, *Dermanyssus spp., Sarcoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Demodex spp.* y similares); piojos masticadores y chupadores (por ejemplo, *Damalinia spp., Linognathus spp*. y similares); pulgas (por ejemplo, *Siphonaptera spp., Ctenocephalides spp*. y similares); moscas picadoras y mosquitos ceratopogónidos (por ejemplo, *Tabanidae spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Dermatobia spp., Simuliidae spp., Ceratopogonidae spp., Psychodidae spp*. y similares) y chinches de la cama (por ejemplo, *Cimicidae* spp., particularmente, *Ciimex lectularius*). En otro ejemplo, pueden tratarse con un compuesto de la invención ectoparásitos del orden de crustáceos copépodos, más particularmente del género Lepeophtheirus (especialmente el piojo del salmón *Lepeoptheirus salmonis*) y/o Caligus (por ejemplo, *C. elongates*, *C.rogercreysii*, *C. teres*, *C. flexispina* y similares), particularmente piojos de mar. Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, dirofilarias, ascárides, anquilostomas, tricocéfalos y tenias.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención junto con al menos otro agente veterinario tienen un valor particular en el control de ectoparásitos, endoparásitos e insectos que son perjudiciales para animales o que propagan o actúan como vectores de enfermedades en animales. Los ectoparásitos, insectos y endoparásitos que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmula (1) y un agente veterinario adicional incluyen los que se han descrito anteriormente en el presente documento e incluyen helmintos del filo de los platelmintos (por ejemplo, trematodos, eucestodos y cestodos) y nematelmintos (por ejemplo, nematodos).

Cualquiera de los compuestos de la presente invención, o una combinación adecuada de un compuesto de la

presente invención y opcionalmente, con al menos un agente veterinario adicional puede administrarse directamente al animal y/o indirectamente mediante aplicación en el ambiente local en el que mora el animal. La administración directa incluye poner en contacto la piel, el pelaje o las plumas de un sujeto animal o ave con el/los compuesto(s), o mediante alimentación o inyección de los compuestos al animal o ave.

Los compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos y combinaciones con al menos un agente veterinario adicional, tal como se describen en el presente documento, son valiosos para el tratamiento y el control de los diversos estadios del ciclo vital de insectos y parásitos, incluidos huevos, ninfas, larvas, estadios juveniles y adultos.

La presente divulgación también se refiere a un procedimiento de administración de un compuesto de la presente invención solo o en combinación con al menos un agente veterinario adicional y opcionalmente un excipiente, diluyente o vehículo veterinaria o farmacéuticamente aceptable, a animales que tengan buena salud que comprende la aplicación a dicho animal para reducir o eliminar el potencial de infección o infestación parasitaria en seres humanos a partir de parásitos portados por el animal y para mejorar el ambiente en el que el viven el animal y el ser humano.

Las reacciones explicadas a continuación se hicieron generalmente en una presión positiva de argón o nitrógeno o con un tubo de secado a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon con tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor. La cromatografía en capa fina (CCF) analítica se realizó usando placas recubiertas previamente con gel de sílice 60 F 254 en soporte de vidrio y se eluyó con relaciones de disolvente (v/v) apropiadas. Las reacciones se analizaron mediante CCF o CL-EM y se consideraron terminadas al consumirse el material de partida. La visualización de las placas de CCF se realizó con luz UV (254 nm de longitud de onda) o con un disolvente de visualización de CCF apropiado y se activó con calor. La cromatografía en columna ultrarrápida (Still y col., J. Org. Chem. 43, 2923, (1978) se realizó usando gel de sílice (RediSep Rf) o diversos sistemas de MPLC, tales como sistemas de purificación Biotage o ISCO.

Pueden usarse procedimientos y/o técnicas de separación y purificación convencionales conocidas por un experto en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Dichas técnicas serán bien conocidas por un experto en la técnica y pueden incluir por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión) (HPLC), cromatografía en columna usando adsorbentes comunes tales como gel de sílice y cromatografía en capa fina (CCF), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Las estructuras de compuestos en los ejemplos siguientes se confirmaron mediante uno o más de los procedimientos siguientes: espectroscopía de resonancia magnética de protón y espectroscopía de masas. Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN de ^{1}H) se determinaron usando un espectrómetro Bruker que opera con una intensidad de campo de 400 megahercios (MHz). Las desviaciones químicas se comunicaron en partes por millón (ppm, δ) por debajo de un patrón interno de tetrametilsilano. Los datos de espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Agilent con ionización química a presión atmosférica. Procedimiento: HPLC Acquity con cromatografía realizada en una columna Waters BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm) a 50 ºC. La fase móvil era un gradiente binario de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) y agua (5–100 %).

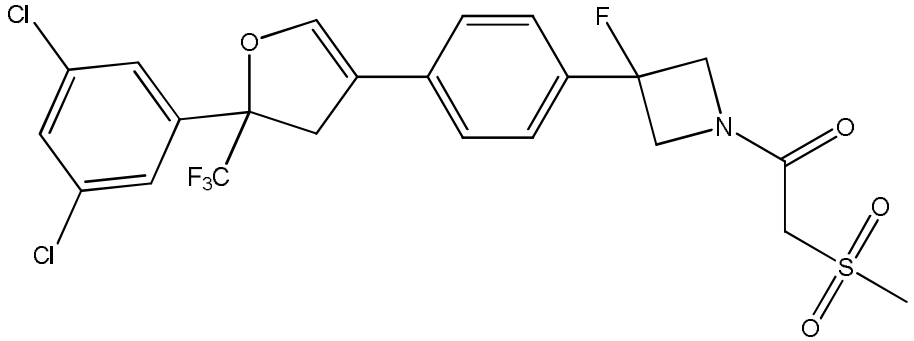
En los ejemplos siguientes se ilustran realizaciones de la presente invención. Se entenderá, sin embargo, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que se conocerán otras variaciones de las mismas, o serán evidentes a la luz de la divulgación actual y reivindicaciones adjuntas, para un experto en la técnica.

Ejemplos

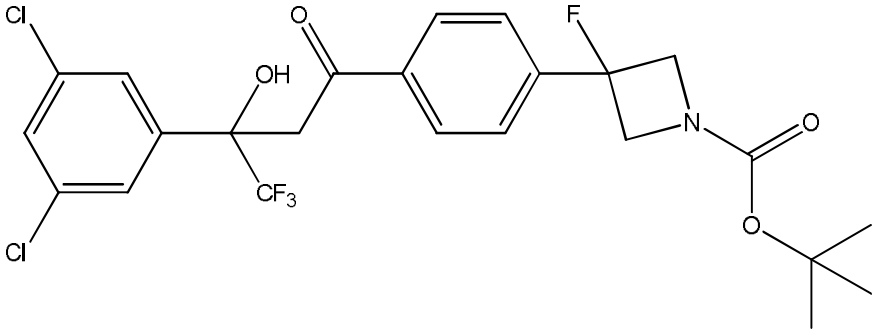
Un experto en la técnica reconocerá también que los compuestos de Fórmula (1) y los intermedios descritos en el presente documento pueden someterse a diversas reacciones electrófilas, nucleófilas, de radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

Los ejemplos siguientes pueden prepararse según los esquemas presentados en el presente documento. Se entenderá, no obstante, que la invención, tal como se describe en su totalidad en el presente documento y tal como se indica en las reivindicaciones, no se pretende que esté limitada por los detalles de los esquemas o modos de preparación siguientes.

Ejemplo 1. 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona

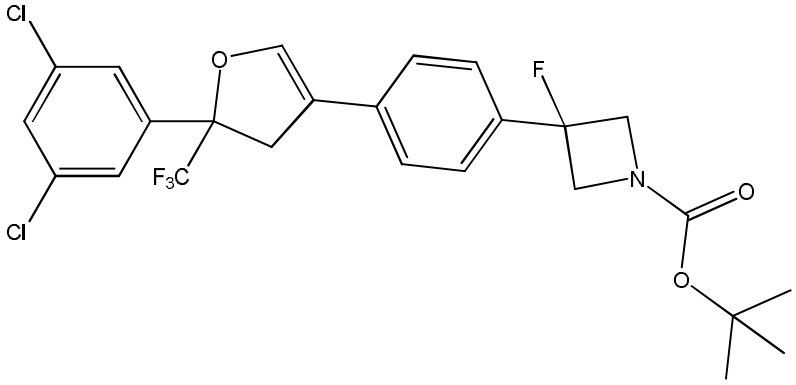


Preparación 1 para el Ejemplo 1, Intermedio 1, éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico



En un tubo sellado limpio y seco, a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-(4-acetil-fenil)-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico (4 g, 13,652 mmol, 1 eq.) en heptano (40 ml) se añadió 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluro-etanona (6,60 g, 27,304 mmol, 2 eq.), seguido de la adición de trietilamina (TEA, 3,80 ml, 27,304 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 ºC durante 16 horas. Después del consumo máximo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el sólido precipitó. El sólido se filtró sobre un embudo Buchner y se lavó con heptano (2 x 30 ml) y n-pentano (70 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: - 5,0 g (68,31 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 3,68 (d, *J* = 17,36 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 17,44 Hz, 1H), 4,17-4,24 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,16 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 534,0 (M-H).

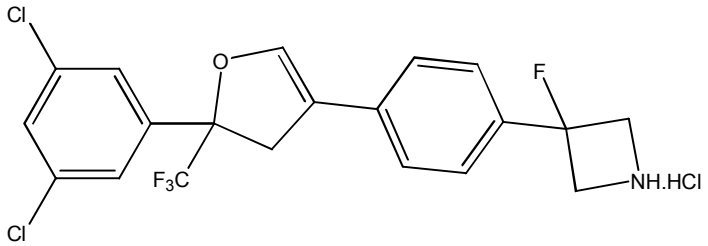
Preparación 2 para el Ejemplo 1, Intermedio 2, éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico



A una solución agitada de trimetilsilildiazometano (2 M en dietiléter, 18,64 ml, 37,289 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME, 100 ml) se añadió metil-litio (1,6 M en dietiléter, 23,32 ml, 37,289 mmol) a -78 °C durante un periodo de 10 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 1, Intermedio 1) (5 g, 9,322 mmol, 1eq.) disuelto previamente en DME (50 ml) a -78 °C gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La reacción resultante se agitó durante 1 horas a la misma temperatura y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido acético (1,60 ml, 27,967 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos seguido de la adición de TBAF (27,92 ml, 27,967 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío proporcionando un semisólido naranja (6,1 g, bruto). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 100-200 de malla. El compuesto deseado se eluyó en acetato de

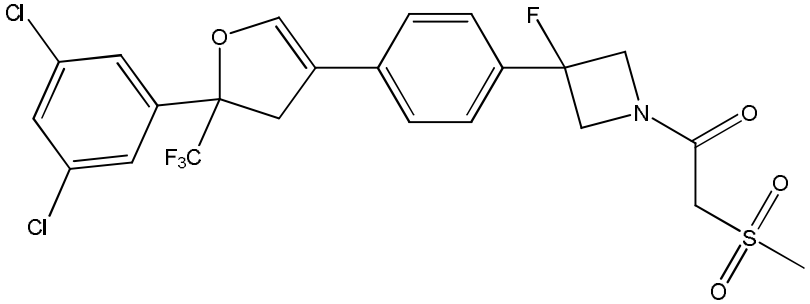
etilo al 10 % en hexano proporcionando un semisólido blancuzco (1,6 g, impuro). El producto se purificó de nuevo mediante trituración usando DCM: pentano (1: 5, 2 x 20 ml), proporcionando el producto como un sólido blancuzco (0,45 g, 9,18 %). Rendimiento: - 0,45 g (9,18 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 3,20 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,40 (t, *J* = 1,78 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,36 Hz, 2H), CL-EM (m/z) = 529,9 (M-H).

Preparación 3 para el Ejemplo 1, Intermedio 3, clorhidrato de 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina



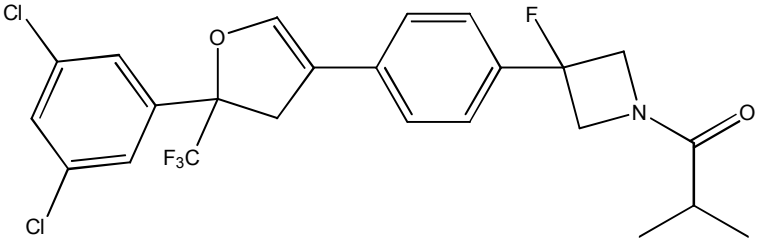
A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 1, Intermedio 2) (0,45 g, 0,845 mmol) en MeOH (10 ml) se purgó gas HCl durante una hora a temperatura ambiente. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando un semisólido amarillo pálido (0,49 g, bruto), que se trituró con n-pentano (2 x 5 ml), proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 0,36 g, 98,53 %. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 3,20 (d, *J* = 17,16Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 17,16Hz, 1H), 4,30-4,54 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,96Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7,69-7,71(m, 3H), 9,36 (s a, 2H),

Ejemplo 1. 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona



A una solución agitada de clorhidrato de 3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina (Ejemplo 1, Intermedio 3) (0,25 g, 0,535 mmol) en THF (5 ml) se añadió DIPEA (0,933 ml, 5,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido metanosulfonilacético (0,147 g, 1,07 mmol), T_3P (solución al 50 % en acetato de etilo, 1,6 ml, 2,675 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando un aceite amarillo pálido (0,32 g, bruto). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 100-200 de malla. El producto deseado se eluyó en MeOH al 0,6 % en DCM, proporcionando un semisólido blanco (0,160 g), que se trituró con DCM: n-pentano (1:10; 2 x 5 ml), proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 0,145 g (49,15 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,11 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 17,12 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 21,52 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,96 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,36 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 3,92 Hz, 3H), CL-EM (m/z) = 550,1 (M-H). Pureza HPLC: 98,75 %.

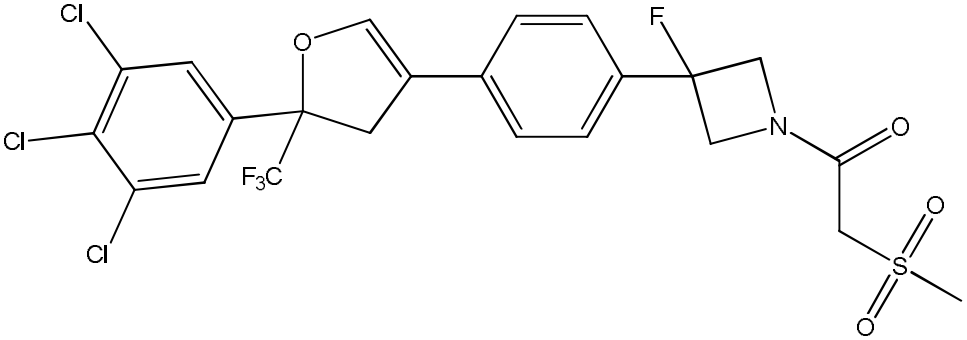
Ejemplo 2. 1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



Este compuesto se preparó de forma similar a la del Ejemplo 1, salvo porque se usó ácido isobutírico en lugar de

ácido metanosulfonilacético. Rendimiento: 70 mg (65,21 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,98-1,13 (m, 6H), 2,51-2,55 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 21,92 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 21,76 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,04 Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,70-7,71 (m, 3H). CL-EM (m/z) = 502,0 (M+H). Pureza HPLC: 98,70 %.

Ejemplo 3. 1-(3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona



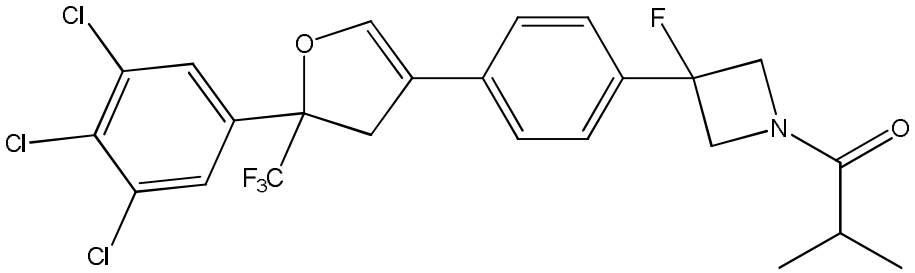
Preparación 1 para el Ejemplo 3, Intermedio 1, éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,4,5-tricloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico, se preparó de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 1, salvo porque se usó 1-(3,4,5-triclorofenil)-2,2,2-trifluro-etanona en lugar de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluro-etanona. Rendimiento: 8,2 g (93,5 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 3,68 (d, *J* = 17,36 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 17,44 Hz, 1H), 4,17-4,24 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 4H), 7,98 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 568,0 (M-H).

Preparación 2 para el Ejemplo 3, Intermedio 2, se preparó éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 2, salvo porque se usó éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,4,5-tricloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico en lugar del éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico. Rendimiento: 0,995 g (13,72 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 3,21 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 17,8 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 10,28 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 10,28 Hz, 1H),4,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 10,24 Hz, 1H),7,33-7,37 (m, 4H), 7,65 (s, 2H). CL-EM (m/z) = 563,8 (M-H).

Preparación 3 para el Ejemplo 3, Intermedio 3, se preparó clorhidrato de 3-fluoro-3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-azetidina de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 3, salvo porque se usó éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico en lugar del éster terc-butílico del ácido 3-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-hidroxi-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico. Rendimiento: 0,580 g (bruto, usado como tal en la etapa siguiente.) RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,22 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,39-4,53 (m, 4H), 7,30 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 9,33 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H). CL-EM (m/z) = 465,8 (M+H).

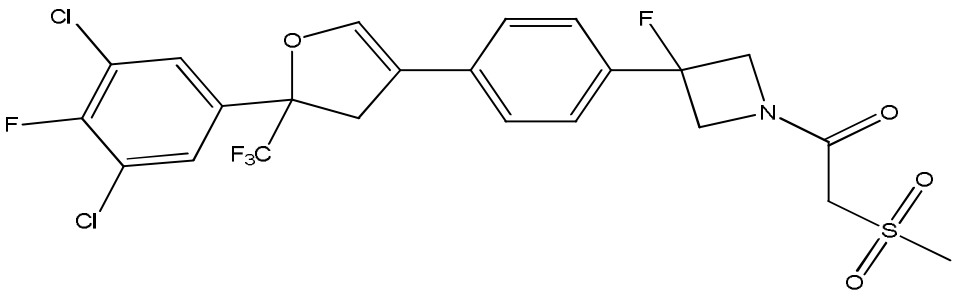
El ejemplo 3 se preparó de forma similar al del Ejemplo 1, salvo porque se hizo reaccionar el Ejemplo 3, Intermedio 3 con ácido metanosulfonilacético. Rendimiento: 0,170 g (29,74 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,11 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 21,64 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,92 (s, 2H). CL-EM (m/z) = 583,8 (M-H). Pureza HPLC: 99,64 %.

Ejemplo 4. 1-(3-fluoro)-3{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



Este compuesto se preparó de forma similar al Ejemplo 3, salvo porque se usó ácido isobutírico en lugar de ácido metanosulfonilacético. Rendimiento: 0,115 g (26,71 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,97-1,01 (m, 6H), 2,52-2,55 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 22,08 Hz, 2H) , 4,60 (d, *J* = 21,88 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,92 (s, 2H). CL-EM (m/z) = 535,9 (M+H). Pureza HPLC: 98,71 %.

Ejemplo 5. 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona



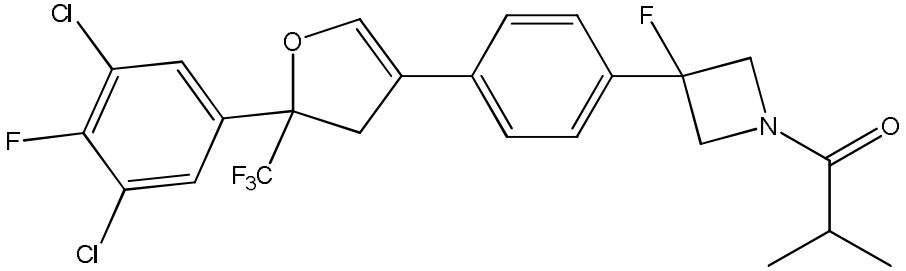
Preparación 1 para el Ejemplo 5, Intermedio 1, 3-{4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 1, salvo porque se usó 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanona en lugar de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanona. Rendimiento: 7,97 g (93,654 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 3,68 (d, *J* = 17,36 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 17,44 Hz, 1H), 4,17-4,24 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 551,8 (M-H).

Preparación 2 para el Ejemplo 5, Intermedio 2, 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 2, salvo porque se usó 3-(4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico. Rendimiento: 0,58 g (7,34 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 3,20 (d, *J* = 17,28 Hz, 1H), 3,29-3,33 (m, 2H), 4,14-4,21 (m, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,59 (d, *J* = 6,08 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 548,0 (M-H).

Preparación 3 para el Ejemplo 5, Intermedio 3, se preparó clorhidrato de 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina de forma similar al Ejemplo 1, Intermedio 3, salvo porque se usó 3-(4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-3-il)fenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidrofuran-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidina-1-carboxílico. Rendimiento: 0,45 g (95,74 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,22 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,04 Hz, 2H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 6,36 Hz, 2H), 9,33 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H). CL-EM (m/z) = 449,9 (M+H).

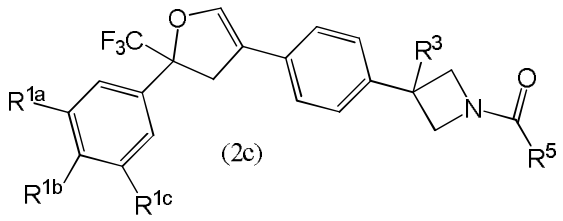
El ejemplo 5 se preparó de forma similar al del Ejemplo 1, salvo porque se hizo reaccionar el Ejemplo 5, Intermedio 3 con ácido metanosulfonilacético. Rendimiento: 0,120 g (46,82 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,11 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 21,68 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 21,60 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 567,8 (M-H). Pureza HPLC: 99,31 %.

Ejemplo 6. 1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metil-propano-1-ona



Este compuesto se preparó de forma similar al Ejemplo 5, salvo porque se usó ácido isobutírico en lugar de ácido metanosulfonilacético. Rendimiento: 0,110 g (47,05 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97-1,01 (m, 6H), 2,52-2,55 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 17,24 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 22,08 Hz, 2H) , 4,60 (d, *J* = 21,88 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,36 Hz, 2H). CL-EM (m/z) = 517,8 (M-H). Pureza HPLC: 98,62 %.

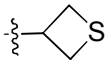
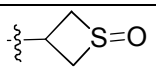
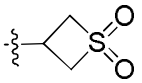
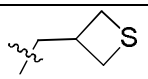
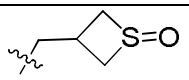
Además de los 6 ejemplos descritos anteriormente, también se contemplan los ejemplos siguientes y pueden prepararse mediante los procedimientos y Esquemas descritos en el presente documento. Los Ejemplos de la Tabla 1 de Fórmula 2c pueden prepararse según los esquemas presentados en el presente documento,

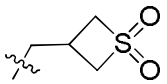
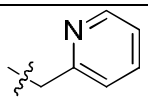
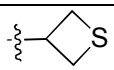
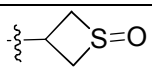
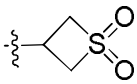
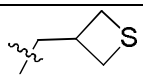
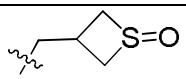


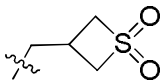
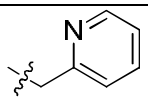
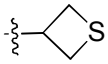
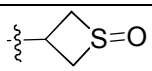
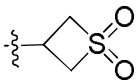
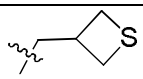
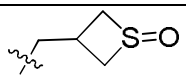
(2c)

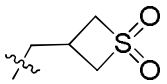
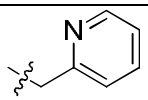
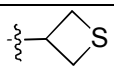
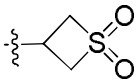
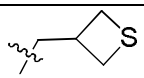
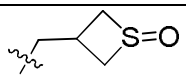
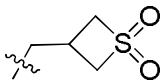
en la que R^3 es fluoro (a), hidroxilo (b) o ciano (c).

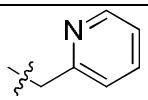
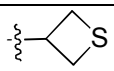
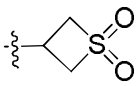
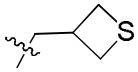
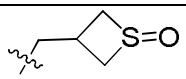
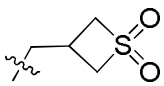
Tabla 1

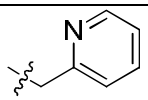
Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^5
7a,b,c	Cl	Cl	Cl	metilo
8a,b,c	Cl	Cl	Cl	ciclopropilo
9 a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-NHCH_3$
10a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-NHCH_2CH_3$
11a,b,c	Cl	Cl	Cl	-NH-ciclopropilo
12a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2$-ciclopropilo
13b,c	Cl	Cl	Cl	isopropilo
14a,b,c	Cl	Cl	Cl	etilo
15a,b,c	Cl	Cl	Cl	propilo
16a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2CN$
17a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2SCH_3$
18a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2OCH_3$
19a,b,c	Cl	Cl	Cl	ciclobutilo
20a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2CF_3$
21a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-NH_2$
22a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2S(O)CH_3$
23b,c	Cl	Cl	Cl	$-CH_2S(O)_2CH_3$
24a,b,c	Cl	Cl	Cl	$-S(O)_2CH_3$
25a,b,c,	Cl	Cl	Cl	$-CH_2OH$
26a,b,c	Cl	Cl	Cl	n-butilo
27a,b,c	Cl	Cl	Cl	
28a,b,c	Cl	Cl	Cl	
29a,b,c	Cl	Cl	Cl	
30a,b,c	Cl	Cl	Cl	
31a,b,c	Cl	Cl	Cl	

Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^{5}
32a,b,c	Cl	Cl	Cl	
33a,b,c	Cl	Cl	Cl	
34a,b,c	Cl	H	Cl	metilo
35a,b,c	Cl	H	Cl	ciclopropilo
36a,b,c	Cl	H	Cl	$-NHCH_3$
37a,b,c	Cl	H	Cl	$-NHCH_2CH_3$
38a,b,c	Cl	H	Cl	-NH-ciclopropilo
39a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2$-ciclopropilo
40b,c	Cl	H	Cl	isopropilo
41a,b,c	Cl	H	Cl	etilo
42a,b,c	Cl	H	Cl	propilo
43a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2CN$
44a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2SCH_3$
45a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2OCH_3$
46a,b,c	Cl	H	Cl	ciclobutilo
47a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2CF_3$
48a,b,c	Cl	H	Cl	$-NH_2$
49a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2S(O)CH_3$
50b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2S(O)_2CH_3$
51a,b,c	Cl	H	Cl	$-S(O)_2CH_3$
52a,b,c	Cl	H	Cl	$-CH_2OH$
53a,b,c	Cl	H	Cl	n-butilo
54a,b,c	Cl	H	Cl	
55a,b,c	Cl	H	Cl	
56a,b,c	Cl	H	Cl	
57a,b,c	Cl	H	Cl	
58a,b,c	Cl	H	Cl	

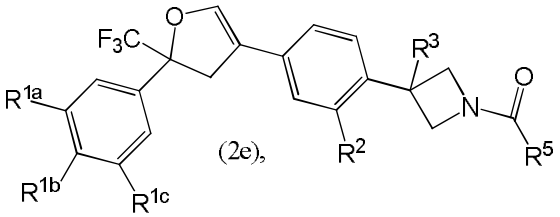
Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^{5}
59a,b,c	Cl	H	Cl	
60a,b,c	Cl	H	Cl	
61a,b,c	Cl	F	Cl	$-NH_2$
62a,b,c	Cl	F	Cl	metilo
63a,b,c	Cl	F	Cl	ciclopropilo
64a,b,c	Cl	F	Cl	$-NHCH_3$
65a,b,c	Cl	F	Cl	$-NHCH_2CH_3$
66a,b,c	Cl	F	Cl	-NH-ciclopropilo
67a,b,c	Cl	F	Cl	CH_2-ciclopropilo
68b,c	Cl	F	Cl	isopropilo
69a,b,c	Cl	F	Cl	etilo
70a,b,c	Cl	F	Cl	propilo
71a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2CN$
72a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2SCH_3$
73a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2OCH_3$
74a,b,c	Cl	F	Cl	ciclobutilo
75a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2CF_3$
76a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2S(O)CH_3$
77b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2S(O)_2CH_3$
78a,b,c	Cl	F	Cl	$-S(O)_2CH_3$
79a,b,c	Cl	F	Cl	$-CH_2OH$
80a,b,c	Cl	F	Cl	n-butilo
81a,b,c	Cl	F	Cl	
82a,b,c	Cl	F	Cl	
83a,b,c	Cl	F	Cl	
84a,b,c	Cl	F	Cl	
85a,b,c	Cl	F	Cl	

Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^{5}
86a,b,c	Cl	F	Cl	
87a,b,c	Cl	F	Cl	
88a,b,c	Cl	H	CF_3	$-NH_2$
89a,b,c	Cl	H	CF_3	metilo
90a,b,c	Cl	H	CF_3	ciclopropilo
91a,b,c	Cl	H	CF_3	$-NHCH_3$
92a,b,c	Cl	H	CF_3	$-NHCH_2CH_3$
93a,b,c	Cl	H	CF_3	-NH-ciclopropilo
94a,b,c	Cl	H	CF_3	CH_2-ciclopropilo
95a,b,c	Cl	H	CF_3	isopropilo
96a,b,c	Cl	H	CF_3	etilo
97a,b,c	Cl	H	CF_3	propilo
98a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2CN$
99a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2SCH_3$
100a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2OCH_3$
101a,b,c	Cl	H	CF_3	ciclobutilo
102a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2CF_3$
103a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2S(O)CH_3$
104a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2S(O)_2CH_3$
105a,b,c	Cl	H	CF_3	$-S(O)_2CH_3$
106a,b,c	Cl	H	CF_3	$-CH_2OH$
107a,b,c	Cl	H	CF_3	
108a,b,c	Cl	H	CF_3	
109a,b,c	Cl	H	CF_3	
110a,b,c	Cl	H	CF_3	
111a,b,c	Cl	H	CF_3	
112a,b,c	Cl	H	CF_3	

Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^{5}
113a,b,c	Cl	H	CF_3	
114a,b,c	Cl	H	Cl	n-butilo
115a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-NH_2$
116a,b,c	Cl	Cl	CF_3	metilo
117a,b,c	Cl	Cl	CF_3	ciclopropilo
118a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-NHCH_3$
119a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-NHCH_2CH_3$
120a,b,c	Cl	Cl	CF_3	-NH-ciclopropilo
121a,b,c	Cl	Cl	CF_3	CH_2-ciclopropilo
122a,b,c	Cl	Cl	CF_3	isopropilo
123a,b,c	Cl	Cl	CF_3	etilo
124a,b,c	Cl	Cl	CF_3	propilo
125a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2CN$
126a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2SCH_3$
127a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2OCH_3$
128a,b,c	Cl	Cl	CF_3	ciclobutilo
129a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2CF_3$
130a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2S(O)CH_3$
131a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2S(O)_2CH_3$
132a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-S(O)_2CH_3$
133a,b,c	Cl	Cl	CF_3	$-CH_2OH$
134a,b,c	Cl	Cl	CF_3	n-butilo
135a,b,c	Cl	Cl	CF_3	
136a,b,c	Cl	Cl	CF_3	
137a,b,c	Cl	Cl	CF_3	
138a,b,c	Cl	Cl	CF_3	
139a,b,c	Cl	Cl	CF_3	
140a,b,c	Cl	Cl	CF_3	

Ejemplo N.º	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^5
141a,b,c	Cl	Cl	CF_3	

Además de los compuestos de la Tabla 1 de Fórmula 2c, pueden prepararse compuestos de la Fórmula (2e)



(2e),

en la que R^2 se selecciona de cloro, bromo, ciano y fluoro.

Ensayos biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención puede probarse contra pulgas, garrapatas, moscas y/o piojos de mar usando los procedimientos de ensayo descritos a continuación.

Ensayo de alimentación de mosca cornuda (*Haematobia irritans*)

Pueden disolverse compuestos de Fórmula (1) en DMSO y se añaden partes alícuotas a sangre de bovino citrada en un disco de Petri cubierto con una membrana. Se disponen aproximadamente diez moscas cornudas en cada disco de Petri y se cubren. Se permite que las moscas se alimenten sobre células sanguíneas tratadas. Las moscas se mantienen a aproximadamente 26,66 ºC con un mínimo de humedad relativa de aproximadamente el 50 %. Se examinan las moscas para determinar el efecto de derribo y la mortalidad a aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos finales se registran como dosis letal al 90 % (DL^{90}) en µg/ml.

Ensayo de administración tópica de moscas de establo (*Stomoxys calcitrans*)

Pueden disolverse compuestos de Fórmula (1) en acetona y disponerse 1 µl de la solución sobre el tórax de una mosca anestesiada (n=10). Se deja que las moscas se recuperen y se incuban durante 24 horas a temperatura ambiente. Se examinan las moscas para determinar el efecto de derribo y la mortalidad a aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos finales se registran como dosis letal al 90 % (DL^{90}) en µg/mosca.

Ensayo de alimentación en membrana de pulgas (*Ctenocephalides felis)* adultas

Se disolvieron compuestos de Fórmula (1) en DMSO y se añadieron partes alícuotas a sangre de bovino citrada en un plato de Petri precalentado a 37 °C cubierto con una membrana. Los tubos de alimentación que contenían aproximadamente 30-35 pulgas adultas se disponen en platos de Petri. Se deja que las pulgas se alimenten durante aproximadamente 2 horas. Se observan las pulgas para determinar el efecto de derribo y/o muerte a aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos de los puntos finales se registran como dosis letal al 90 % (DL^{90}) en µg/ml. Los ejemplos 1-6 tenían valores de DL^{90} > 3 µg/ml.

Ensayo de alimentación de sangre de garrapatas blandas (*Ornithidorus turicata*)

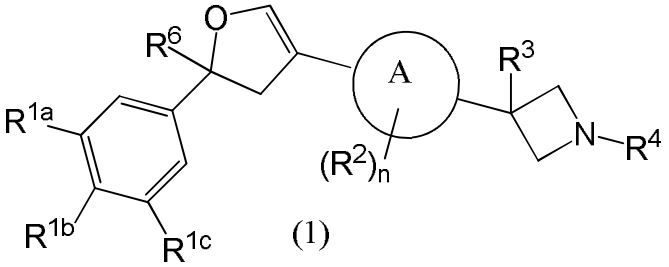
Pueden disolverse compuestos de Fórmula (1) en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden partes alícuotas a sangre de bovino citrada en un plato de Petri cubierto con una membrana. El plato de Petri se dispone en una bandeja de calentamiento. Se disponen aproximadamente 5 garrapatas en estadio de ninfa sobre la membrana, se cubren y se deja que se alimenten. Las garrapatas alimentadas se retiran y se disponen en un disco de Petri con arena. Las garrapatas alimentadas se observan a aproximadamente 24, 48 y 72 horas para determinar la parálisis y/o muerte. Los datos finales se registran como un DE^{100} y una DL^{100} en µg/ml. El control positivo es fipronil y DMSO para el control negativo.

Bioensayo de copépodos (*Lepeophtheirus salmonis*)

Pueden disolverse compuestos de Fórmula (1) en agua marina. El control negativo es agua marina y el control positivo es benzoato de emamectina. Se exponen diez piojos de salmón preadultos/adultos durante 24 horas. Se realiza un seguimiento de los piojos para determinar su motilidad y se registran datos finales como Concentración Eficaz al 100 % (CE^{100}) en base a su falta de motilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



,

en la que

A es fenilo, naftilo o heteroarilo donde dicho heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -C(O)NH_2, -SF_5, o –S(O)$_p$R;

R^2 es halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, nitro, hidroxilo, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -S(O)$_p$R, u -OR;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)NH_2, nitro, -SC(O)R, -C(O)NR^aR^b, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N_3, -NHR^4, -OR, o -S(O)$_p$R;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)R^5, -C(S)R^5, -C(O)NR^aR^5, -C(O)C(O)NR^aR^5, -S(O)$_p$$R^c$, -S(O)$_2$$NR^aR^5$, -C($NR^7$)$R^5$, -C($NR^7$)$NR^aR^5$, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6 heteroarilo, o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo, o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)$_p$$R^c$, o alcoxi C_1-C_6;

R es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6; en el que el alquilo y el alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, halo, o -S(O)$_p$R;

R^c es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo, o alquil C_0-C_3-heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_p$R, -SH, -S(O)$_p$$NR^aR^b$, -$NR^aR^b$, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)$R^b$, -SCN, o –C(O)$NR^aR^b$;

cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_p$$R^c$, -SH, -S(O)$_p$$NR^aR^b$, -$NR^aR^b$, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)$R^c$, -SCN, o –C(O)$NR^aR^b$; y

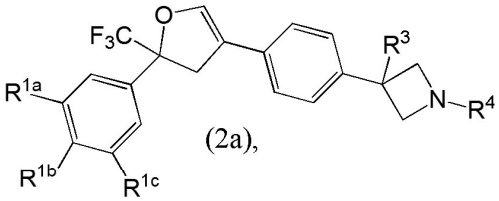
en la que R^4 y R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar además, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, oxo, =S, =NR^7, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, -S(O)$_p$R y haloalcoxi C_1-C_6;

n es el número entero 0, 1 o 2 y cuando n sea 2, cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente al otro y

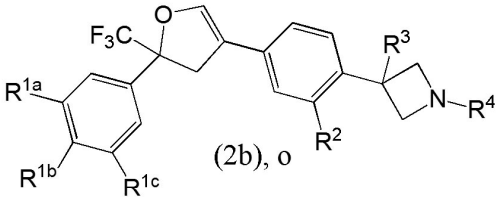
p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

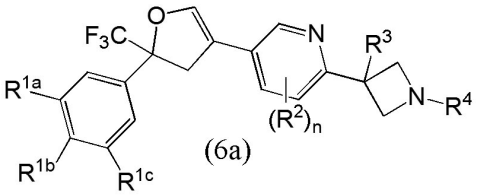
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (2a), (2b) o (6a)



(2a),



(2b), o



(6a)

en las que

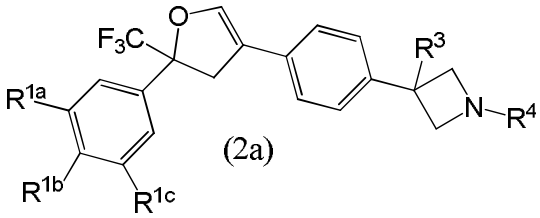
R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo y haloalquilo C_1-C_6;

R^2 es halo, ciano, hidroxilo, -C(O)NR^aR^b u -OR; y

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, N_3, o ciano;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula (2a)



(2a)

en la que

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo y haloalquilo C_1-C_6; y

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo o ciano;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que

R^4 es -C(O)R^5, -C(O)NR^aR^5, -S(O)$_pR^c$, -C(S)R^5, -S(O)$_2NR^aR^5$, -C(NR^7)R^5, o -C(NR^7)NR^aR^5;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

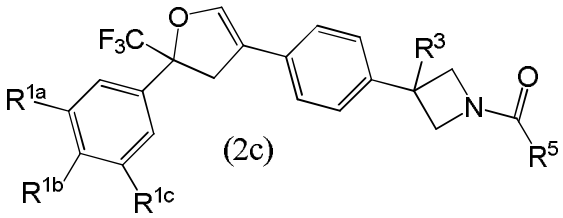
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, cloro, fluoro, bromo y haloalquilo C_1-C_6; y

R^4 es -C(O)R^5, -C(O)NR^aR^5 o -C(NR^7)R^5;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 de Fórmula (2a) que tiene la fórmula (2c)



(2c)

en la que

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, cloro, fluoro y haloalquilo C_1-C_6;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 seleccionado del grupo seleccionado de:

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;

1-(3-(4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)fenil)-3-fluoroazetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

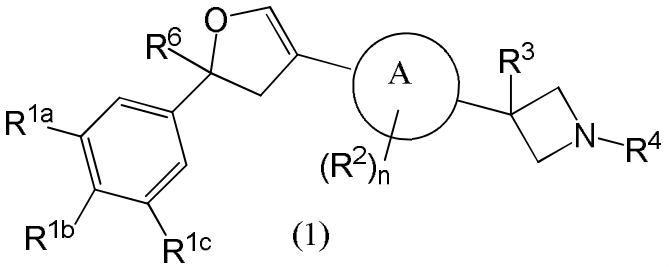
1-(3-{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona;

1-(3-fluoro)-3{4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metanosulfonil-etanona y

1-(3-{4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-furan-3-il]-fenil}-3-fluoro-azetidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona, estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

8. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de Fórmula (1)



,

en la que

A es fenilo, naftilo o heteroarilo, en el donde heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -C(O)NH_2, -SF_5 o –S(O)$_p$R;

R^2 es halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, nitro, hidroxilo, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -S(O)$_p$R, u -OR;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)NH_2, nitro, -SC(O)R, -C(O)NR^aR^b, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, -$NR^aNR^bR^4$, -NR^aOR^b, -ONR^aR^b, N_3, -NHR^4, -OR o -S(O)$_p$R;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, -C(O)R^5, -C(S)R^5, -C(O)NR^aR^5, -C(O)C(O)NR^aR^5, -S(O)$_pR^c$, -S(O)$_2NR^aR^5$, -C(NR^7)R^5, -C(NR^7)NR^aR^5, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6 heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -C(O)NR^aR^b, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)$_pR^c$ o alcoxi C_1-C_6;

R es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6; en el que el alquilo y el alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, halo o -S(O)$_p$R;

R^c es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -S(O)$_p$R, -SH, -S(O)$_pNR^aR^b$, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -SC(O)R^b, -SCN o –C(O)NR^aR^b;

cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-S(O)_pR^c$, -SH, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^c$, -SCN, o $-C(O)NR^aR^b$; y

en la que R^4 y R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar, además, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, oxo, =S, $=NR^7$, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, $-S(O)_pR$ y haloalcoxi C_1-C_6;

n es el número entero 0, 1 o 2 y cuando n sea 2, cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente del otro y

p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

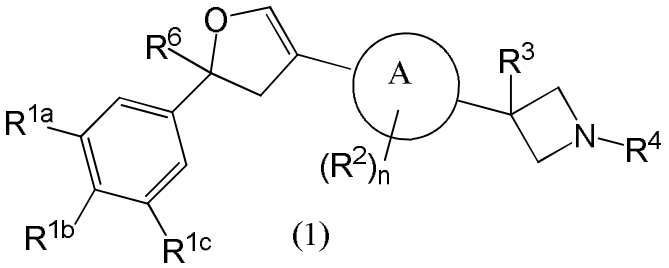
9. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

10. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente al menos un agente veterinario adicional.

11. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 10 en la que dicho agente veterinario adicional se selecciona del grupo que consiste en abamectina, ivermectina, avermectina, moxidectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, doramectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfenbendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, indoxacarb, closantel, triclabendazol, clorsulon, refoxanida, niclosamida, prazicuantel, epsiprantel, 2-desoxoparahercuamida, piripol, piraflupro1, lufenuron, espiromesifen, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizona, tibendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifen, pirifluquinazon, milbemicina oxima, milbemicina, DEET, demiditraz, amitraz, fipronil, metopreno, hidropreno, novaluron, lufenuron, permetrina y piretrina o mezclas de los mismos.

12. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 11 en la que dicho agente veterinario adicional es milbemicina oxima o moxidectina.

13. Uso de un compuesto de Fórmula (1)



,

para su uso como un medicamento, en la que

A es fenilo, naftilo o heteroarilo donde dicho heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-C(O)NH_2$, $-SF_5$, o $-S(O)_pR$;

R^2 es halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, nitro, hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-S(O)_pR$, o -OR;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, $-C(O)NH_2$, nitro, -SC(O)R, $-C(O)NR^aR^b$, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, $-NR^aNR^bR^4$, $-NR^aOR^b$, $-ONR^aR^b$, N_3, $-NHR^4$, -OR, o $-S(O)_pR$;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, $-C(O)R^5$, $-C(S)R^5$, $-C(O)NR^aR^5$, $-C(O)C(O)NR^aR^5$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2NR^aR^5$, $-C(NR^7)R^5$, $-C(NR^7)NR^aR^5$, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6 heteroarilo, o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo, o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-C(O)NR^aR^b$, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, ciano, nitro, $-S(O)_pR^c$, o alcoxi C_1-C_6;

R es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6; en el que el alquilo y el alquilcicloalquilo están

opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, halo, o $-S(O)_pR$;

R^c es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-S(O)_pR$, -SH, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^b$, -SCN, o $-C(O)NR^aR^b$;

cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-S(O)_pR^c$, -SH, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R^c$, -SCN, o $-C(O)NR^aR^b$; y

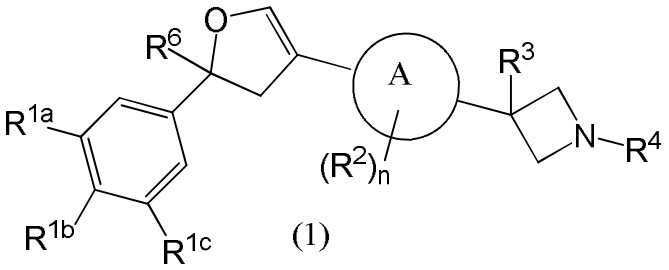
en el que R^4 y R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar, además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, oxo, =S, $=NR^7$, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, $-S(O)_pR$ y haloalcoxi C_1-C_6;

n es el número entero 0, 1 o 2 y cuando n sea 2, cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente del otro y

p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de Fórmula (I)



,

para su uso en el tratamiento de un animal con una infección o infestación parasitaria, en la que

A es fenilo, naftilo o heteroarilo donde dicho heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S;

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $-C(O)NH_2$, $-SF_5$ o $-S(O)_pR$;

R^2 es halo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, nitro, hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-S(O)_pR$ u -OR;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, $-C(O)NH_2$, nitro, -SC(O)R, $-C(O)NR^aR^b$, alquil C_0-C_3-NR^aR^4, $-NR^aNR^bR^4$, $-NR^aOR^b$, $-ONR^aR^b$, N_3, $-NHR^4$, -OR o $-S(O)_pR$;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, $-C(O)R^5$, $-C(S)R^5$, $-C(O)NR^aR^5$, $-C(O)C(O)NR^aR^5$, $-S(O)_pR^c$, $-S(O)_2NR^aR^5$, $-C(NR^7)R^5$, $-C(NR^7)NR^aR^5$, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6 heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o alquil C_0-C_6-heterociclo;

R^6 es ciano, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-C(O)NR^aR^b$, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxilo, ciano, nitro, $-S(O)_pR^c$ o alcoxi C_1-C_6;

R es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 cada uno opcionalmente sustituido con al menos un halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6; en el que el alquilo y el alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, halo o $-S(O)_pR$;

R^c es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, alquil C_0-C_3-fenilo, alquil C_0-C_3-heteroarilo o alquil C_0-C_3-heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$S(O)_pR$, -SH, -$S(O)_pNR^aR^b$, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$SC(O)R^b$, -SCN o –$C(O)NR^aR^b$;

cada uno de R^4 y R^5 alquilo C_1-C_6 o alquil C_0-C_6-cicloalquilo C_3-C_6 puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$S(O)_pR^c$, -SH, -$S(O)_pNR^aR^b$, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$SC(O)R^c$, -SCN, o –$C(O)NR^aR^b$; y

en la que R^4 y R^5 alquil C_0-C_6-fenilo, alquil C_0-C_6-heteroarilo o resto alquil C_0-C_6-heterociclo puede estar, además, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, ciano, halo, oxo, =S, =NR^7, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -SH, -$S(O)_pR$ y haloalcoxi C_1-C_6;

n es el número entero 0, 1 o 2 y cuando n sea 2, cada uno de R^2 puede ser idéntico al otro o diferente del otro y

p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros del mismo y sales farmacéutica o veterinariamente aceptables.

15. El compuesto de Fórmula (1) para el uso de la reivindicación 13 o 14 en el que el compuesto se administra a un animal por vía tópica, oral o mediante inyección.