

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 555**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12709376 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2683723**

54 Título: **Derivados espirocíclicos de isoxazolina como agentes antiparasitarios**

30 Prioridad:

10.03.2011 US 201161451256 P

25.05.2011 US 201161489913 P

27.05.2011 US 201161490804 P

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

06.10.2016

73 Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)

100 Campus Drive

Florham Park, NJ 07932, US

72 Inventor/es:

BILLEN, DENIS;

CHUBB, NATHAN ANTHONY LOGAN;

CURTIS, MICHAEL;

GREENWOOD, SEAN DW;

MENON, SANJAY;

STUK, TIMOTHY y

VAILLANCOURT, VALERIE A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 585 555 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 espirocíclicos de isoxazolina como agentes antiparasitarios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados espirocíclicos de isoxazolina que poseen actividad parasiticida. Los compuestos de interés son derivados espirocíclicos de isoxazolina con un resto azetidina. La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar dichos derivados espirocíclicos de isoxazolina, a composiciones y a procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes

10 Existe una necesidad de agentes antiparasitarios mejorados para su uso con animales, y en particular, existe una necesidad de insecticidas y acaricidas mejorados. Además existe una necesidad de mejorar productos tópicos y orales con administración conveniente y que contengan uno o más de tales agentes antiparasitarios que puedan usarse para tratar eficazmente ectoparásitos, tales como insectos (p. ej., pulgas, piojos y moscas) y acáridos (por ejemplo, ácaros y garrapatas). Estos productos serían particularmente útiles para el tratamiento de animales incluyendo: aves (por ejemplo, pollos y pavos), peces, animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, llamas y caballos) y ganado (por ejemplo, vacas, bisontes, cerdos, ovejas, ciervos, alces y cabras).

15 Los compuestos actualmente disponibles para el tratamiento insecticida y acaricida de los animales no siempre demuestran buena actividad, buena velocidad de acción o una larga duración de acción. La mayoría de los tratamientos contienen sustancias químicas peligrosas que pueden tener graves consecuencias, incluyendo neurotoxicidad y letalidad por ingestión accidental. A las personas que aplican estos agentes generalmente se les aconseja limitar su exposición. Se han usado collares y etiquetas para mascotas para superar algunos problemas, pero estos son susceptibles a la masticación, ingestión, y posteriores efectos toxicológicos que influyen en el animal. Por tanto, los tratamientos actuales logran distintos grados de éxito que dependen en parte de la toxicidad, el procedimiento de administración y la eficacia. Actualmente, algunos agentes se vuelven realmente ineficaces debido a la resistencia a los parásitos.

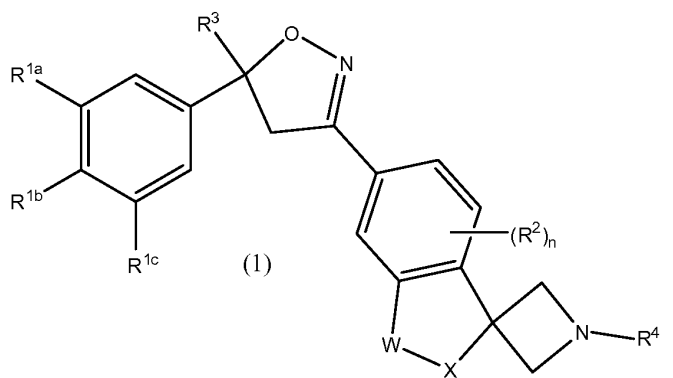
20 En la técnica se han divulgado derivados de isoxazolina por tener actividad insecticida y acaricida. Por ejemplo, los documentos WO2007105814, WO2008122375 y WO2009035004 enumeran ciertas amidas unidas a alquileo. El documento WO2010032437 desvela que la bencil amida puede desplazarse a la posición orto de la isoxazolina. Adicionalmente, el documento WO2007/075459 desvela fenil isoxazolininas sustituidas con heterociclos de 5 a 6 miembros y los documentos WO2010/084067 y WO2010/025998 desvelan fenil isoxazolininas sustituidas con arilo y heteroarilos condensados de 10 a 11 miembros. En los documentos WO2011/104089 y WO2009/063910 se han descrito procedimientos quirales para la fabricación de isoxazolininas. En el documento WO2008/096746 se describieron algunos derivados de espiro-azetidina isobenzofurano para el tratamiento de la diabetes e hiperlipidemia. Sin embargo, ninguna de estas citas bibliográficas ilustran isoxazolininas espirocíclicas sustituidas o procedimientos para la fabricación de los compuestos espirocíclicos, ni la técnica anterior indica que tales compuestos sean útiles contra un espectro de especies parasitarias de interés en animales de compañía, ganado o aves de corral contra las diversas fases del ciclo de vida morfológico de parásitos.

25 A pesar de la disponibilidad de agentes antiparasitarios eficaces, de amplio espectro, sigue existiendo la necesidad de un producto más seguro, cómodo, eficaz y ecológico que supere la amenaza omnipresente del desarrollo de resistencia.

30 La presente invención supera una o más de las diversas desventajas de, o mejora sobre, las propiedades de los compuestos existentes. Particularmente la presente invención desarrolla nuevos compuestos de azetidina sustituidos con isoxazolina espirocíclica que demuestran tales propiedades.

Sumario

35 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos, y sales veterinariamente aceptables de los mismos, que actúan como parasiticidas, en particular, ectoparasiticidas; por lo tanto pueden usarse para prevenir, tratar, repeler y controlar infecciones e infestaciones por acáridos e insectos en animales. Adicionalmente, la presente invención contempla el control y la prevención de enfermedades transmitidas por garrapatas, por ejemplo, enfermedad de Lyme, anaplasmosis canina y bovina, erliquiosis canina, rickettsiosis canina, babesiosis canina y bovina, aborto epizoótico bovino y teileriosis. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (1)



en la que

X es -O- y W es -CH₂-;

cada uno de R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo C₁-C₆;

R³ es haloalquilo;

R⁴ es -C(O)R⁵;

R⁵ es alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆;

en el que cada uno del resto R⁵ alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR^c, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -SC(O)R, -SCN o -C(O)NR^aR^b; y

en el que cada uno del resto R⁵ alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, halo, oxo, =S, =NR⁷, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ hidroxilalquilo C₁-C₆, -SH, -S(O)_pR^c y haloalcoxi C₁-C₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)_pR^c o alcoxi C₁-C₆;

R es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente halo;

R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆; en el que el alquilo y alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, halo o -S(O)_pR;

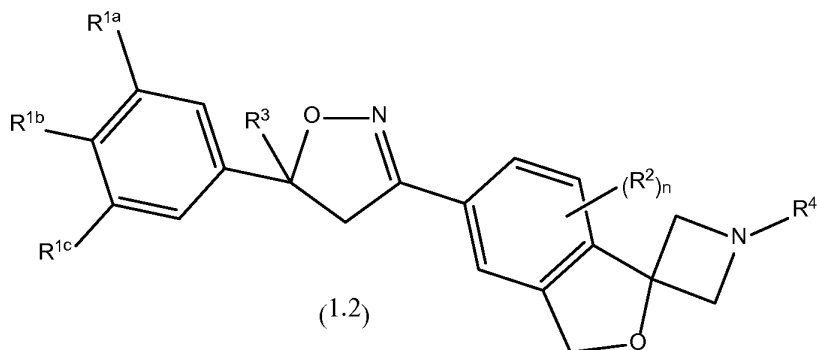
R^c es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R, -SCN o -C(O)NR^aR^b;

n es el número entero 0; y

p es el número entero 0, 1 o 2;

estereoisómeros del mismo, y sales veterinariamente aceptables del mismo.

El compuesto de Fórmula (1) cuando X es -O- y W es -CH₂- también se representa como la Fórmula (1,2).



En otro aspecto más de la presente invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y haloalquilo C₁-C₆. En otro aspecto más de la presente invención, cada uno de R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo y -CF₃. En otro aspecto de la presente invención, R^{1a} y R^{1c} son ambos cloro y R^{1b} es flúor.

En otro aspecto más de la presente invención, R³ es -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y -CF₂Cl. En otro aspecto más de la presente invención, R³ es -CF₃.

En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es alquilo C₁-C₆. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo e isobutilo. Cada uno de los alquilos C₁-C₆ de R⁵ puede ser opcionalmente como se define en el presente documento, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, halo, trifluorometilo, tiometilo, tiotrifluorometilo, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃ y -NHCHO. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilo. Cada uno de los alquil C₀-C₆-cicloalquilos C₃-C₆ de R⁵ puede ser opcionalmente como se define en el presente documento, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, -CH₂OH, halo, metilo, etilo y trifluorometilo. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es alquilheteroarilo C₀-C₆. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es -CH₂pirazol y -CH₂piridazina. Cada uno de los restos alquilheteroarilo C₀-C₆ de R⁵ puede ser opcionalmente como se define en el presente documento, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, metilo, halo y trifluorometilo. En otro aspecto más de la presente invención, R⁵ es alquilheterociclo C₀-C₆. En otro aspecto más de la presente invención R⁵ es oxetano, tiatano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y pirrolidina. Cada uno de los restos alquilheterociclo C₀-C₆ de R⁵ puede ser opcionalmente como se define en el presente documento, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, -CH₂OH, metilo, oxo y trifluorometilo.

En otro aspecto de la presente invención, están compuestos de Fórmula (1) seleccionados ente:

1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-((trifluorometil)tio)etanona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-hidroxietanona;
 ciclobutil(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)metanona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona;
 N-(2-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-oxoetil)formamida;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)propan-1-ona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 2-ciclopropil-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)-metanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidin-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;

- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-metilbutan-1-ona;
 5 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-hidroxibutan-1-ona;
 10 ciclopropil(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)metanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)butan-1-ona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(tietan-3-il)metanona;
 15 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (R)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (S)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 20 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 25 1-(5'-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 30 1-(5'-(5-(4-bromo-3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 35 (S)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3-bromo-5-clorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 40 1-(5'-(5-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 45 1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 50 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 (R)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 (S)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona, o un estereoisómero de los mismos o una sal veterinariamente aceptable de los
 55 mismos.

En otro aspecto de la presente invención, está el compuesto de Fórmula (1):

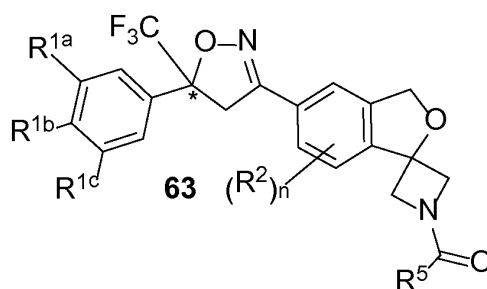
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 60 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;

- (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 5 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 10 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (R)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (S)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 15 1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 20 1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 25 2-(metilsulfinil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 (R)-2-(metilsulfinil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona; y
 (S)-2-(metilsulfinil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona, o un estereoisómero de los mismos o una sal veterinariamente aceptable de los mismos.
 35

En otro aspecto de la presente invención, está el compuesto de Fórmula (1):

1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona y (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona.

- 40 En otro aspecto de la presente invención, está un procedimiento para preparar las espiroisoxazolinas quirales de Fórmula (63) del Esquema 6,



en la que

- 45 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo C₁-C₆;
 R⁵ es alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆;
 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)_pR^c o alcoxi C₁-C₆;
 R es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente halo;
 R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆; en el que el alquilo y alquilcicloalquilo están
 50 opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado entre 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 , alquilfenilo C_0-C_3 , alquilheteroarilo C_0-C_3 o alquilheterociclo C_0-C_3 , cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-S(O)_pR$, $-SH$, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SC(O)R$, $-SCN$ o $-C(O)NR^aR^b$;

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

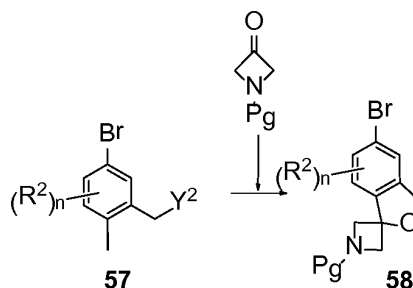
en el que el resto alquilheteroarilo C_0-C_6 o alquilheterociclo C_0-C_6 de R^5 puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, oxo, $=S$, $=NR^7$, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , hidroxialquil C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-SH$, $-S(O)_pR$, y C_1-C_6 haloalcoxi;

n es el número entero 0;

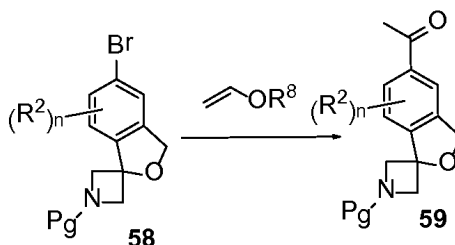
p es el número entero 0, 1 o 2; y

* representa un centro quiral, estereoisómeros del mismo, y sales veterinariamente aceptables del mismo, comprendiendo dicho procedimiento, opcionalmente en un disolvente,

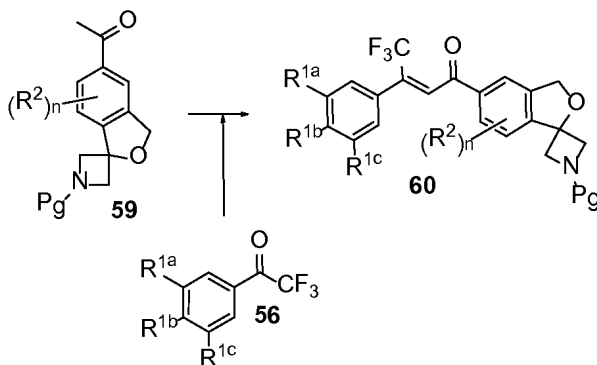
a) metalación de un derivado de yodobromobencilo de Fórmula 57 con un reactivo de Grignard o intercambio halógeno-metal con un alquil litio y reacción con una azetidiona protegida en un procedimiento en un solo reactor o en un procedimiento por etapas para proporcionar un compuesto de Fórmula 58, en la que Y^2 es bromo, cloro, yodo, hidroxilo o un grupo saliente de sulfonato;



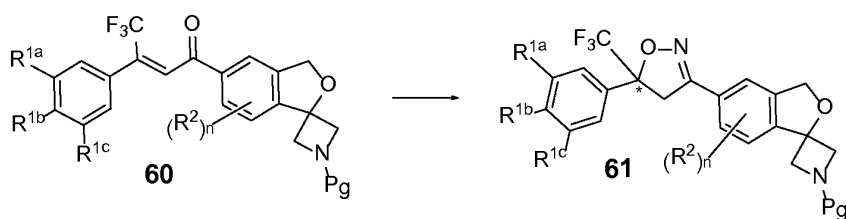
b) condensación catalizada por paladio de un compuesto de Fórmula 58 con un vinil éter para proporcionar un compuesto de Fórmula 59, en la que R^8 es un alquilo C_1-C_6 ;



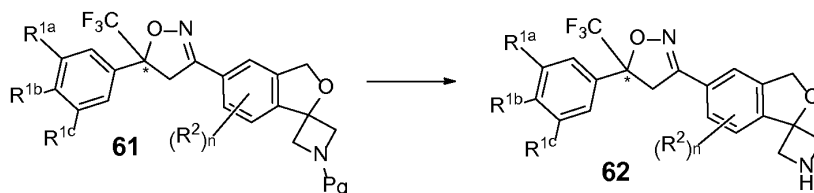
c) condensación de un compuesto de Fórmula 59 con una trifluoroacetofenona sustituida de Fórmula 56 para proporcionar un compuesto de Fórmula 60;



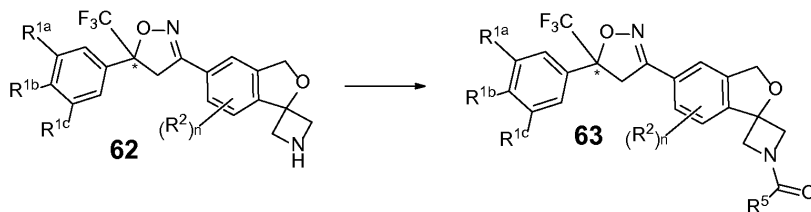
d) adición de hidroxilamina a un compuesto de Fórmula 60 y ciclación en presencia de un catalizador quiral basado en quinina para proporcionar un compuesto de Fórmula 61;



e) eliminación del grupo protector de azetidina del compuesto de Fórmula 61 para proporcionar un compuesto de Fórmula 62; y



5 f) acoplamiento del compuesto de Fórmula 62 con un ácido o cloruro de ácido en condiciones de formación de amida convencionales para proporcionar un compuesto de Fórmula 63,



10 En otro aspecto de la presente invención, está un procedimiento para preparar las espiroisoxazolininas quirales de Fórmula (63) del Esquema 6, en la que el resto alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ de R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, hidroxialquil C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆ o -S(O)_pR^c; y en la que el resto alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆ de R⁵ puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, hidroxilo, hidroxialquil C₁-C₆-, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆; R^c es alquilo C₁-C₆; n es el número entero 0; y

p es el número entero 0, 1 o 2; estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

15 En otro aspecto de la presente invención, está un procedimiento para preparar las espiroisoxazolininas quirales de Fórmula (63) del Esquema 6, en la que cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, cloro, flúor, bromo o trifluorometilo;

20 R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, en el que cada sustituyente puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₆ o -S(O)_pR^c; o R⁵ es tianilo, pirazolilo o -CH₂pirazolilo, en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo o alquilo C₁-C₆; y R^c es metilo o etilo; estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

25 En otro aspecto de la presente invención, está un procedimiento para preparar las espiroisoxazolininas quirales de Fórmula (63) del Esquema 6, que comprende, opcionalmente en un disolvente, en el que el derivado de yodobromobencilo es 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno y la azetidina protegida es éster terc-butílico del ácido 3-oxoazetidín-1-carboxílico o 1-benzhidrilazetidín-3-ona.

En otro aspecto de la presente invención, está un procedimiento para preparar las espiroisoxazolininas quirales de Fórmula (63) del Esquema 6, en la que cada uno de R^{1a} y R^{1c} es cloro, R^{1b} es flúor y R⁵ es -CH₂S(O)₂CH₃; estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

30 En otro aspecto de la presente invención, están compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato terc-butilo;

1-benzhidril-5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];

5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;

1-(1-benzhidril-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-5'-il)etanona;

35 5'-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;

5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-

5 carboxilato de (R)-terc-butilo;
 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
 (E/Z)-1-(1-benzhidril-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-5-il)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona;
 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;
 para-tolueno sulfonato de (R)-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];
 10 para-tolueno sulfonato de (S)-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];
 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];
 15 (R)-1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];
 (S)-1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]; y
 para-tolueno sulfonato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran].

20 En otro aspecto de la presente invención, es una composición veterinaria que comprende a) un compuesto de Fórmula (1), estereoisómeros del mismo o una sal veterinariamente aceptable del mismo y (b) un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), estereoisómeros del mismo o una sal veterinariamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable.

25 La composición puede comprender al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferidos incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos y se describen en el presente documento.

30 La composición puede comprender al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferidos incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos y se describen en el presente documento. En un aspecto de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona de amitraz, amino acetonitrilos, antihelmínticos (por ejemplo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, paraherquamida, parbendazol, piperacinas, praziquantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantelo, oxantel, morantel, y similares), avermectinas (por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamacina, fipronil, hidropreno, quinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piriproxifeno y espinosad. En otro aspecto de la presente invención, el agente adicional se selecciona de un amino acetonitrilo, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, paraherquamida, parbendazol, praziquantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantelo, oxantel, morantel, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamacina, fipronil, hidropreno, quinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, piriproxifeno y espinosad. En otro aspecto más de la presente invención, el agente adicional se selecciona de un amino acetonitrilo, paraherquamida, praziquantel, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la presente invención, el agente adicional se selecciona de abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la presente invención, el agente adicional se selecciona de abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la presente invención, el agente adicional se selecciona de moxidectina, selamectina y milbemicina oxima. En otro aspecto más de la presente invención, el agente adicional se selecciona de moxidectina y milbemicina oxima.

Los compuestos de Fórmula (1) pueden usarse para la fabricación de un medicamento.

55 En otro aspecto más de la presente invención se proporciona el compuesto de Fórmula (1) de la presente invención para usar en el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal. Tal tratamiento incluye la etapa de administrar a dicho animal, que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, o sal del mismo veterinariamente aceptable. El animal puede ser un mamífero y en un aspecto específico de la presente invención es un animal de compañía (por ejemplo, un perro, gato o caballo). El animal también puede ser ganado (por ejemplo, oveja, cabra, vaca y cerdo) o el animal es un ave, específicamente, aves de corral (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso) o el animal es un pez. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o tópica. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, también pueden administrarse al animal por 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 tópica.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona el uso de compuestos de Fórmula (1) en el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administrar a dicho animal, que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, o sal del mismo veterinariamente aceptable, en combinación con al menos un agente veterinario adicional. El animal es un mamífero, el cual en un aspecto de la presente invención es específicamente un animal de compañía (por ejemplo, un perro, gato o caballo). El animal puede ser ganado (por ejemplo, oveja, cabra, vaca y cerdo) o un ave, específicamente, aves de corral (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso) o un pez. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, pueden administrarse al animal por vía oral o tópica. Los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, también pueden administrarse al animal por 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 tópica. De manera igualmente preferida, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección.

Los compuestos de la presente invención en solitario, o en combinación con un agente (o agentes) veterinario adicional, pueden administrarse (a) como una composición veterinaria individual que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal del mismo veterinariamente aceptable y opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable; o (b) como dos composiciones veterinarias por separado que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal del mismo veterinariamente aceptable y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente veterinario adicional, como se describe en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable. Las composiciones veterinarias pueden administrarse de manera simultánea o secuencial y en cualquier orden.

DEFINICIONES

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

"Agente (o agentes) veterinario adicional", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere a otros compuestos o productos veterinarios o farmacéuticos que proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos agentes que son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria en un animal, como se describe en el presente documento.

"Alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un resto oxígeno que tienen un sustituyente alquilo adicional. La porción alquilo (es decir, resto alquilo) de un grupo alcoxi tiene la misma definición que se da después. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y similares.

"Alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a radicales alcano de hidrocarburo monovalente saturado de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado y puede estar sin sustituir o sustituido. Por ejemplo, la expresión "alquilo (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no exclusivos de grupos alquilo (C_1 - C_6) incluyen, pero sin limitación, 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 por uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento. Además, cuando se usan en compuestos palabras, tales como alquilfenilo, dicho resto alquilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos no limitantes de la expresión de compuesto alquilfenilo incluyen: alquilfenilo C_1 es $-CH_2$ fenilo, alquilfenilo C_2 es $-CH_2CH_2$ fenilo, fenilo C_0 es fenilo y similares.

"Animal (o animales)", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere a un animal individual que es un mamífero, ave o pez. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado que es un ser humano y no humano, que es miembro de la clase taxonómica de los Mamíferos. Ejemplos no-exclusivos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Ejemplos no-exclusivos de un animal de compañía incluyen: perro, gato, llama y caballo. Los animales de compañía preferidos son perro, gato y caballo. Se prefiere más el perro. Los ejemplos no-exclusivos de ganado incluyen: porcino, camello, conejo, cabra, oveja, ciervo, alce, vacuno (ganado) y bisontes. El ganado preferido es el vacuno y el porcino. Específicamente, ave se refiere a un animal vertebrado de la clase taxonómica de las Aves. Las aves tienen plumas, alas, son bípedas, endotérmica y ponen huevos. Los ejemplos no exclusivos de aves incluyen aves de corral (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso), las cuales se definen en el presente documento como aves de corral. Específicamente, pez se refiere a la clase taxonómica de Condrictios (peces cartilaginosos, por ejemplo, tiburones y rayas) y Osteictios (peces óseos) que viven en el agua, poseen agallas o piel cubierta de moco para la respiración, poseen aletas y pueden tener escamas. Los ejemplos no exclusivos de peces incluyen tiburón, salmón, trucha, pescado blanco, barbo, tilapia, róbalo, atún, fletán, rodaballo, platija, lenguado, lubina, anguila, limanda, mero y similares.

"Carbocíclico", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros que contiene únicamente átomos de carbono y puede ser

monocíclico o parte de un anillo condensado o resto de anillo espiro. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

5 "Quiral", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a las características estructurales de una molécula que hace imposible que se superponga sobre 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 ambos enantiómeros S y R.

"Los compuestos de la presente invención", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a compuestos de Fórmula (1), y estereoisómeros de los mismos.

10 "Cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo carbocíclicos totalmente saturados o parcialmente saturados. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos parcialmente saturados incluyen: ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohepta-1,3-dieno y similares. Son cicloalquilos preferidos, anillos monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar unido al resto quiral por uno cualquiera de los átomos de carbono en el anillo carbocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente. Además, cuando se usan en palabras de compuesto, tales como alquilocicloalquilo, dicho alquilo y resto cicloalquilo tiene el mismo significado que se define en el presente documento y puede estar unido al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ incluyen, metilciclopropano (alquil C₁-cicloalquilo C₃ o -CH₂ciclopropano), etilciclopropano (alquil C₂-cicloalquilo C₃ o -CH₂CH₂ciclopropano), metilciclobutano (alquil C₁-cicloalquilo C₄ o -CH₂ciclobutano), etilciclobutano (alquil C₂-cicloalquilo C₄ o -CH₂CH₂ciclobutano), metilciclohexano (alquil C₁-cicloalquilo C₆ o -CH₂ciclohexano) y similares. Alquil C₀-cicloalquilo C₃-C₆ es cicloalquilo C₃-C₆. Los restos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

25 "Halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Además, cuando se usan en palabras de compuesto, tales como "haloalquilo" o "haloalcoxi", dichos alquilo o alcoxi pueden estar parcial o totalmente sustituidos con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y dichos restos alquilo o alcoxi tienen el mismo significado de antes y pueden estar unidos al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CCl₂- y similares. El término "haloalcoxi" se define de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O- y similares.

30 "Heteroarilo" o "Het", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, 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 de anillo condensado y monocíclico contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre N, O o S, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos. Los 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. Los ejemplos no exclusivos de heteroarilos condensados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoimidazolilo, 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 por uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno en el anillo monocíclico o condensado. Además, cuando se usan en palabras de compuesto, tales como alquilheteroarilo, dichos restos alquilo y heteroarilo tienen el mismo significado que se ha definido en el presente documento y pueden estar unidos al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, alquilheteroarilo C₀ es heteroarilo, alquilheteroarilo C₁ es -CH₂heteroarilo, alquilheteroarilo C₂ es -CH₂CH₂heteroarilo, y similares. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

35 "Heterociclo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo monocíclico parcialmente saturado o saturado de 3 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre 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. Los 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 por uno cualquiera de los átomos de carbono o heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Además, cuando se usan en palabras de compuesto, tales como alquilheterociclo, dicho resto alquilo y heterociclo tienen el mismo significado que se ha definido en el presente documento y pueden estar unidos al resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Por ejemplo, alquilheterociclo C₀ es heterociclo, alquilheterociclo C₁ es -CH₂heterociclo, alquilheterociclo C₂ es -CH₂CH₂heterociclo, y similares. Los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

60 "Opcionalmente sustituido", se usa en el presente documento de forma intercambiable con le frase sustituido o sin sustituir. A menos que se indique otra cosa, 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 sustituyente. Por tanto, la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" significa que el número de sustituyentes puede variar de cero hasta varias posiciones disponibles para sustitución.

5 "Parásito(o parásitos)", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos. Los endoparásitos son parásitos que viven dentro del cuerpo de su hospedador e incluyen helmintos (por ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos. Los ectoparásitos son organismos del Filo Artrópodos (por ejemplo, arácnidos, insectos y crustáceos (por ejemplo, copépodos- pulgas de mar) que se alimentan a través o sobre la piel de su hospedador. Los arácnidos preferidos son el orden Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Los insectos preferidos son mosquitos pequeños, pulgas, mosquitos, moscas mordedoras (mosca de los establos, mosca de los cuernos, moscardón, mosca del caballo y similares), chinches y piojos. Los compuestos preferidos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de parásitos, es decir, el tratamiento de una infección o infestación parasitaria.

15 "Grupo protector" o "Gp", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una amina en el compuesto protegiendo de esta manera su funcionalidad aunque permitiendo la reacción de otros grupos funcionales en el compuesto. Los 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*-nitrocinnamoilo, picolinoilo, acilisotiocianato, aminocaproilo, benzoilo y similares), grupos aciloxi (por ejemplo, 1-*tert*-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 bencilcarbamatós.

20 "Grupo saliente sulfonato", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a aniones con la fórmula general RSO_2O^- . Los ejemplos no limitantes de un grupo saliente sulfonato incluyen: mesilato ($R=CH_3$), triflato ($R=CF_3$), tosilato ($R=CH_3C_6H_4$), besilato ($R=C_6H_5$), tresilato ($R=CH_2CF_3$) y similares.

25 "Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere a una cantidad de los compuestos de la presente invención que (i) trata la infección o infestación parasitaria particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular descritos en el presente documento.

30 "Tratamiento", "tratar", y términos similares, como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, se refiere a invertir, aliviar o inhibir la infección, infestación o afección parasitaria. Como se usa en el presente documento, estos términos también incluyen, dependiendo de la afección del animal, la prevención de la aparición de un trastorno o afección, o de los síntomas asociados con un trastorno o afección, incluyendo la reducción de la gravedad de un trastorno o afección o síntomas asociados con esto antes de padecer dicha infección o infestación. Por tanto, tratamiento puede referirse a la administración de los compuestos de la presente invención a un animal que, en el momento de la administración, no padece la infección o infestación. Tratar también incluye prevenir la reaparición de una infección o infestación o de los síntomas asociados con esto, así como referencias a "combatir" (por ejemplo, destruir, repeler, expulsar, incapacitar, impedir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar).

40 La expresión "veterinariamente aceptable", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra manera, indica que la sustancia o la composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con el resto de principios que comprenden una formulación, composición, y/o con el animal que se está tratando con los mismos. La expresión "farmacéuticamente" aceptable posee el mismo significado que el indicado para "veterinariamente" aceptable.

45 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.

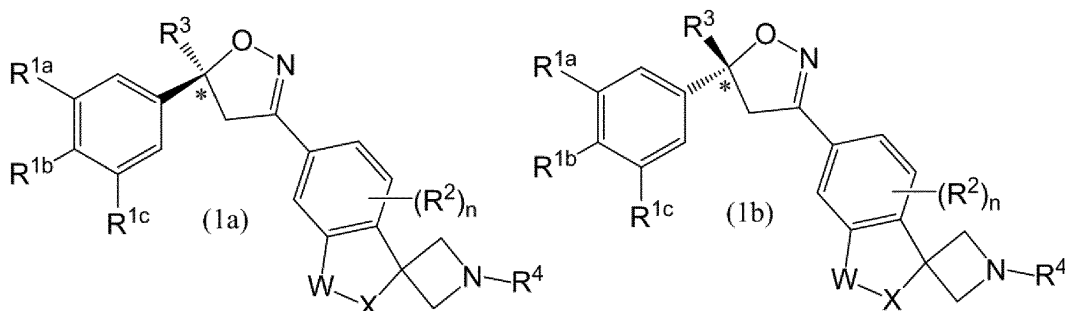
50 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los que se conocen bien en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles en el mercado, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por procedimientos que se describen de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1; 19, Wiley, Nueva York (1967, 1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein)). Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante demuestran 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 posterior.

Un experto en la materia apreciará que otros materiales de partida adecuados, reactivos y rutas sintéticas pueden usarse para sintetizar los compuestos de la presente invención y una diversidad de derivados de los mismos. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos para el experto en la materia.

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

Pueden separarse mezclas enantioméricas en sus enantiómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica pueden encontrarse 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 materia apreciará que uno estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos beneficiosos cuando se enriquecen en relación al otro u otros estereoisómeros o cuando se separa del otro u otros estereoisómeros. Además, el experto en la materia sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, dos enantiómeros posibles de Fórmula 1 se representan como Fórmula 1a y Fórmula 1b, implicando el centro quiral de isoxazolina espirocíclica identificado con un asterisco (*). Las representaciones moleculares trazadas en el presente documento siguen convenciones convencionales para representar estereoquímica. Los sustituyentes, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^4 , W, X y n son como se define en el presente documento.



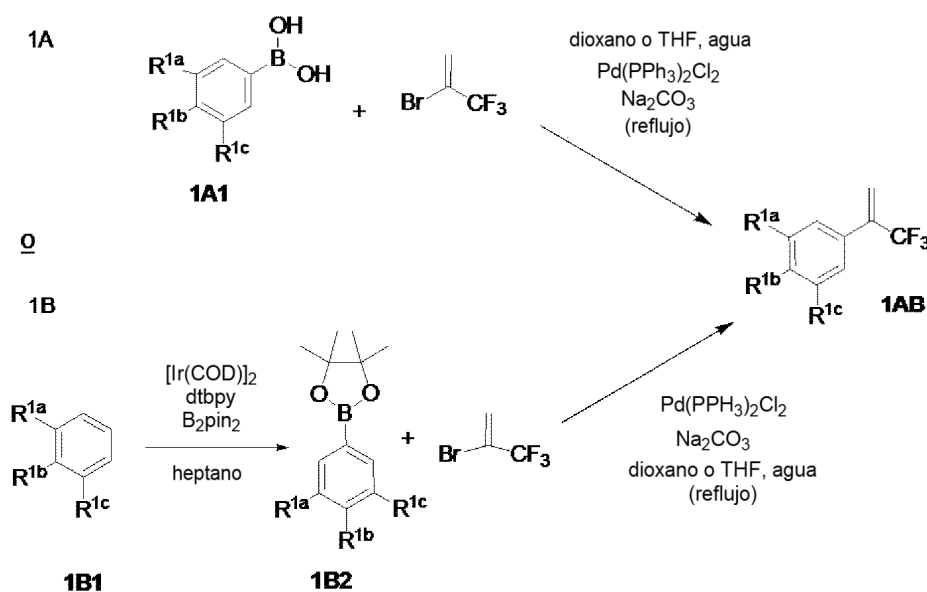
Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante demuestran rutas potenciales para sintetizar intermediarios clave y compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos posterior. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otros materiales de partida adecuados, reactivos y rutas sintéticas para sintetizar los intermediarios y compuestos de la presente invención y una diversidad de derivados de los mismos. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales. Los esquemas 1-17 indican los procedimientos generales útiles para la preparación y aislamiento de compuestos de la presente invención. Debe entenderse que, sin embargo, la presente invención, según se describe en su totalidad en el presente documento y como se enumera en las reivindicaciones, no pretende quedar limitada por los detalles de los siguientes esquemas o modos de preparación.

En la preparación de compuestos de la presente invención, la protección de funcionalidades aisladas o intermediarios de reacciones indeseadas puede realizarse con un grupo protector. El término "grupo protector" o "Gp" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el 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. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen: 1-*terc*-butiloxicarbonilo (Boc), grupos acilo que incluyen: formilo, acetilo, cloroacetilo, tricloro-acetilo, *o*-nitrofenilacetilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, trifluoroacetilo, acetoacetilo, 4-clorobutirilo, isobutirilo, *o*-nitrocinnamoilo, picolinoilo, acilisotiocianato, aminocaproilo, benzoilo y similares; y grupos aciloxi que incluyen: metoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1,1-dimetil-propiniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y similares. De forma análoga, pueden usarse difenilmetano y bencilcarbamatos como grupos protectores de amina. Los grupos protectores adecuados y sus usos respectivos se determinan fácilmente por un experto en la materia. 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 posteriores, los siguientes catalizadores/reactivos y diversas abreviaturas incluyen: fase móvil (MP); cromatografía de fluidos supercríticos (SFC); N,N-dimetilformamida (DMF); dimetilacetamida (DMA); acetonitrilo (ACN o Acn); ácido fórmico (FA); diclorometano (DCM); N-cloro-succinimida (NCS); etanol (EtOH); metil terc-butil éter (MTBE); trietilamina (TEA); metanol (MeOH), tetrahidrofurano (THF); acetato de etilo (EtOAc); ácido trifluoroacético (TFA); trifenilfosfina paladio (Pd(PPh₃)₄); (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)óxido (TEMPO); e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); bis(trimetilsililo) potásico (KHMDS); N-clorosuccinimida (NCS); 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP); amidacarbonildiimidazol (CDI); hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo, MsCl); cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl); t-butiloxicarbonilo (BOC); acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂); y borohidruro de litio (LiBH₄).

Esquema 1

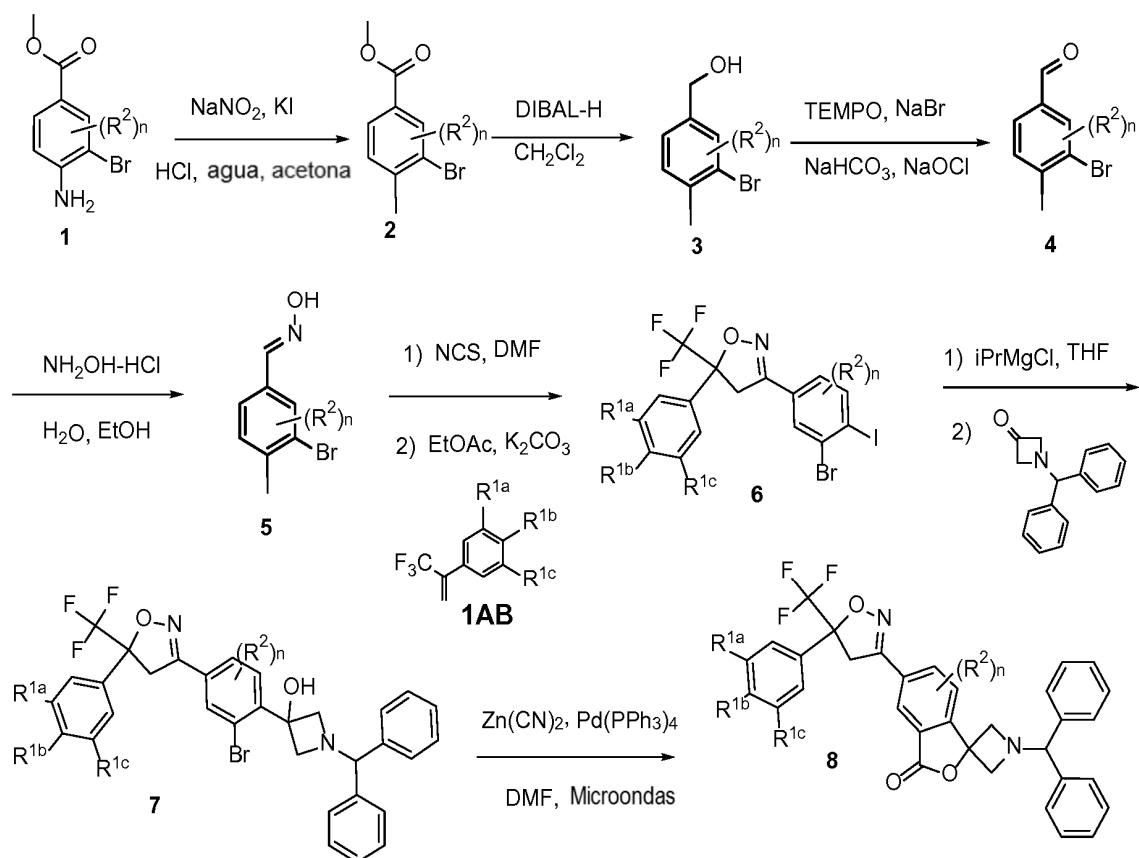


R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son como se definen en el presente documento.

Las aril olefinas (1AB) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. Los organoboratos necesarios pueden prepararse como intermedios de éster boronato (1B2) a partir de procedimientos de la bibliografía (*Org. Lett.* 2007, 9, 761-764) o adquirirse en forma de ácidos borónicos (1A1), tales como ácido 3,5-dicloroborónico de Aldrich. Los compuestos intermedios 1A1 o 1B2 pueden unirse a dioxano o THF y agua, seguido de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno, carbonato potásico y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II para proporcionar los compuestos intermedios de olefina (1AB).

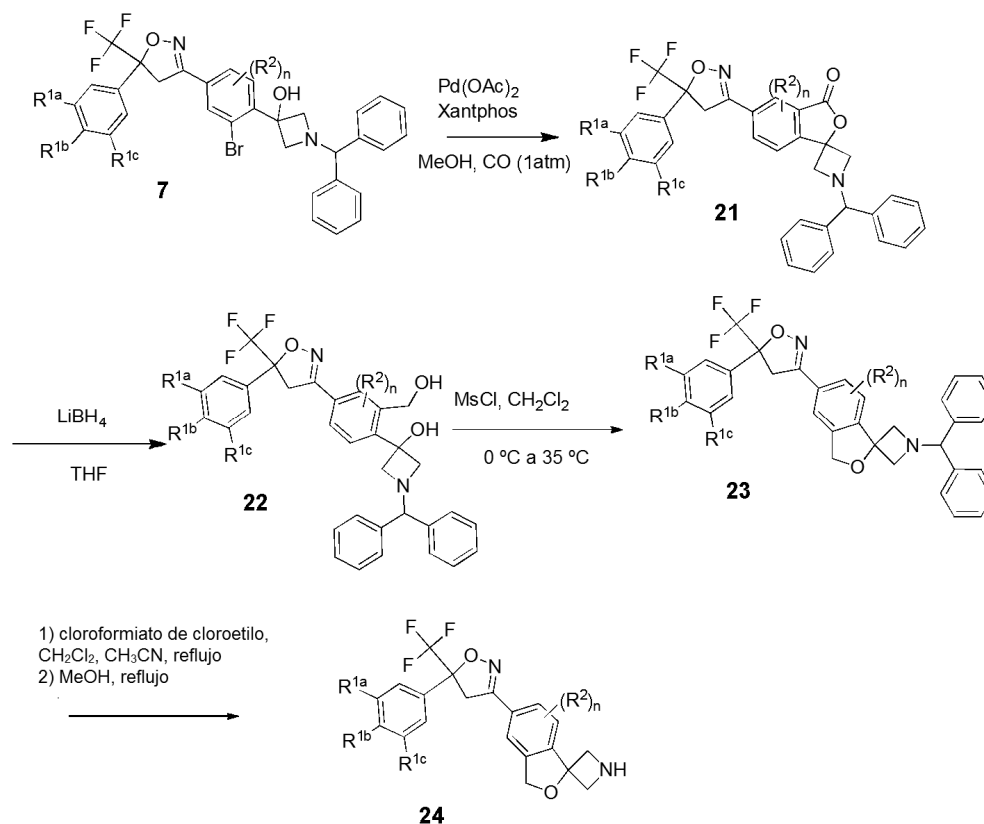
Esquema 2

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R² y n son como se definen en el presente documento.



5 El yodoéster **2** puede prepararse por tratamiento del aminoéster **1** con nitrito sódico y yoduro potásico. La reducción del éster para dar el alcohol con hidruro de diisobutilaluminio seguido de oxidación con TEMPO o Dess-Martin proporciona el yodoaldehído **4**. Este aldehído puede someterse a condensación con hidroxilamina, cloración y ciclación la isoxazolina **6**. La formación de Grignard usando iPrMgCl sucede de manera selectiva con el yodo y el organometálico resultante se añade a la azetidinona N-prottegida para proporcionar la fenilazetidina **7**. La lactona **8** puede prepararse a través de cianación catalizada por metal seguido de ciclación intramolecular después de tratamiento acuoso.

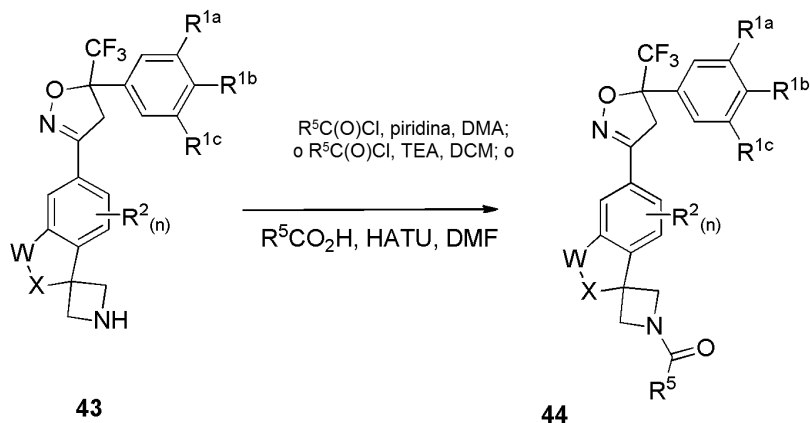
Esquema 3



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

- 5 La fenilazetidina **7** puede someterse a ciclación intramolecular catalizada por metal en presencia de monóxido de carbono para proporcionar la lactona **21**. La reducción de **21** usando un agente reductor, tal como LiBH_4 proporciona el bis-alcohol **22**. La mesilación posterior usando cloruro de metanosulfonilo, seguido de desplazamiento del grupo saliente, da el éter **23**. Además, pueden fabricarse análogos de nitrógeno o azufre del éter **23** de una manera similar empleando un derivado de amina o tioacetato. La eliminación del grupo protector benzhidrido con cloroformiato de cloreto proporciona la azetidina **24**.

10 Esquema 4

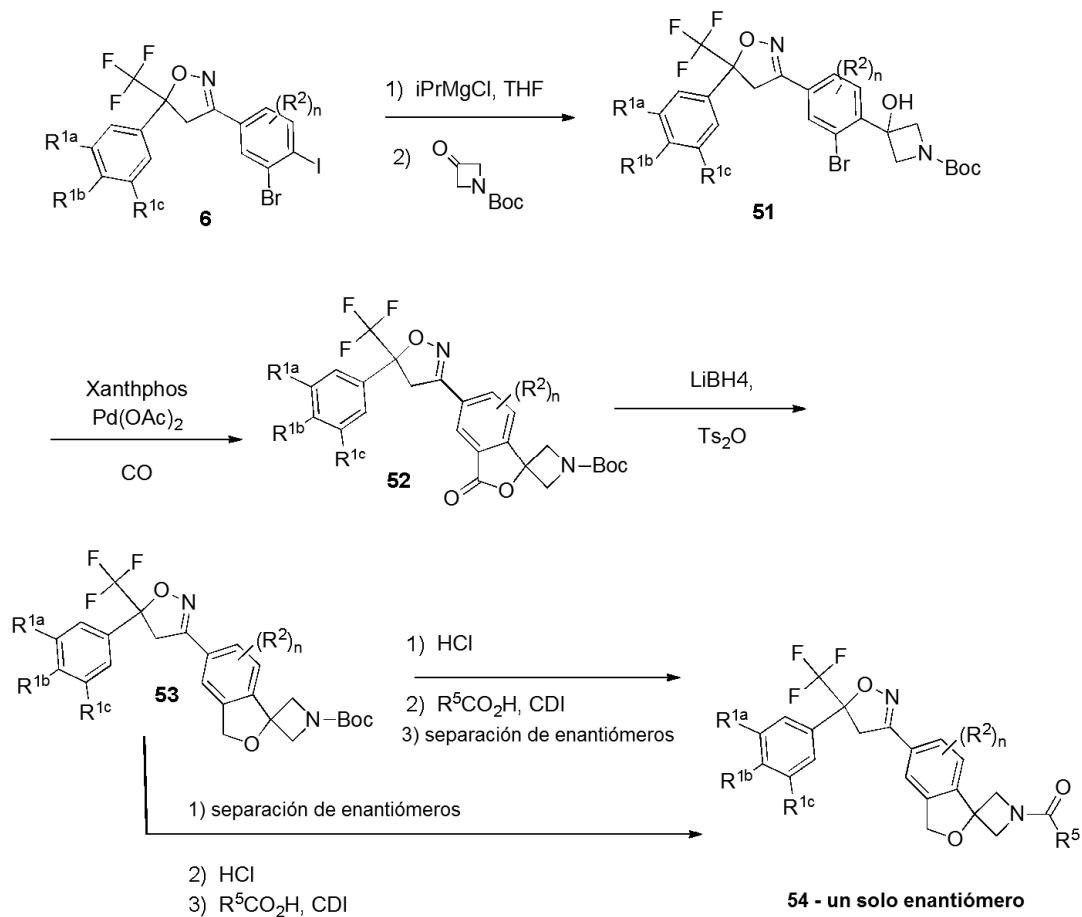


R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^5 , X, W y n son como se definen en el presente documento.

- 15 Pueden prepararse análogos de amida del anillo azetidina como se muestra en el Esquema 10. La acilación del anillo azetidina puede realizarse por reacción de la azetidina **43** con un cloruro de ácido en piridina/DMA o mediante una condensación con un ácido carboxílico utilizando un agente de condensación, tal como HATU o HOBt para

proporcionar la azetidina sustituida **44**.

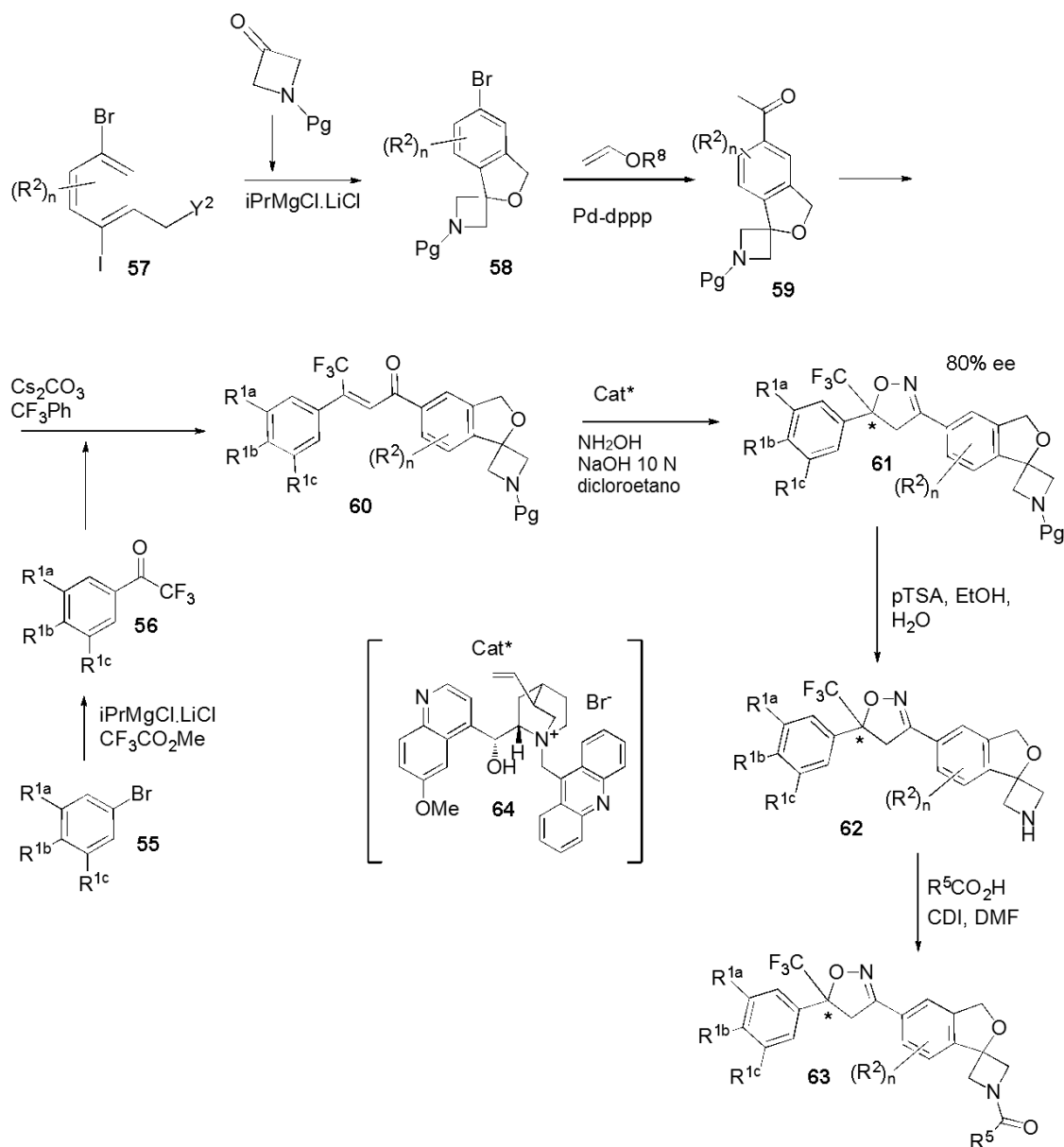
Esquema 5



R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R⁵ y n son como se definen en el presente documento.

- 5 Los enantiómeros individuales de los compuestos descrito en el presente documento pueden obtenerse a partir de separación por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). La separación por SFC quiral del intermedio **53** proporciona un intermedio quiral que puede desarrollarse para dar el enantiómero individual de las espiroazetidinas descritas. Como alternativa, puede realizarse separación quiral en el producto racémico final para proporcionar ambos enantiómeros de **54** como productos discretos. Pueden encontrarse condiciones para la separación quiral en
- 10 la sección de ejemplos.

Esquema 6 – Síntesis quiral



R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^5 y n son como se definen en el presente documento. El sustituyente R^8 representa un resto alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares). Pg es un grupo protector, por ejemplo Boc, difenilmetano o un carbamato de bencilo e Y^2 puede ser bromo, cloro, yodo, hidroxilo o un grupo saliente. El asterisco (*) representa un centro quiral, (es decir, estereoquímica R o S).

5

10

15

Una síntesis quiral de los compuestos descritos en el, puede conseguirse de acuerdo con el Esquema 16. A partir de derivado de yodobromobencilo **57**, la formación de Grignard y condensación con proporcióna 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo proporciona el 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo proporciona la acetofenona **59** que puede someterse a condensación catalizada por paladio con un vinil éter proporciona la acetofenona **59** que puede someterse a condensación con la trifluoroacetofenona **56** para dar la chalcona **60**. La adición de hidroxilamina y ciclación en presencia de un catalizador quiral, tal como **64** proporciona el enantiómero deseado de la isoxazolina **61** con un 80 % ee. La eliminación del grupo protector Boc puede conseguirse en condiciones ácidas, tales como ácido para-toluenosulfónico en una mezcla de etanol/agua para proporcionar la azetidina quiral **62** que puede someterse a acoplamiento como se ha descrito previamente para proporcionar las amidas quirales **63**.

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

La presente invención incluye todos los compuestos veterinariamente aceptables y marcados isotópicamente de Fórmula (1), en los que uno o más átomos están reemplazados con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

- 5 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , 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 , y de azufre, tales como ^{35}S .

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

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

20 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de Fórmula (1) con un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien vehículos, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles en agua y/o expansores, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y del fin para el que va a aplicarse el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes que los expertos en la materia reconocen como inocuos para administrar a un animal. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación agradable del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición veterinaria del mismo) o ayudan en la fabricación del producto veterinario (es decir, medicamento).

25 Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Veterinaria 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 a granel (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)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes. Los compuestos de la presente invención se formulan típicamente en formas de dosificación veterinarias para proporcionar una forma de dosificación fácilmente controlable para la administración.

30 Los compuestos pueden administrarse en solitario o en una formulación apropiada para el uso específico contemplado, la especie particular del animal hospedador que va a tratarse y el parásito implicado. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos veterinariamente aceptables. El término "excipiente", "diluyente" o "vehículo", se usa en el presente documento para describir cualquier principio distinto al de los compuestos de Fórmula (1) o cualquier agente antiparasitario adicional. La elección del excipiente, diluyente o vehículo dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente, vehículo o diluyente sobre la solubilidad y estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por administración oral, tópica y subcutánea. La administración preferida de los compuestos de Fórmula (1) es en una forma de dosificación oral sólida o líquida.

40 Los compuestos de Fórmula (1) pueden administrarse por vía oral mediante cápsulas, bolo, comprimidos, polvos, pastillas para chupar, masticables, multi y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, películas, pulverizaciones o en forma líquida. Este es un procedimiento de administración preferido y como tal es deseable desarrollar compuestos activos de Fórmula (1) que sean particularmente adecuados para tales formulaciones. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente 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, brebajes y elixires. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido precedente, por

ejemplo, de un sobre. Los brebajes orales se preparan normalmente disolviendo o suspendiendo el principio activo en un medio adecuado. 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).

5 Los compuestos pueden administrarse por vía tópica en la piel o en la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Este es un procedimiento de administración preferido y como tal es deseable desarrollar compuestos activos de Fórmula (1) que sean particularmente adecuados para tales formulaciones, por ejemplo, formas líquidas. Las formulaciones típicas para este fin incluyen formulaciones para aplicación por vertido, por aplicación puntual, multi-puntual, en estrías, con peine, con rodillo, por inmersión, pulverización, mousse, champú, polvo, geles, hidrogel, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, vendajes, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, N-metil formamida, éteres de monometilglicol, polietilenglicol, propilenglicol y similares. Pueden incorporarse potenciadores de penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre de 1999). Las formulaciones para aplicación por vertido o puntual pueden prepararse disolviendo los principios activos en un vehículo de transporte 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 glicol éter. Como alternativa, las formulaciones para aplicación por vertido, aplicación puntual o por pulverización pueden prepararse por encapsulación, dejando un resto de un agente activo sobre la superficie del animal, este efecto puede garantizar que los compuestos de Fórmula (1) compuestos posean una persistencia de acción aumentada y sean más duraderos, por ejemplo, puedan ser más resistentes al agua. Las formulaciones tópicas de la combinación contemplada 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).

25 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica mediante una matriz soporte, por ejemplo, una resina sintética o natural, plástico, tela, cuero u otro sistema polimérico en forma de un collar o etiqueta para las orejas. Dicho collar o etiqueta para las orejas puede revestirse, impregnarse, cubrirse, mediante cualquier medio para proporcionar una cantidad veterinariamente aceptable de un compuesto de la presente invención en solitario, o con un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable, y opcionalmente, un agente veterinario adicional o una sal del mismo veterinariamente aceptable.

30 Las composiciones adecuadas para la aplicación por vertido de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por medios de mezcla 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 3 ml/kg.

35 A las formulaciones de la presente invención pueden añadirse agentes para mejorar la persistencia de tales formulaciones sobre la superficie del animal al cual se aplican, para mejorar, por ejemplo, su persistencia sobre el pelaje del animal. Se prefiere particularmente incluir tales agentes en una formulación que vaya a aplicarse como una formulación por vertido o puntual. Los ejemplos de tales agentes incluyen copolímeros acrílicos y en particular copolímeros acrílicos fluorados. Un reactivo particular adecuado es el reactivo con la marca registrada "Foraperle" (Redline Products Inc, Texas, Estados Unidos).

Algunas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos desagradables al gusto para minimizar la exposición oral.

40 Las formulaciones inyectables subcutáneas pueden prepararse en forma de una solución estéril, que puede contener otras sustancias, por ejemplo, bastantes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, éteres 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 los compuestos de la presente invención en solitario o con un agente veterinario adicional en el vehículo líquido de tal manera que la formulación final contenga de aproximadamente el 0,01 al 10 % en peso de los principios activos.

50 Los dispositivos adecuados para la administración subcutánea incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones subcutáneas son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, estas pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa, estéril o como una forma de polvo seco para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua apirógena, estéril. La preparación de formulaciones subcutáneas en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, pueden lograrse fácilmente usando técnicas veterinarias convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de Fórmula (1) usados en la preparación de soluciones subcutáneas puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la realización práctica médica o veterinaria convencional. Además, estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo

contenido en su interior, dependiendo de la especie del animal hospedador que vaya a tratarse, de la gravedad y del tipo de infección o infestación y del peso corporal del animal.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con al menos un agente veterinario adicional incluyendo insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematocidas, antiprotozoos, bactericidas, y reguladores del crecimiento para formar un agente multi-componente que proporcione un espectro incluso más amplio de utilidad veterinaria. Por tanto, 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 que adicionalmente pueda comprender uno o más de un excipiente, diluyente o vehículo.

La siguiente lista de agentes veterinarios adicionales junto con los que pueden usarse los compuestos de la presente invención pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no imponer ninguna limitación. Los ejemplos no limitantes de agentes veterinarios adicionales incluyen: amitraz, arilpirazoles como se indica en las publicaciones WO1998/24767 y WO2005/060749, amino acetónitrilos, antihelmínticos (por ejemplo., albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, paraherquamida, parbendazol, piperazinas, praziquantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pamoato de pirantelo, oxantel, morantel, y similares), avermectinas (por ejemplo., abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbemicina, milbemicina oxima, DEET, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, reguladores de crecimiento de insectos (por ejemplo, hidropreno, quinopreno, metopreno, y similares), mataflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piroxifeno, espinosad y similares. En algunos casos, las combinaciones de un compuesto de Fórmula (1) con un agente (o agentes) veterinario adicional pueden dar como resultado un efecto más que aditivo. Siempre es deseable reducir la cantidad de los principios activos liberados en el entorno garantizando al mismo tiempo un control eficaz de la plaga.

Puede ser deseable administrar un compuesto de la presente invención, estereoisómeros del mismo, en solitario o en una composición 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 estas. En el ámbito de la presente invención se incluye el que dos o más composiciones veterinarias, al menos una de las cuales contenga un compuesto de Fórmula (1) de acuerdo con la presente 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 los procedimientos usados en su interior) también pueden usarse 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 ectoparasiticidas para el control y tratamiento de infecciones o infestaciones manifestadas por dicho ectoparásito en un animal. Los compuestos de la presente invención poseen utilidad como un ectoparasiticida, en particular, como un acaricida e insecticida. Estos pueden, en particular, usarse en los campos de medicina veterinaria, cría de ganado y conservación de la salud pública: contra acáridos, insectos y copépodos que son parásitos sobre vertebrados, particularmente vertebrados de sangre caliente, incluyendo animales de compañía, ganado, aves de corral y vertebrados de sangre fría como peces. Algunos ejemplos no limitantes de parásitos acáridos, insectos y copépodos incluyen: garrapatas (por ejemplo., *Ixodes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Hyalomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ornithodoros spp.*, y similares); ácaros (por ejemplo., *Dermanyssus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Demodex spp.*, y similares); piojos masticadores y chupadores (por ejemplo., *Damalinea spp.*, *Linognathus spp.*, y similares); copépodos (por ejemplo, pulgas de mar dentro del Orden Shifonostomatoida, incluyendo los géneros *Lepeophtheirus* y *Caligus*); pulgas (por ejemplo., *Siphonaptera spp.*, *Ctenocephalides spp.*, y similares); mocas mordedoras y mosquitos pequeños (por ejemplo., *Tabanidae spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Simuliidae spp.*, *Ceratopogonidae spp.*, *Psychodidae spp.*, y similares); y chinches (por ejemplo, insectos del género *Cimex* y de la familia *Cimicidae*).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, gusanos del corazón, ascárides, anquilostomas, tricocéfalos y tenias.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención junto con al menos otro agente veterinario son de valor particular en el control de ectoparásitos, endoparásitos e insectos que son perjudiciales, o propagan o actúan como vectores de enfermedades, en animales de compañía, ganado, aves y peces. Los ectoparásitos, insectos y endoparásitos que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmula (1) y un agente veterinario adicional incluyen los descritos anteriormente en el presente documento e incluyen helmintos del filo 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 aplicándole en el entorno local en que habita el animal (tal como lechos, recintos, y similares). La administración directa incluye poner en contacto la piel, el pelaje o las plumas de un sujeto animal con el compuesto (o compuestos), o a través del alimento o inyectando los compuestos al animal.

- 5 Los compuestos de Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos y combinaciones con al menos un agente veterinario adicional, como se describe en el presente documento, son valiosos para el tratamiento y control de las diversas fases del ciclo de vida de insectos y parásitos incluyendo las fases de huevo, ninfa, larva, juvenil y adulto.

También se desvela un procedimiento para administrar, a animales sanos, un compuesto de la presente invención, en solitario o en combinación con al menos un agente veterinario adicional, y opcionalmente, un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable, que comprende la aplicación a dicho animal para reducir o eliminar el potencial de infección o infestación parasita humana de parásitos transmitidos por el animal y para mejorar el entorno en que habitan los animales.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de argón o nitrógeno, o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique otra cosa), en disolventes anhidros, y los matracas de reacción se equiparon con un septo de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los utensilios de vidrio se secaron en un horno y/o se secaron con calor. Se realizó cromatografía analítica de capa fina (TLC) usando placas recubiertas previamente de gel de sílice 60 F 254 reforzadas con vidrio y eluyendo con proporciones adecuadas de disolvente (v/v). Las reacciones se sometieron a ensayo por TLC o CLEM y se terminaron según se juzgó por el consumo del material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda 254 nm) o con un disolvente de visualización de TLC adecuado y activado con calor. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida (Still y col., J. Org. Chem. 43, 2923, (1978) usando gel de sílice (RediSep Rf) o diversos sistemas de MPLC, tales como sistema de purificación Biotage o ISCO.

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

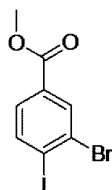
Las estructuras de compuesto en los ejemplos posteriores se confirmaron por uno de los siguientes procedimientos: espectroscopía de resonancia magnética de protón y espectroscopía de masas. Se determinaron espectros de resonancia magnética de protón (RMN ¹H) usando un espectrómetro Bruker funcionando a una intensidad de campo de 400 megahercios (MHz). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (PPM, δ) campo más abajo a partir de un patrón interno de tetrametilsilano. Se obtuvieron datos de espectros de masas (EM) usando espectrómetro de masas Agilent con ionización química a presión atmosférica. Procedimiento: Acquity UPLC con cromatografía realizada en una columna Waters BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μm) a 50 °C. La fase móvil fue un gradiente binario de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %) y agua (5-100 %).

Se ilustran realizaciones de la presente invención mediante los siguientes Ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que las realizaciones de la presente invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, puesto que otras variaciones de los mismos serán conocidas o evidentes a la luz de la presente divulgación, para un experto en la materia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos proporcionan una descripción más detallada de las condiciones de procedimiento para preparar compuestos de la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente invención, como se describe en su totalidad en el presente documento y como se define en las reivindicaciones, no pretende quedar limitada por los detalles de los siguientes esquemas o modos de preparación.

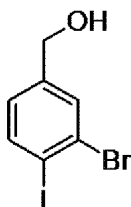
Preparación 1: 3-Bromo-4-yodobenzoato de metilo



Una solución de éster metílico del ácido 4-amino-3-bromo-benzoico (5,0 g, 22,0 mmol de Aldrich) en acetona (35 ml) se trató con HCl 6 M (35 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con NaNO₂ (1,84 g, 26,1 mmol) disuelto en 10 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas a 0 °C, la reacción se trató lentamente con yoduro potásico (5,47 g, 32,6 mmol) disuelto en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura

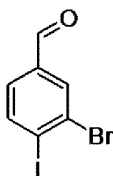
ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 80 g) eluyendo de heptano al 100 % a 20:80 de EtOAc:heptano para proporcionar el intermedio (4,1 g, 55 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,27 (1H), 7,98 (1H), 7,64 (1H), 3,94 (3H).

5 Preparación 2: (3-bromo-4-yodofenil)metanol



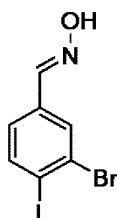
10 Una solución de 3-bromo-4-yodobenzoato de metilo (4,3 g, 12,6 mmol) en CH_2Cl_2 se enfrió, en una atmósfera de N_2 , a -78°C . Se añadió lentamente DIBAL-H (25,2 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2) a la solución, que se agitó a -78°C durante 45 minutos y después se dejó que fuera a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M (40 ml) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio (3,2 g, 82 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7,85 (1H), 7,67 (1H), 7,02 (1H), 4,65 (2H), 1,76 (1H, OH).

Preparación 3: 3-bromo-4-yodobenzaldehído



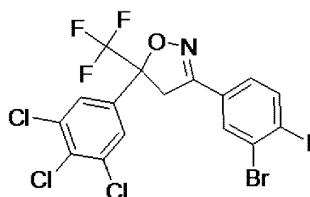
15 Una solución de (3-bromo-4-yodofenil)metanol (3,1 g, 9,9 mmol) en CH_2Cl_2 /agua (2:1, 225 ml) se trató con NaHCO_3 (915 mg, 10,9 mmol), NaBr (1060 mg, 10,2 mmol) y radical libre TEMPO (40 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de NaOCl (0,8 ml, 10 % ac.). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente mientras se agitaba. El análisis TLC con 25:75 de EtOAc:heptano después 30 minutos mostró aproximadamente el 50 % de conversión en la zona menos polar. La secuencia se repitió usando
20 equivalentes iguales de reactivos. El análisis TLC todavía mostraba material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se separó y la fase orgánica se trató con 1,0 x peryodinato de Dess-Martin (2,1 g, 4,9 mmol) mientras se agitaba. El análisis TLC después de 10 minutos mostró la conversión completa en la zona menos polar. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar un sólido de color naranja. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 80 g) eluyendo de heptano al 100 %
25 a 50:50 de EtOAc/heptano para dar el intermedio (2,7 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,94 (1H), 8,10 (2H), 7,50 (1H).

Preparación 4: (E/Z)-3-bromo-4-yodobenzaldehído oxima



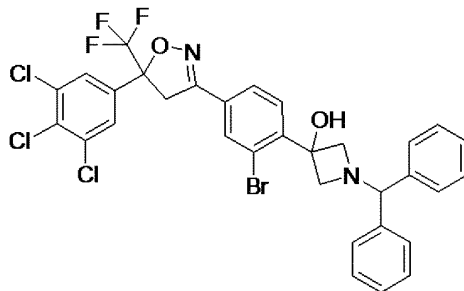
30 A una solución de 3-bromo-4-yodobenzaldehído (1000 mg, 3,2 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió NH_2OH , HCl (345 mg, 4,8 mmol) y agua (10 ml). La reacción se calentó a 50°C durante 1 hora y después se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar EtOH. Se añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio (1035 mg, 98 %) en forma de un vidrio. m/z (CI) = 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 5: 3-(3-bromo-4-yodofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol



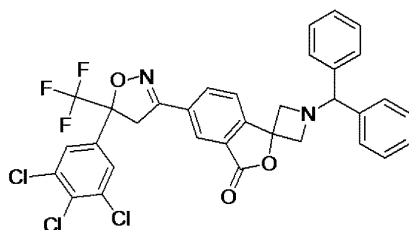
5 A una solución en DMF (25 ml) de (*E/Z*)-3-bromo-4-yodobenzaldehído oxima (1000 mg, 3,1 mmol) se le añadió en porciones NCS (500 mg, 3,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis TLC con 50:50 de EtOAc:heptano mostró una zona ligeramente menos polar, sin material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el intermedio de clorooxima (1056 mg, 96 %) en forma de un sólido. Después, a una solución en acetato de etilo (70 ml) de la clorooxima (1 g, 2,8 mmol) y 1,2,3-tricloro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benzeno (765 mg, 2,8 mmol) se le añadió bicarbonato potásico (310 mg, 3,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 80 g) eluyendo de heptano al 100 % a 20:80 de EtOAc:heptano para proporcionar el intermedio (1,53 g, 92 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,95 (1H), 7,88 (1H), 7,65 (2H), 7,33 (1H), 4,07 (1H), 3,67 (1H).

Preparación 6: 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



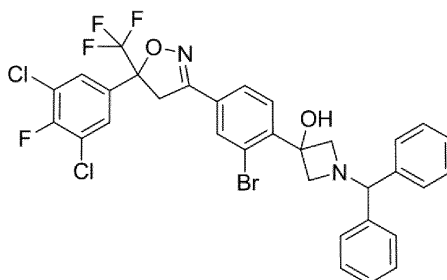
15 En un matraz secado al horno que contenía 3-(3-bromo-4-yodofenil)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (1000 mg, 1,67 mmol) en THF (25 ml) a -40 °C se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (1,7 ml de una solución 2,0 M). La reacción se agitó a aproximadamente -40 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente 1-benzhidrilazetidín-3-ona (520 mg en 4 ml de THF). La reacción se agitó a -40 °C durante 30 minutos más y se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 40 g) eluyendo de heptano al 100 % a 60:40 de EtOAc:heptano, recogiendo el intermedio (615 mg, 52 %) en forma de un vidrio. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,87 (1H), 7,66-7,63 (3H), 7,45 (4H), 7,36-7,21 (7H), 4,39 (1H), 4,07 (1H), 3,73-3,58 (5H), 3,06 (1H); m/z (Cl) 711 [M+H]⁺.

Preparación 7: 1-benzhidril-5'-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona



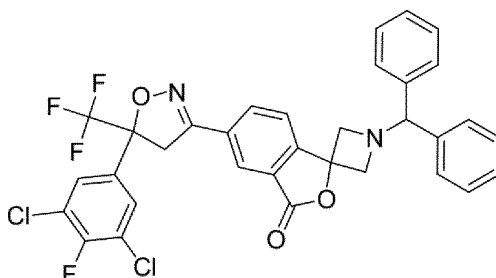
30 A una solución de 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol (500 mg, 0,7 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió Zn(CN)₂ (180 mg, 1,5 mmol) y la reacción se desgasificó con una purga de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 15 minutos en radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 40 g) eluyendo de heptano al 100 % a 50:50 de EtOAc:heptano para proporcionar el intermedio (268 mg, 58 %) en forma de un vidrio. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,32 (1H), 8,18 (1H), 7,95 (1H), 7,68 (2H), 7,51 (4H), 7,35-7,23 (6H), 4,55 (1H), 4,15 (1H), 3,79-3,69 (3H), 3,60 (2H); m/z (Cl) 657 [M+H]⁺.

Preparación 8: 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol

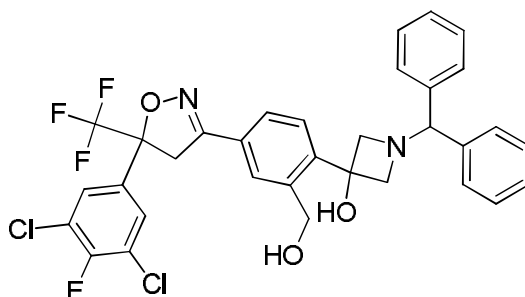


- 5 Este compuesto se fabricó a partir del compuesto de la Preparación 4 de acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 5 y 6, utilizando 1,2-dicloro-2-fluoro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benzeno en lugar de 1,2,3-tricloro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benzeno. m/z (CI) = 695 [M+H]⁺.

Preparación 9: 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-diclorofenil-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona

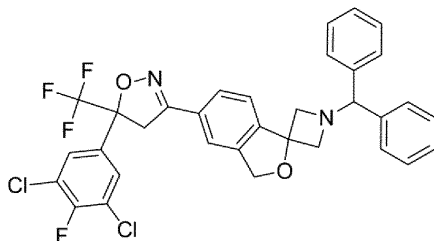


- 10 Una corriente de gas de monóxido de carbono se burbujó a través de una solución de 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-(5-(3,5-diclorofenil-4-fluoro)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol (Preparación 8, 50 g, 72 mmol) en tolueno (100 ml) y trietilamina (100 ml) durante 30 segundos. A esto se le añadió acetato de paladio (260 mg) y Xantphos (680 mg, 1,2 mmol). Un globo que contenía monóxido de carbono se acopló al matraz de reacción y se calentó a 85 °C durante 4 horas. En este punto, se añadió una cantidad adicional e idéntica tanto de acetato de paladio como de Xantphos. La reacción se calentó durante ocho horas más a 85 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el catalizador. El producto se aisló por cromatografía en columna sobre sílice: 400 g de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 % al 10 % en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:hexano. El material se secó al vacío a 50 °C, proporcionando 35 g de un sólido de color blanco. m/z (CI) = 642 [M+H]⁺.
- 15
- 20 Preparación 10: 1-benzhidril-3-(2-hidroximetil-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol



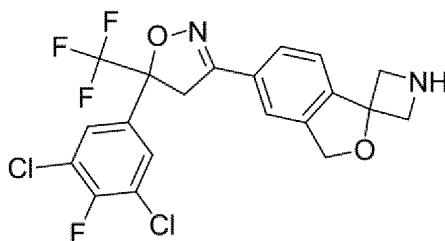
- A una solución de 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-diclorofenil-4-fluoro)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona (Preparación 9, 20,0 g, 31 mmol) en THF (200 ml) se le añadió borohidruro de litio (1,03 g, 47 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 horas y después se interrumpió mediante adición lenta de metanol (20 ml). La solución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y después se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó en una columna sobre sílice: 400 g de sílice con eluyente de gradiente EtOAc del 0 % al 30 % en CH₂Cl₂. El producto se secó al vacío a 50 °C, proporcionando 10,0 g de un sólido de color blanco. m/z (CI) = 646 [M+H]⁺.
- 25
- 30

Preparación 11: 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]



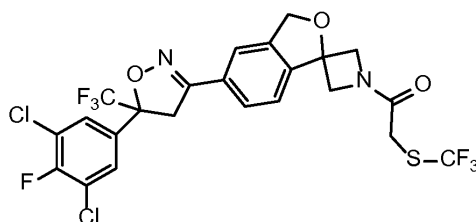
5 Una solución de 1-benzhidril-3-(2-hidroximetil-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)azetidín-3-ol (Preparación 10, 9,8 g, 15,2 mmol) en tolueno (100 ml) se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió trietilamina (5 g) seguido de anhídrido *p*-tolueno sulfónico (5,7 g, 17,4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml) y después con agua (50 ml). La solución orgánica se filtró a través de un lecho de sílice (10 g) y se concentró a presión reducida. *m/z* (Cl) = 628 [M+H]⁺.

10 Preparación 12: 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]



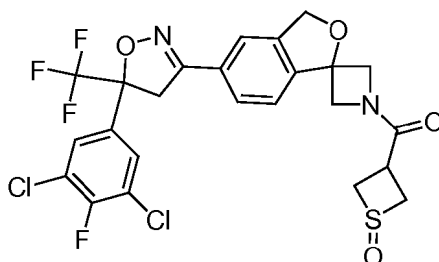
15 A una solución de 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-diclorofenil-4-fluorol)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] (Preparación 11, 10,0 g, 16 mmol) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorofornato de 1-cloroetilo (9,8 g, 68 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol anhidro (200 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una columna sobre sílice: 200 g de sílice, gradiente EtOH del 0 a 20 % en cloruro de metileno. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ ppm: 8,10 (1H), 7,81 (3H), 7,70 (1H), 5,10 (2H), 4,37 (2H), 4,24 (2H), 4,15 (2H), *m/z* (Cl) 462 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 1:** 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-((trifluorometil)tio)etanona



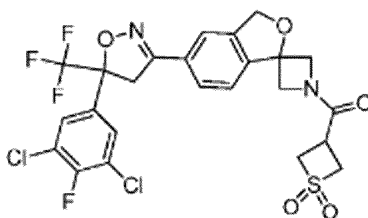
25 Se disolvió 5'-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-3'H-espiro[azetidín-3,1'-[2]benzofuran] (0,05 mmol) en DMF (0,5 ml); esto se añadió a ácido [(trifluorometil)sulfanil]acético (0,1 mmol), seguido de una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en DMF (0,5 ml) y trietilamina (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3,2 mg del compuesto del título. *m/z* [M+H]⁺ 603; tiempo de retención 4,21 minutos.

30 **Ejemplo 2:** (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona



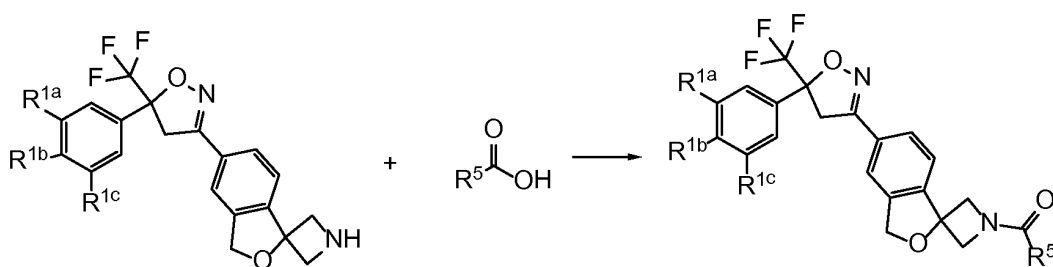
5 A una solución de 1-óxido de ácido tietano-3-carboxílico (53 mg, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió CDI (65 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadieron TEA (0,25 ml, 1,6 mmol) y 5'-(5-(3,5-diclorofenil-4-fluorol)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran] (Preparación 12, 150 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio (100 mg, 53 %) en forma de un sólido. m/z (Cl) 577 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona



10 En un vial de 20 ml que contenía una solución de oxona (320 mg, 0,52 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C se añadió (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona del Ejemplo 2 (100 mg, 0,17 mmol) en forma de una solución en metanol (4 ml). La reacción se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH en exceso y se diluyó con agua. El producto en bruto se extrajo con CH₂Cl₂ (75 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el producto final (16 mg, 16 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,69 (1H), 7,63-7,60 (3H), 7,49 (1H), 5,19 (2H), 4,61-4,45 (4H), 4,36 (2H), 4,24-4,09 (3H), 3,72 (1H), 3,30 (1H); m/z (Cl) 593 [M+H]⁺.

20 Preparación 13: Acoplamiento general de amida, puede hacerse de una manera paralela



25 La amina respectiva (0,05 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml); esto se añadió al ácido respectivo (0,1 mmol), seguido de una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en DMF (0,5 ml) y trietilamina (0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa.
Condiciones de HPLC: Instrumento: Waters Alliance 2795 con ZQ EM-IEN+; Columna: 4,6 x 100 NXC18, 5 µm; Caudal: 1,0 ml/minuto; disolvente A TFA al 0,05 % en agua; disolvente B ACN; Gradiente: B del 50 al 95 % de 0 a 10 minutos; Volumen de inyección: 2 µl; Tiempo de operación: 12 minutos; Detección: 254 nm, y masas adecuadas.
Condiciones de HPLC preparativa:

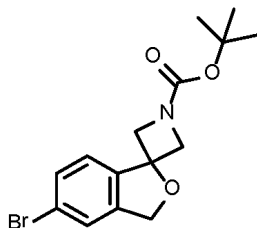
30 Instrumento - Waters Autopurifer
Columna - Gemini-NX 5 µm, C18, 110A, 100 x 21,1 mm
Flujo - 20 ml/minuto
FM A - Agua con ácido fórmico al 0,1 %
FM B - Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %
35 Gradiente - B al 60 % a B al 95 % en 5 minutos, retención 5 minutos
Volumen de inyección - 1000 µl

Tiempo de operación - 10 minutos
 Detector - PDA (260 nm) e IEN+

Preparación 14: Separación quiral de productos racémicos

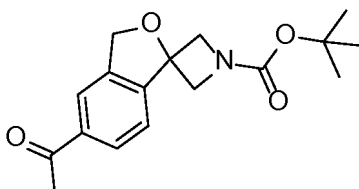
- 5 La separación quiral de enantiómeros de los productos racémicos se realizó en una columna de SFC preparativa. SFC Prep. = Berger Multigram, Columna = Chiralcel OJ 30 x 250 mm 5µm, MP A = CO₂, FM B = TEA al 0,1 % en MeOH:CH₂Cl₂, Isocrática B al 23 %, 120 bar, 100 ml/minuto.

Preparación 15: 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo



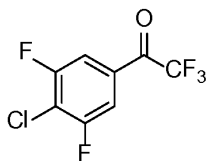
- 10 Se disolvió 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno (500 g, 1,509 moles) en tetrahidrofurano (3750 ml) y se enfrió a -20 °C. Se añadió *i*-PrMgCl-LiCl (solución 1,3 M en THF) (1275 ml, 1,66 moles) a menos de -15 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C. Se añadió ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico, éster *terc*-butílico (310 g, 1,81 moles), en forma de una solución en tetrahidrofurano (750 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (2 l), seguido de *terc*-butilmetiléter (2 l). La mezcla se agitó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en EtOH (2,5 l) y la solución se diluyó con agua (1 l). La mezcla permaneció a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales resultantes de 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo se filtraron a presión reducida y se secaron al vacío a 50 °C, dando 290 g. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,49 (9H, s), 4,15 (2H, d), 4,34 (2H, d), 5,11 (2H, s), 7,38 (2H, m), 7,56(1H, d).

- 20 Preparación 16: 5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 25 En un vial de centelleo que contenía 15 ml de EtOH se añadió Pd(OAc)₂ (8,3 mg, 0,037 mmol) y DPPP (31 mg, 0,073 mmol). El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno, se tapó y se calentó a 60 °C durante 18 horas. A esto se le añadió 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 15, 250 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (205 µl, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió posteriormente butil vinil éter (190 µl, 1,5 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se añadió HCl 1,0 N (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna Redi-Sep de 12 g) eluyendo de hexanos al 100 % a 35:65 de EtOAc:hexanos para proporcionar el intermedio (172 mg, 77 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,01 (1H), 7,83 (1H), 7,58 (1H), 5,17 (2H) 4,35 (2H), 4,16 (2H), 2,64 (3H), 1,51 (9H); m/z (Cl) 204 ([M+H-100]⁺).

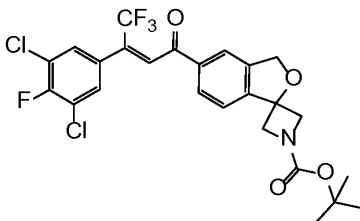
Preparación 17: 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



- 35 Se agitó 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno (2000 mg, 8,2 mmol) a temperatura ambiente en THF en una atmósfera de N₂ y el reactivo de cloruro de isopropilmagnesio/LiCl (1310 mg, 9,02 mmol, 6,94 ml) se añadió durante aproximadamente 1 minuto – se advirtió una exotermia muy leve a ~30 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de trifluoroacetato de metilo (1580 mg, 12,3 mmol, 1,24 ml) durante aproximadamente 1 minuto – exotermia ligera a ~40 °C. Los disolventes se evaporaron a presión reducida

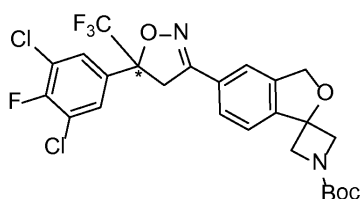
para proporcionar el producto deseado. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,05 (s, 2H).

Preparación 18: 5'-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo



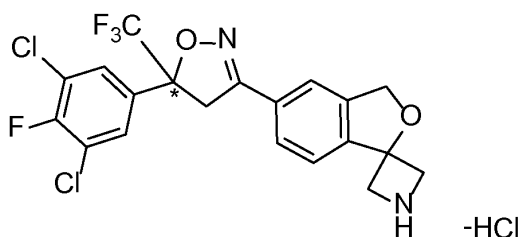
- 5 Se mezclaron 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (Preparación 17, 59,4 g, 227 mmol) y 5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 16, 60,0 g, 198 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y trifluorometilbenceno (250 ml) en un matraz de tres bocas y 1 l. Una boca se equipó con un cabezal con un condensador en su parte superior Dean-Stark de lecho corto modificado, y la otra con una entrada de nitrógeno de flujo muy pequeño (la entrada de nitrógeno está retirada al comienzo de la reacción). La reacción se calentó a 110 °C. El material de partida se disolvió rápidamente y después se añadió Cs_2CO_3 (5 g, 16 mmol). Se observó una efervescencia vigorosa y se conectó el flujo de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, vaciando la trampa Dean-Stark según fue necesario. El análisis HPLC-EM mostró un progreso del 75 %. Se añadió 1 g más de Cs_2CO_3 a la mezcla en bruto y la reacción se agitó durante 1 hora más. Una HPLC-EM mostró >95 % de conversión. Después, la reacción en bruto se vertió en 500 ml de TBME y se filtró a través de una torta de sílice de 5,8 cm (2"). Los disolventes se retiraron al vacío y la goma de color pardo resultante se disolvió de nuevo en una mezcla 1:1 de TBME:hexanos, se filtró sobre una torta de sílice de 12,7 cm (5") y se eluyó con 2 l de la misma solución. Los extractos orgánicos se concentraron a sequedad. Los sólidos se disolvieron en una mezcla 95:5 de heptano caliente:TBME (aprox. 250 ml). Después, la solución se enfrió lentamente a 0 °C con agitación y se sembró con sólidos de los lotes anteriores. Un sólido de color beige se formó después de 30 minutos. La suspensión se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. Un sólido de color beige pálido filtrado (90 g, rendimiento del 83 %), mostró >99 % de pureza por HPLC, y proporción 85:15 de isómeros de doble enlace. Los licores madres restantes se concentraron hasta un aceite (aprox. 30 g) y se purificaron sobre un cartucho de sílice. (400 g, TBME al 10-100 en hexanos por encima de 12 CV, 100 ml/minuto, ~254 nm). Se aislaron 13 g más de material. Procedimiento analítico: columna de fenilo Xbridge (250 mm x 3,0 mm); del 70 % al 100 % durante 25 minutos, metanol con TFA al 0,1 % en agua con TFA al 0,1 %, ~254 nm: 16,019 minutos (isómero principal 84,5 %) y 16,439 minutos (14,9 %, isómero secundario). Procedimiento de CL-EM: columna Xbridge C18; 1:1 de Acetonitrilo del 90 % al 100 %/Metanol con agua; [546] Ms+ ~ 4,970 minutos, ~254 nm (un solo pico).

Preparación 19: 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo quiral



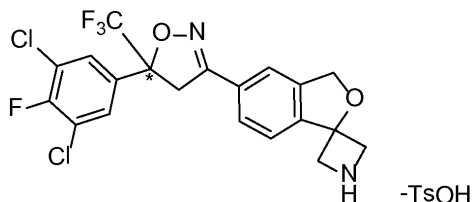
- 30 Una solución de 5'-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de (*Z*)-*terc*-butilo (Preparación 18, 1,0 g, 1,83 mmol) en dicloroetano (8 ml) se enfrió a -2 °C. El catalizador, bromuro de (2*S*)-1-(acridín-9-ilmetil)-2-((*R*)-hidroxil(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-ilo (180 mg, 0,37 mmol) se añadió y se agitó para disolver. En un matraz separado, se enfrió hidróxido sódico acuoso 10 N (0,42 ml) a 5 °C, se añadió hidroxilamina acuosa al 50 % en peso (254 mg, 3,84 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Esta solución básica se añadió de una sola vez a la solución de reacción. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 10 ml). La solución se concentró hasta un volumen de 3 ml, después se añadieron 15 ml de metil *terc*-butil éter y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El catalizador precipitado se eliminó por filtración. La solución orgánica contenía en este punto una mezcla 90:10 de enantiómeros de isoxazolina. Los extractos orgánicos se concentraron hasta un volumen de 3 ml y el producto se dejó cristalizar lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. El producto se aisló por filtración para proporcionar 910 mg (89 %) de cristales de color blanco. La cristalización proporcionó generalmente un enriquecimiento enantiomérico tal, que el porcentaje de isómero activo fue >95 %. CL quiral: columna Chiralpak AD 250 x 3,0mm, 70:30 de hexano:etanol (dietilamina al 0,2 %), 1,0 ml/minuto, detección 260 nm. Tiempo de retención: 5,4 minutos y 12,4 minutos. RMN ^1H , 600 MHz (CDCl_3) δ ppm: 7,70 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 1,55 (s, 9H). m/z 462 ([M+H]-Boc). El asterisco (*) representa un centro quiral.

Preparación 20: Clorhidrato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] quiral



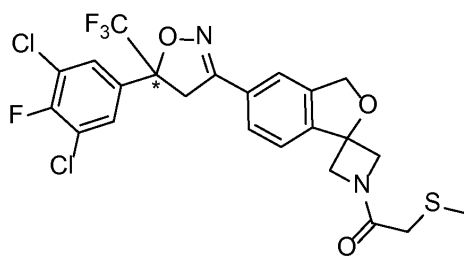
5 Se disolvió 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral (Preparación 19, 1,1 g, 2,0 mmol) en metanol (50 ml). Una solución metanólica de HCl (5 ml de una solución 1,25 M) se añadió y la reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio (980 mg, 100 %), un sólido. RMN ¹H, 300 MHz (d₆-DMSO) δ ppm: 9,86 (1H), 9,45 (1H), 8,14 (1H), 7,82 (3H), 7,70 (1H), 5,15 (2H), 4,41-4,30 (6H); m/z (Cl) 461 [M+H] (amina libre). El asterisco (*) representa un centro quiral.

10 Preparación 21: para-tolueno sulfonato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] quiral



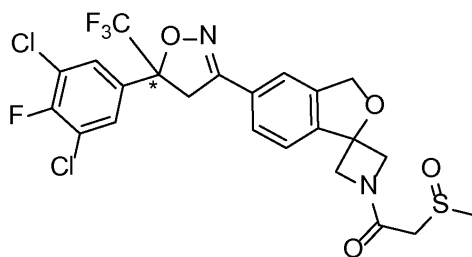
15 Se disolvió 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral (Preparación 19, 162 g, 289 mmol) en etanol (1800 ml) y agua (200 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (113 g, 577 mmol) y la solución se calentó a 75 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 20 °C y se filtró para aislar el producto. El producto se secó para proporcionar 167,4 g (92 %) de un polvo de color blanco. RMN ¹H, 600 MHz (d₆-DMSO) δ ppm: 8,98 (s, a, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,40 (m, 6H), 2,25 (s, 3H); m/z (Cl) 461 [M+H] (amina libre). El asterisco (*) representa un centro quiral.

20 **Ejemplo 4:** 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona quiral



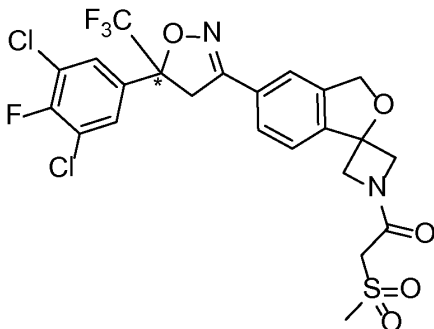
25 A una solución de ácido 2-(metiltio)acético (210 mg, 2,0 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió CDI (390 mg, 2,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadieron TEA (1,4 ml, 9,7 mmol) y clorhidrato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran] quiral (Preparación 20, 970 mg, 2,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con NaOH 0,1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna de gel de sílice de 40 g) eluyendo de hexanos al 100 % a 40:60 de EtOAc:hexanos para proporcionar el producto deseado (772 mg, 72 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,68 (1H), 7,60 (3H), 7,54 (1H), 5,18 (2H), 4,64 (1H), 4,45 (2H), 4,32 (1H), 4,11 (1H), 3,72 (1H), 3,15 (2H), 2,30 (3H); m/z (Cl) 549 [M+H]⁺. El asterisco (*) representa un centro quiral.

30 **Ejemplo 5:** 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfínil)etanona quiral—mezcla de diastereómeros en el sulfóxido



En un matraz que contenía 18 ml de agua a 0 °C se añadió peryodato sódico (345 mg, 1,6 mmol). Después, una solución de 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona quiral (Ejemplo 4, 770 mg, 1,4 mmol) en metanol (30 ml) se añadió mientras se agitaba. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y el producto en bruto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (columna de gel de sílice de 40 g) eluyendo de hexanos al 100 % a 90:10 de CH₂Cl₂:MeOH para proporcionar el producto (658 mg, 83 %) en forma de una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7,72-7,60 (5H), 5,18 (2H), 4,69-4,62 (2H), 4,48-4,38 (2H), 4,10 (1H) 3,86-3,33 (3H), 2,87-2,83 (3H); m/z (Cl) 565 [M+H]⁺. El asterisco (*) representa un centro quiral.

Ejemplo 6: 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona quiral



La sal de ácido p-toluenosulfónico de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran] quiral (Preparación 21, 157 g, 248 mmol) se agitó en forma de una suspensión en metil *tert*-butil éter (700 ml) a temperatura ambiente. A esto se le añadió hidróxido sódico acuoso 0,5 N (600 ml, 300 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, momento en el que las dos fases eran transparentes. La fase acuosa se separó y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada (200 ml) y se secaron con sulfato sódico (5 g). Los extractos orgánicos se filtraron para retirar los sólidos.

En un matraz separado, se disolvieron 43,2 g (297 mmol) de ácido 2-metansulfonilacético en DMF (300 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones carbonildimidazol (45,1 g, 271 mmol) a la solución durante 15 minutos para controlar la formación de espuma. Después de la adición, la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución etérea anterior de la amina se añadió a esta reacción en una porción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (800 ml) para interrumpir la reacción. Después de agitar durante dos minutos, la fase acuosa se asentó y se eliminó. La fase orgánica se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Durante este tiempo, el racemato se precipitó de la mezcla de reacción. Después, la mezcla se filtró con ayuda de un filtro (Celite 545) para retirar el material racémico. La sulfonamida restante en solución tenía más de 99 % de un solo isómero. La solución orgánica se lavó con agua dos veces (2 x 1 l) y se concentró para dar un sólido de color blanquecino (138,2 g, 96 %). El color residual puede eliminarse disolviendo el material en etanol, agitando con carbón al 10 % en peso (Darco G-60), filtrando y concentrando hasta un sólido.

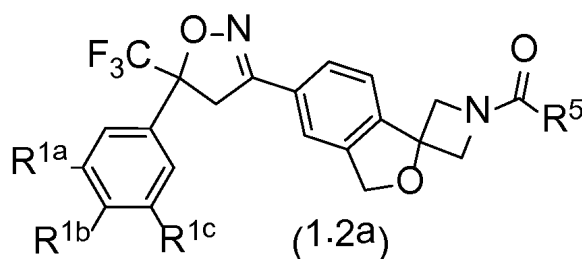
HPLC quiral de los enantiómeros de sulfonamida: columna Chiralpak IA (250 x 3,0 mm), isocrático 50/50 metil *tert*-butil éter/etanol con dietilamina al 0,2 %, caudal 1,0 ml/minuto, detección a 260 nm. Tiempo de retención: 8,5 minutos (producto de isómero activo), 16,5 minutos (isómero secundario inactivo). El sólido aislado tenía un 99 % de isómero activo y 1 % o menos del isómero inactivo. Puede obtenerse enriquecimiento enantiomérico adicional agitando en MTBE (por ejemplo) y filtrando cualquier sólido que se forme. El producto fue idéntico al primer enantiómero de elusión del racemato en las condiciones de SFC quiral preparativa descritas en la Preparación 24. RMN ¹H, 600 MHz (d₆-DMSO): 7,88 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,62 (dd, 2H), 4,42 (dd, 2H), 4,28 (m, 4H), 3,20 (s, 3H); m/z(Cl) 582 [M+H]. El asterisco (*) representa un centro quiral.

Las siguientes condiciones cromatográficas se usaron para obtener los tiempos de retención anotados para los compuestos sintetizados de las Tablas 1 y 2.

Condiciones convencionales

- Instrumento - Waters Alliance 2795 con ZQ EM IEN+
 Columna - Gemini-NX 5 μ m, C18, 110A, 100 x 4,6 mm
 Flujo - 1 ml/minuto
 5 FM A - Agua con ácido fórmico al 0,1 %
 FM B - Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %
 Gradiente - B al 50 % a B al 95 % en 5 minutos, retención 5 minutos
 Volumen de inyección - 2 μ l
 10 Tiempo de operación - 10 minutos
 Detector - PDA (260 nm) e IEN+

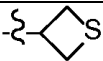
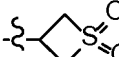
Mediante los procedimientos descritos en el presente documento, los siguientes Ejemplos de éteres espirocíclicos de la Tabla 1 se prepararon a partir de la Fórmula 1.2a.



15

Tabla 1. Éteres espirocíclicos

Nº Ejemplo	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ⁵	m/z (IEN) [M+H] ⁺	Tiempo de retención (minutos)
29	Cl	F	Cl	isopropilo	531,1	3,86
30	Cl	F	Cl	-CH ₂ OH	519	3,1
31	Cl	F	Cl	ciclobutilo	543,1	3,99
32	Cl	F	Cl		545,1	3,31
33	Cl	F	Cl	CH ₂ NHCHO	546,1	2,98
34	Cl	F	Cl	metilo	503	3,41
35	Cl	F	Cl	etilo	517,1	3,66
36	Cl	F	Cl	-C(OH)(CH ₃) ₂	547,1	3,35
37	Cl	F	Cl	-CH ₂ -ciclopropilo	543,1	3,88
38	Cl	F	Cl	t-butilo	545,1	4,14
39	Cl	F	Cl		597,1	4,23
40	Cl	F	Cl	-CH(CH ₃)CH ₂ OH	547,1	3,16
41	Cl	F	Cl		583,1	3,50
42	Cl	F	Cl	isobutilo	545,1	4,07
43	Cl	F	Cl		569,1	3,46
44	Cl	F	Cl	-CH ₂ CH(CH ₃)(OH)	547,1	3,19
45	Cl	F	Cl	ciclopropilo	529,1	3,75
46	Cl	F	Cl	propilo	531,1	3,87

47	Cl	F	Cl		561	ne
48	Cl	F	Cl	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	581	3,43
48a [^] , idéntico al Ejemplo 6	Cl	F	Cl	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	581	ne
48b [^]	Cl	F	Cl	CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	581	ne
49a [^]	Cl	F	Cl		593	ne
50	Cl	Cl	Cl	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	599	3,52
51	Cl	H	Cl	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	563	3,40
52	Cl	H	CF ₃	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	597	3,45
53	Cl	Cl	CF ₃	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	631	3,57
54	Cl	Br	Cl	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	642	3,48
55	CF ₃	H	CF ₃	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	631	ne
56	Cl	H	Br	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	609	ne
57	CF ₃	Cl	CF ₃	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	665	ne
58	Cl	H	F	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	547	ne
59	Cl	F	H	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	547	ne
60	CF ₃	H	H	-CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	563	ne
[^] indica un solo enantiómero obtenido por separación por SFC quiral de producto racémico. ^{^a} indica enantiómero que se eluye en primer lugar. ^{^b} indica enantiómero que se eluye en segundo lugar. ne – no ensayado.						

Los ejemplos de la Tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw Ultra 12.0 de ChemBioOffice 2010 e incluyen:

- 5 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-metilpropan-1-ona (29);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-hidroxietanona (30);
- 10 ciclobutil(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)metanona (31);
- (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-hidroxíciclopropil)metanona (32);
- 10 N-(2-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-oxoetil)formamida (33);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona (34);
- 15 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)propan-1-ona (35);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (36);
- 20 2-ciclopropil-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona (37);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (38);
- (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)-metanona (39);
- 25 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (40);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etanona (41);
- 30 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-metilbutan-1-ona (42);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona (43);
- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-3-hidroxibutan-1-ona (44);

- ciclopropil(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)metanona (45);
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)butan-1-ona (46);
 5 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(tietan-3-il)metanona (47);
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (48);
 10 Quiral 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (48a,b);
 Quiral-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona (49a);
 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona (50);
 15 1-(5'-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (51);
 1-(5'-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (52);
 20 1-(5'-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (53);
 1-(5'-(5-(4-bromo-3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (54);
 1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (55);
 25 1-(5'-(5-(3-bromo-5-clorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (56);
 1-(5'-(5-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (57);
 30 1-(5'-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (58);
 1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona (59); y
 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona (60).
- 35 Se proporcionan datos adicionales de RMN para Ejemplos específicos en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de RMN Obtenidos para Ejemplos Específicos

Nº Ejemplo	RMN ¹ H
6, 48, 48 ^a y 48 ^b	(CDCl ₃) δ ppm: 7,67-7,60 (5H), 5,19 (2H), 4,72-4,67 (2H), 4,47-4,48 (1H), 4,37-4,38 (1H), 4,13-4,10 (1H), 3,93-3,88 (2H), 3,74-3,71 (1H), 3,23 (3H)
53	(CDCl ₃) δ ppm: 8,10 (2H), 8,00 (1H), 7,70-7,62 (3H), 5,19 (2H), 4,69 (2H), 4,47 (1H), 4,39 (1H), 4,23 (1H), 3,89 (2H), 3,78 (1H), 3,22 (3H)
54	(CDCl ₃) δ ppm: 7,68-7,58 (6H), 5,19 (2H), 4,69 (2H), 4,47 (1H), 4,39 (1H), 4,11 (1H), 3,89 (2H), 3,73 (1H), 3,22 (3H)
55	(CDCl ₃) δ ppm: 8,15 (2H), 7,69-7,62 (3H), 5,19 (2H), 4,69 (2H), 4,47 (1H), 4,38 (1H), 4,21 (1H), 3,89 (2H), 3,75 (1H), 3,22 (3H)
56	(CDCl ₃) δ ppm: 7,68-7,60 (3H), 7,43 (1H), 7,30 (1H), 7,20 (1H), 5,19 (2H), 4,68 (2H), 4,47 (1H), 4,37 (1H), 4,10 (1H), 3,89 (2H), 3,72 (1H), 3,22 (3H)
57	(CDCl ₃) δ ppm: 7,71-7,60 (4H), 7,50 (1H), 7,25 (1H), 5,19 (2H), 4,68 (2H), 4,47 (1H), 4,36 (1H), 4,11 (1H), 3,89 (2H), 3,74 (1H), 3,22 (3H)
58	(CDCl ₃) δ ppm: 7,89 (1H), 7,86 (1H), 7,67-7,60 (5H), 5,19 (2H), 4,68 (2H), 4,47 (1H), 4,40 (1H), 4,16 (1H), 3,89 (2H), 3,78 (1H), 3,22 (3H)
59	(CDCl ₃) δ ppm: 8,19 (1H), 7,98 (1H), 7,89 (1H), 7,62 (2H), 7,50 (1H), 4,83 (2H), 4,55 (2H), 4,17 (1H), 3,95 (2H), 3,81 (1H), 3,24 (3H)

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 40 Usando los procedimientos de ensayo descritos a continuación, la actividad biológica de los compuestos de la presente invención pudo ensayarse contra larvas de garrapatas duras, garrapatas blandas, piojos, y moscas de los cuernos.

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

- 5 Los compuestos de Fórmula (1) se disolvieron en DMSO y se añadieron alícuotas a sangre de bovino citrada en una placa de Petri cubierta con una membrana pre-calentada a 37 °C. Los tubos de alimentación que contenían aproximadamente 30-35 pulgas adultas se colocaron sobre las placas de Petri. Se dejó que las pulgas se alimentasen durante 2 horas aproximadamente. Se observó la destrucción y/o muerte de las pulgas aproximadamente a las 2 y 24 horas. Los datos de punto final se registraron como una dosis letal al 80 % (DL^{80}) en $\mu\text{g/ml}$. En este ensayo, los Ejemplos 1-3, 6, 29-30, 35, 37, 42-43, 45-46, 48, 49a, 52, y 54-60 tuvieron una $DL^{80} \leq 1 \mu\text{g/ml}$; los Ejemplos 5, 36, 48b, 51, y 53 tuvieron una $DL^{80} \leq 3 \mu\text{g/ml}$.

Ensayo de alimentación en sangre en garrapatas blandas (*Ornithodoros turicata*)

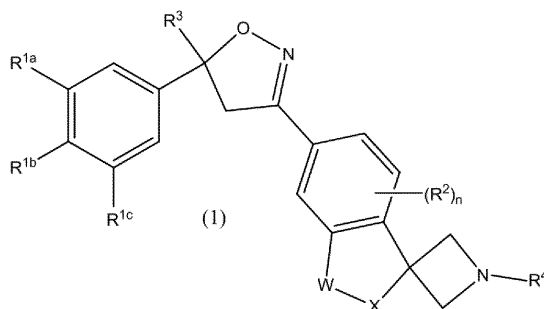
- 10 Los compuestos de Fórmula (1) se disolvieron dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron alícuotas a sangre de bovino citrada en una placa de Petri cubierta con una membrana. La placa de Petri se colocó en una bandeja con calor. Sobre la membrana se colocaron aproximadamente 5 garrapatas en fase ninfa, se taparon y se dejó que se alimentasen. Las garrapatas alimentadas se sacaron y se colocaron en una placa de Petri con arena. Se observó a las garrapatas alimentadas a aproximadamente 24, 48 y 72 horas para detectar parálisis y/o muerte. Los datos de punto final se registraron como una DE^{100} y/o una DL^{100} en $\mu\text{g/ml}$. Como control positivo se usó fipronil y como control negativo DMSO. En este ensayo, los Ejemplos 3, 6, 29, 35, 49a, y 51-59 tuvieron una $DL^{100} \leq 0,01 \mu\text{g/ml}$; y los Ejemplos 1, 30, 36-37, 42-43, 45-46, 48, 50 y 60 tuvieron una $DL^{100} \leq 0,03 \mu\text{g/ml}$.
- 15

Ensayo de alimentación en moscas de los cuernos (*Haematobia irritans*)

- 20 Los compuestos de Fórmula (1) se disolvieron en DMSO y se añadieron alícuotas a sangre de bovino citrada en una placa de Petri cubierta con una membrana. Sobre cada placa de Petri se colocaron aproximadamente diez moscas de los cuernos y se taparon. Después se dejó que las moscas se alimentasen sobre las células sanguíneas tratadas. Las moscas se mantuvieron a aproximadamente 26,67 °C con un mínimo de humedad relativa de aproximadamente 50 %. Se examinó la destrucción y mortalidad de las moscas a aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos de punto final se registraron como una dosis letal al 90 % (DL^{90}) en $\mu\text{g/ml}$. En este ensayo, los Ejemplos 6, 35, 37 y 49a tuvieron una $DL^{90} \leq 0,3 \mu\text{g/ml}$; los Ejemplos 29, 30, 45, 46 y 48 tuvieron una $DL^{90} \leq 1 \mu\text{g/ml}$; y los Ejemplos 1, 3, 42 y 43 tuvieron una $DL^{90} \leq 3 \mu\text{g/ml}$.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (1)



en la que

- 5 X es -O- y W es -CH₂-;
 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo C₁-C₆;
 R³ es haloalquilo C₁-C₆;
 R⁴ es -C(O)R⁵;
 R⁵ es alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆;
 10 en los que cada alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ del resto R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquil C₁-C₆-, -S(O)_pR^c, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -SC(O)R, -SCN o -C(O)NR^aR^b; y en el que cada alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆ del resto R⁵ puede estar además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
 15 seleccionado de ciano, halo, oxo, =S, =NR⁷, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo C₁-C₆-, -SH, -S(O)_pR y haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)_pR^c o alcoxi C₁-C₆;
 R es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente halo;
 R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆; en el que el alquilo y alquilcicloalquilo están
 20 opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, halo o -S(O)_pR;
 R^c es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
 25 alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R, -SCN o -C(O)NR^aR^b;
 p es el número entero 0, 1 o 2; y n es el número entero 0;

estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es -CF₃;
 estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre el grupo que consiste en

- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-((trifluorometil)tio)etanona;
 35 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1-oxidotietan-3-il)metanona;
 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 40 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 45 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;

- (S)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3-bromo-5-clorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 5 1-(5'-(5-(4-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 10 1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 15 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 (R)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona; y
 (S)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona, o un estereoisómero del mismo o una sal veterinariamente aceptable del mismo.
 20

4. El compuesto de la reivindicación 3 que se selecciona entre:

- 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 25 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metiltio)etanona;
 30 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfinil)etanona;
 35 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 40 (5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 (R)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 45 (S)-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2',3'-dihidroespiro[azetidín-3,1'-inden]-1-il)(1,1-dioxidotietan-3-il)metanona;
 1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (R)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 50 (S)-1-(5'-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 55 (R)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 (S)-1-(5'-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;
 2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona;
 60 (R)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona; y
 (S)-2-(metilsulfonil)-1-(5'-(5-(trifluorometil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-

3,1'-isobenzofuran]-1-il)etanona, o un estereoisómero del mismo o una sal veterinariamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 que se selecciona entre:

5 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona y (S)-1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona.

6. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 7. La composición farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 6 que adicionalmente comprende un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable.

8. La composición veterinaria de la reivindicación 6 o 7 que adicionalmente comprende al menos un agente veterinario adicional.

15 9. La composición veterinaria de la reivindicación 8, en la que dicho agente veterinario adicional se selecciona del grupo que consiste en abamectina, ivermectina, avermectina, moxidectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, doramectina, nematictina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, indoxacarb, closantel, triclabendazol, clorsulon, refoxanida, niclosamida, praziquantel, epsiprantel, 2-desoxoparaherquamida, piripol, pirafluprol lufenurón, espiromesifeno, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizona, tibendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalil, pirimidifeno, pirifluquinazona, milbemicina oxima, milbemicina, demiditraz, amitraz, fipronil, metopreno, hidropreno, quinopreno, permetrina y piretrina o mezclas de los mismos.

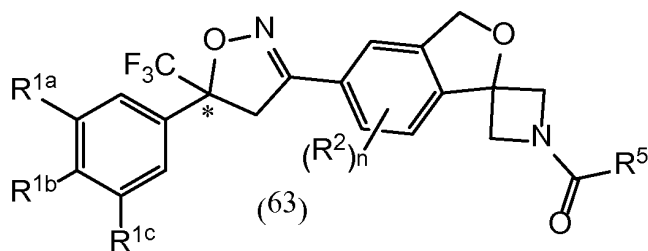
10. La composición veterinaria de la reivindicación 8, en la que dicho agente veterinario adicional se selecciona del grupo que consiste en moxidectina, pamoato de pirantel, milbemicina, milbemicina oxima o mezclas de los mismos.

25 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal.

12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11 en el que compuesto se administra por vía tópica, oral o subcutánea.

13. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho animal es un animal de compañía.

14. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (63)



30 en la que

35 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halo o haloalquilo C₁-C₆;
R⁵ es alquilo C₁-C₆, alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, nitro, -S(O)_pR^c o alcoxi C₁-C₆;
R es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente halo;
R^a es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆; en el que el alquilo y alquilcicloalquilo están
opcionalmente sustituidos con ciano o al menos un sustituyente halo;
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o
40 alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, con al menos un
sustituyente seleccionado entre hidroxilo, ciano, halo o -S(O)_pR;
R^c es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₆,
alquilfenilo C₀-C₃, alquilheteroarilo C₀-C₃ o alquilheterociclo C₀-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con al
menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo
45 C₁-C₆, -S(O)_pR, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SC(O)R, -SCN o -C(O)NR^aR^b;
en el que el resto alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ de R⁵ puede estar opcional e
independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, hidroxilo, oxo, alcoxi
C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquil C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_pR^c, -SH, -S(O)_pNR^aR^b, -NR^aR^b,

$-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SCN}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; y

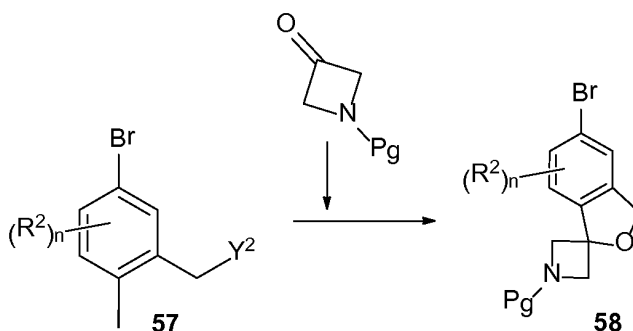
en el que el resto alquilheteroarilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ o alquilheterociclo $\text{C}_0\text{-C}_6$ de R^5 puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre ciano, halo, oxo, $=\text{S}$, $=\text{NR}^7$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}$ y $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcoxi;

5 n es el número entero 0;

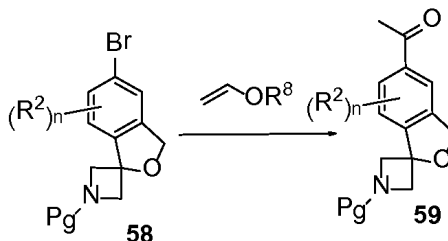
p es el número entero 0, 1 o 2; y

* representa un centro quiral, estereoisómeros del mismo, y sales veterinariamente aceptables del mismo; comprendiendo dicho procedimiento, opcionalmente en un disolvente,

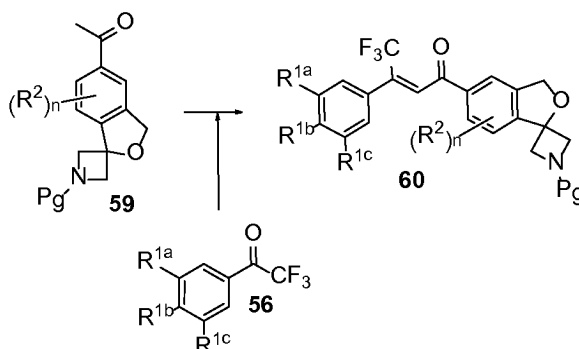
10 a) metalación de un derivado de yodobromobencilo de Fórmula 57 con un reactivo de Grignard o intercambio halógeno-metal con un alquililito y reacción con una azetidiona protegida en un procedimiento en un solo reactor o en un procedimiento por etapas para proporcionar un compuesto de Fórmula 58, en la que Y^2 es bromo, cloro, yodo, hidroxilo o un grupo saliente sulfonato;



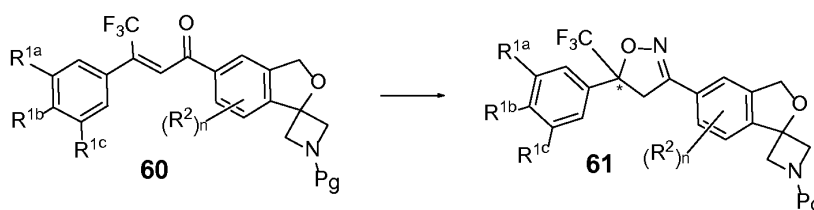
15 b) condensación catalizada por paladio de un compuesto de Fórmula 58 con un vinil éter para proporcionar un compuesto de Fórmula 59, en la que R^8 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;



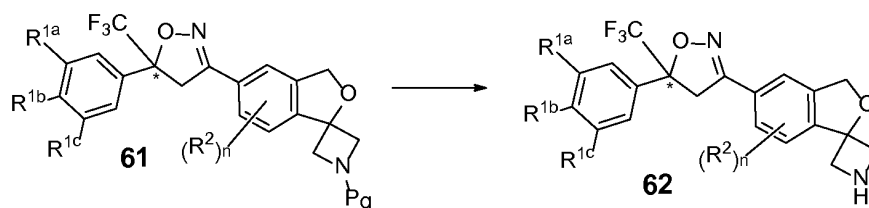
c) condensación de un compuesto de Fórmula 59 con una trifluoroacetofenona sustituida de Fórmula 56 para proporcionar un compuesto de Fórmula 60;



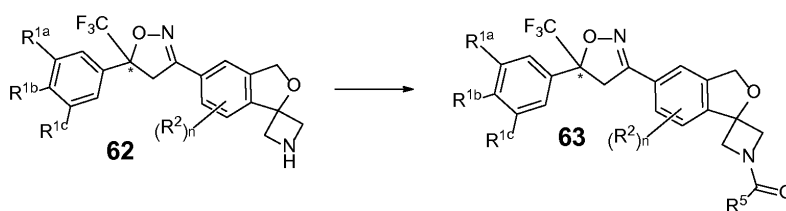
20 d) adición de hidroxilamina a un compuesto de Fórmula 60 y ciclación en presencia de un catalizador quiral basado en quinina para proporcionar un compuesto de Fórmula 61;



e) eliminación del grupo protector de azetidina del compuesto de Fórmula 61 para proporcionar un compuesto de Fórmula 62; y



5 f) acoplamiento del compuesto de Fórmula 62 con un ácido o cloruro de ácido en condiciones de formación de amida convencionales para proporcionar un compuesto de Fórmula 63



15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que

- 10 el resto alquilo C₁-C₆ o alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₆ de R⁵ puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, hidroxialquil C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o -S(O)_pR^c; y
- en el que el resto alquilheteroarilo C₀-C₆ o alquilheterociclo C₀-C₆ de R⁵ puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, hidroxilo, hidroxialquil C₁-C₆-, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;
- 15 R^c es alquilo C₁-C₆;
- n es el número entero 0; y
- p es el número entero 0, 1 o 2;
- estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que

- 20 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, cloro, flúor, bromo o trifluorometilo;
- R⁵ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, en el que cada sustituyente puede estar opcional e independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o -S(O)_pR^c; o R⁵ es tetanilo, pirazolilo o -CH₂pirazolilo, en el que cada sustituyente puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente
- 25 seleccionado entre oxo o alquilo C₁-C₆; y
- R^c es metilo o etilo;
- estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que

- 30 cada R^{1a} y R^{1c} es cloro, R^{1b} es flúor;
- R⁵ es -CH₂S(O)₂CH₃;
- estereoisómeros del mismo y sales veterinariamente aceptables del mismo.

18. El procedimiento de la reivindicación 14, que comprende, opcionalmente en un disolvente, en el que el derivado de yodobromobencilo es 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno y la azetidina protegida es éster terc-butílico del ácido 3-oxoazetidín-1-carboxílico o 1-benzhidrilazetidín-3-ona.

19. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 35 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;
- 1-benzhidril-5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran];
- 5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;
- 1-(1-benzhidril-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-5'-il)etanona;
- 40 5'-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-

- carboxilato de (S)-terc-butilo;
 (E/Z)-1-(1-benzhidril-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-5'-il)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona;
- 5 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de terc-butilo;
- para-tolueno sulfonato de (R)-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano];
- para-tolueno sulfonato de (S)-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano];
- 10 1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano];
- (R)-1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]
- (S)-1-benzhidril-5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]; y
- 15 para-tolueno sulfonato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano],
 o un estereoisómero del mismo.