

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 271**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/107** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/US2013/056945**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14036056**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13756985 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2890699**

54 Título: **Formas cristalinas de 1-(5-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3H-espiro[azetidín-3,1-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona**

30 Prioridad:

**31.08.2012 US 201261695410 P**

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

**05.06.2018**

73 Titular/es:

**ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)  
10 Sylvan Way  
Parsippany, NJ 07054 , US**

72 Inventor/es:

**BILLEN, DENIS;  
BIRCHMEIER, MATTHEW JOSEPH y  
VANDERROEST, RONALD J.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 671 271 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

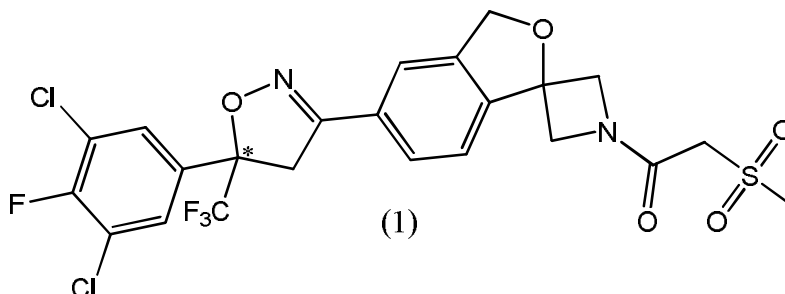
Formas cristalinas de 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina A 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-(metilsulfonyl)etanona, a procedimientos para la preparación de la misma, a composiciones que comprenden dicha forma cristalina y al uso de dicha forma cristalina como un agente parasiticida para el tratamiento de animales que lo necesiten. También se describe el uso de la 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 amorfa preparada a partir de la forma A para composiciones y procedimientos de uso de la misma, como agente antiparasitario.

**Antecedentes de la invención**

15 El compuesto 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-(metilsulfonyl)etanona tiene la siguiente estructura: Fórmula (1), que también se denomina en el presente documento Compuesto 1. El "\*" representa el carbono quiral.



20 El Compuesto 1 y su preparación se describen en el documento WO2012/120399, Ejemplo 9. La publicación WO desvela además que el compuesto de Fórmula (1) es quiral y que se puede usar como parasiticida para su uso en el tratamiento de animales con una infección o infestación parasitaria. En el procedimiento de múltiples etapas, el compuesto se liberó como precipitante que comprende aproximadamente el 90 % del enantiómero S y aproximadamente el 10 % del enantiómero R. El enantiómero S amorfo se obtuvo mediante precipitación de cantidades equimolares de los enantiómeros S y R, es decir, el racemato. Además, el racemato se separó mediante HPLC quiral. Los enantiómeros S y R obtenidos a partir de las preparaciones se caracterizaron mediante HPLC (tiempo de elución), análisis de RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de masas.

25 El documento WO2010/084067 describe ciertas benzamida isoxazolinas que contienen un anillo de benzo-tiadiazol, -imidazol, -triazol e -isoxazol condensado inter-unido, que son útiles como insecticida, acaricida, nematocida y molusquicida. El documento WO2011/104089 describe ciertas benzamida isoxazolinas con un anillo heterocíclico unido directamente o unido a través de metileno que contiene un átomo de azufre y sus respectivos estados oxidativos con actividad pesticida. Ninguna divulgación describe el resto espirocíclico o la forma cristalina polimórfica del compuesto de la presente invención.

30 Si un compuesto se ha de desarrollar como agente farmacéutico o veterinario, es importante proporcionar una forma de dicho compuesto (habitualmente conocido como sustancia farmacológica o agente/ingrediente veterinario farmacéutico activo), que se puede preparar de un modo fiable y purificar a gran escala y que no se degrada tras el almacenamiento. Por tanto, es deseable una forma cristalina y, preferentemente de alta fusión, del compuesto ya que los sólidos cristalinos de alto punto de fusión tienden a purificarse fácilmente mediante cristalización y son más estables que la forma no cristalina (amorfa).

35 Las formas cristalinas 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-(metilsulfonyl)etanona no se han descrito ni caracterizado previamente.

40 Diferentes formas en estado sólido de un compuesto farmacéutico o veterinario pueden tener propiedades físicas materialmente diferentes. Dichas diferencias en las propiedades físicas pueden tener un impacto en, por ejemplo, cómo se fabrica, se procesa, se formula o se administra un compuesto farmacéutico o veterinario. Por ejemplo, la forma cristalina de un compuesto puede tener propiedades muy diferentes: la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad de suspensión, la estabilidad durante la mouturación, la presión de vapor, las propiedades ópticas y mecánicas, la higroscopicidad, el tamaño del cristal, las propiedades de filtración, la desecación, la densidad, el punto de fusión, la estabilidad de la degradación, la estabilidad contra la transformación de fases en otras formas cristalinas, el color e incluso la reactividad química. En consecuencia, es deseable la identificación de nuevas formas en estado sólido (es decir, formas cristalinas o polimorfos) de 1-(5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-

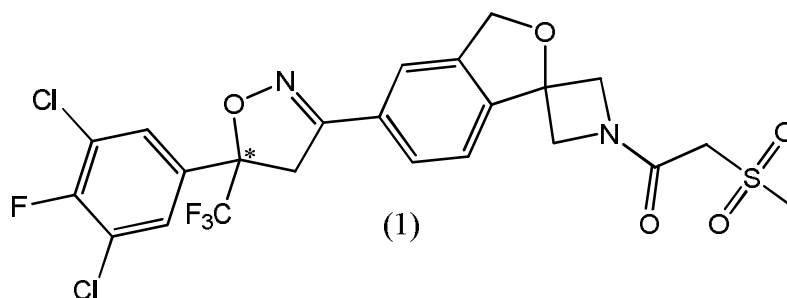
dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona que proporcione una ventaja relativa a otras formas en estado sólido en la fabricación, procesamiento, formulación o administración del compuesto.

5 Como se ha descrito, el Compuesto 1 quiral en estado sólido es de aproximadamente 90:10 (S:R) cuando se sintetizó. La separación del racemato en estado sólido (cristal) (porciones equimolares de los enantiómeros S y R) tiene como resultado enantiómero S amorfo casi puro, aproximadamente un 80 % del compuesto sintetizado inicialmente, que después se puede cristalizar fácilmente, en un estado de cristal casi puro (~97+%). Los enantiómeros S y R del racemato pueden separarse adicionalmente mediante HPLC quiral y cristalizarse.

10 Cuando están cristalizados, cada uno de los enantiómeros S y R 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-(metilsulfonyl)etanona forma una sola forma cristalina anhidra. La forma cristalina del enantiómero S se designa como Forma A. La forma cristalina del enantiómero R es similar a la de la Forma A y la forma cristalina en estado sólido del racemato S/R se designa como el "racemato cristalino".

### Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas 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-(metilsulfonyl)etanona (es decir, Fórmula 1, Compuesto 1) que se muestra a continuación,



El "\*" representa el carbono quiral.

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona la Forma cristalina A 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-(metilsulfonyl)etanona.

En el presente documento también se describe la forma cristalina de (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-(metilsulfonyl)etanona, que es una forma cristalina similar a la de la Forma A (enantiómero S).

25 En el presente documento también se describe la forma cristalina del racemato, (S/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-(metilsulfonyl)etanona.

30 En el presente documento también se describe el enantiómero S amorfo 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-(metilsulfonyl)etanona, preparado a partir de la Forma cristalina A.

En el presente documento también se describe la (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 amorfa, composiciones de la misma y procedimientos de uso para el tratamiento de una infección y una infestación parasitaria en un animal que lo necesite.

35 Cada una de estas formas polimórficas tiene una configuración cristalina tridimensional única que se puede caracterizar por, entre otros, del modo en que la matriz cristalina difracta la radiación electromagnética (por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (DRXP o drxp) y espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (IR-TF)) y sus características de fusión (por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (CDB)). Por comodidad, a cada una de estas formas cristalinas se le ha asignado a un descriptor para su caracterización, aunque estos descriptores no tienen significación técnica inherente. Como se describe en el presente documento, las formas cristalinas 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-(metilsulfonyl)etanona incluyen la Forma A de la presente invención que cristaliza en el enantiómero S y la forma cristalina en estado sólido del racemato. La forma cristalina del enantiómero R es similar a la de la Forma A. La Forma A es la forma cristalina preferida de (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.

40

45

La Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Los picos característicos de la Forma A expresados en grados  $2\theta$  [ $\pm 0,2^\circ$ ], los espacios interplanares (distancia d) y las respectivas intensidades (%) se muestran en la Tabla 1 a continuación. Un experto en la materia reconocerá que las intensidades de los picos en el difractograma son una función de la orientación de los cristales en la muestra, de modo que modificaciones físicas tales como la molienda o la trituración a mano, o la cristalización en un disolvente diferente, pueden afectar a la intensidad de los picos, aunque su posición permanece inalterada, para la misma forma cristalina.

Tabla 1. DRXP de la Forma Cristalina A

Pico	2-Theta	Distancia d	Intensidad (%)	Pico	2-Theta	Distancia d	Intensidad (%)
1	3,98	22,16	3,3	30	22,54	3,94	42,8
2	4,25	20,76	3,0	31	22,76	3,90	26,1
3	4,70	18,79	38,8	32	23,62	3,76	39,5
4	5,13	17,20	7,2	33	24,21	3,67	24,9
5	5,24	16,84	6,5	34	24,61	3,61	22,7
6	5,52	15,99	7,3	35	25,26	3,52	18,5
7	5,98	14,76	16,6	36	25,91	3,44	25,6
8	9,39	9,42	36,1	37	27,01	3,30	24,2
9	11,61	7,62	28,0	38	27,57	3,23	20,5
10	13,26	6,67	16,4	39	28,02	3,18	18,9
11	13,72	6,45	20,4	40	28,42	3,14	53,5
12	14,10	6,28	33,4	41	29,20	3,06	21,7
13	14,52	6,10	18,5	42	29,69	3,01	20,6
14	14,94	5,92	27,4	43	30,13	2,96	22,2
15	15,70	5,64	33,3	44	31,36	2,85	18,2
16	16,13	5,49	16,4	45	31,70	2,82	18,3
17	16,60	5,34	29,2	46	32,65	2,74	17,4
18	17,18	5,16	60,0	47	33,59	2,67	20,6
19	18,06	4,91	23,4	48	34,25	2,62	19
20	18,29	4,85	22,9	49	35,24	2,54	18,4
21	18,51	4,79	24,7	50	36,35	2,47	19
22	18,83	4,71	58,8	51	37,13	2,42	25
23	19,12	4,64	33,7	52	37,51	2,40	18,6
24	19,32	4,59	29,6	53	38,27	2,35	18,7
25	19,72	4,50	23,7	54	39,01	2,31	18,3
26	20,07	4,42	100	55	40,69	2,22	21
27	20,97	4,23	33,3	56	41,08	2,20	19,4
28	21,42	4,14	55,1	57	43,2	2,09	19
29	22,03	4,03	30,5	58	45,59	1,99	17,5

En otro aspecto de la presente invención, la forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 20,97, 21,42, 22,03, 22,54, 23,62 y 28,42, todas las cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 30 %. En otro aspecto de la presente invención, la forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42 y 28,42, todos los cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 40 %. En otro aspecto de la presente invención, la forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07, todos los cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 50 %. En otro aspecto más de la presente invención, la forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07, todos los cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 58 %. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene un pico de DRXP que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que además comprende al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07, y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07 y 21,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83,

20,07 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42, que comprenden además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03 y 23,62. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 4,70, 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 20,97, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 20,97, 21,42, 22,03, 22,54, 23,62 y 28,42.

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un espectro de infrarrojos por transformada de Fournier (IR-TF) en el intervalo de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  sustancialmente como se muestra en la Figura 2. Los picos de IR-TF característicos de la Forma A se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. IR-TF de la Forma Cristalina A

Pico ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad absoluta	Intensidad relativa	Ancho
1662	-0,400	0,482	15,26
1459	-0,148	0,219	26,81
1352	-0,048	0,100	10,85
1304	-0,432	0,523	11,36
1191	-0,334	0,390	37,15
1166	-0,285	0,075	7,49
1133	-0,164	0,148	13,91
1023	-0,118	0,189	22,58
984	-0,011	0,065	13,26
912	-0,180	0,258	17,62
815	-0,131	0,199	36,74
757	-0,046	0,117	10,61
721	-0,025	0,085	14,90
659	-0,043	0,130	9,62
625	-0,018	0,081	12,07

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$ .

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 20,97, 21,42, 22,03, 22,54, 23,62 y 28,42.

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En

otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  en una o más de las siguientes: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 y 625  $\text{cm}^{-1}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03 y 23,62.

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante en aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$ . En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante en aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  con un inicio de la endotermia en aproximadamente 135,26  $^\circ\text{C}$ .

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.2, que muestra cuatro muestras diferentes de la Forma cristalina A, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante en aproximadamente 144,01, 144,82, 146,32 y 146,92  $^\circ\text{C}$  con endotermias de inicio en aproximadamente 133,95, 136,29, 137,54 y 137,96  $^\circ\text{C}$ , respectivamente. En promedio, el termograma de CDB (Figura 3.2) de las cuatro muestras se caracteriza por un pico de endotermia predominante en aproximadamente 145,52  $^\circ\text{C}$  con un inicio de la endotermia en aproximadamente 136,44  $^\circ\text{C}$ .

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB (Figura 3.2) con un inicio de las endotermias a aproximadamente 133,95, 136,29, 137,54 y 137,96  $^\circ\text{C}$ , respectivamente. En promedio, el termograma de CDB de las cuatro muestras se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,52  $^\circ\text{C}$  con una endotermia de inicio a aproximadamente 136,44  $^\circ\text{C}$ .

En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92  $^\circ\text{C}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 17,18, 18,83, 19,12, 20,07, 20,97, 21,42, 22,03, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92  $^\circ\text{C}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92  $^\circ\text{C}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92  $^\circ\text{C}$  y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53  $^\circ\text{C}$  o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a

- aproximadamente 144,01 a 146,92 °C y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C
- 5 o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92 °C y tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03 y 23,62.
- 10 En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,70, 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 22,03, 21,42, 22,54, 23,62 y 28,42, y picos de IR-TF característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 2 y
- 15 termogramas de CDB característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 3.1 que se caracterizan por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a aproximadamente 144,01 a 146,92 °C. En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) en aproximadamente las siguientes posiciones: 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende
- 20 además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 21,42, 22,54 y 28,42 y picos de IR-TF característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 2 y termogramas de CDB característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 3.1 que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a
- 25 aproximadamente 144,01 a 146,92 °C.
- En otro aspecto de la presente invención, la Forma cristalina A presenta picos de IR-TF característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 2 y termogramas de CDB característicos como se muestran sustancialmente en la Figura 3.1 que se caracteriza por un pico de endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C o como se muestra sustancialmente en la Figura 3.2, que muestra un intervalo de picos de endotermia predominantes a
- 30 aproximadamente 144,01 a 146,92 °C.
- En otro aspecto de la presente invención, monocristales de la Forma A presentan una estructura cristalina básica que es monoclinica y tiene un grupo espaciador P2(1). Los datos característicos de la estructura cristalina de la Forma cristalina A se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Datos cristalográficos sencillos de la Forma Cristalina A

Parámetro	Forma A
Clase	Monoclinica
Grupo de espacio	P2(1)
a	10,5041 Å
b	12,9092 Å
c	18,9353 Å
$\alpha$	90 °
$\beta$	95,6890 °
$\gamma$	90 °
Volumen	2554,97 Å <sup>3</sup>
Z	4
Temperatura	273 K
Densidad (calculada)	1,511 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	3,661 mm <sup>-1</sup>
Longitud de onda	1,54178 Å
a, b, c = longitud de los bordes de la celda unitaria	
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ = ángulos de las unidades de celda	
Z = número de moléculas en la celda unitaria	

- 35 La forma cristalina racemato de 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 se designa como el racemato. El racemato es el estado cristalino de la mezcla racémica de los enantiómeros S y R equimolares precipitados. El racemato cristalino presenta un patrón de DRXP sustancialmente como se muestra en la Figura 4. Los picos de DRXP característicos del racemato cristalino expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), espacios interplanares (d) y las respectivas intensidades
- 40 (%) se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. DRXP del racemato cristalino (racemato en estado sólido)

Pico	2-Theta	Distancia d	Intensidad (%)	Pico	2-Theta	Distancia d	Intensidad (%)
1	3,40	25,98	98,1	25	18,94	4,68	75,9
2	4,47	19,75	50,8	26	19,77	4,49	33,7
3	4,74	18,64	57,8	27	20,18	4,40	100
4	5,23	16,87	23,8	28	21,17	4,19	23,6
5	5,50	16,05	16,4	29	22,63	3,93	30,4
6	5,95	14,84	6,3	30	23,45	3,79	22
7	6,11	14,45	5,4	31	24,18	3,68	25
8	6,32	13,97	4,9	32	24,70	3,60	19,7
9	6,57	13,44	4,1	33	25,42	3,50	17,2
10	6,92	12,76	8,6	34	26,99	3,30	17,8
11	7,28	12,14	5,2	35	27,51	3,24	21
12	7,87	11,22	6,5	36	28,04	3,18	23
13	8,19	10,78	7,5	37	28,56	3,12	19,6
14	8,44	10,47	6,4	38	29,12	3,06	21,1
15	8,99	9,83	8,8	39	29,89	2,99	16,3
16	9,45	9,35	23	40	31,16	2,87	15,3
17	10,09	8,76	10,2	41	31,80	2,81	17
18	10,69	8,27	13,5	42	33,06	2,71	15,1
19	10,93	8,09	16,2	43	33,55	2,67	16,1
20	11,50	7,69	20,9	44	35,96	2,50	15
21	14,19	6,24	20,9	45	36,63	2,45	15,1
22	16,41	5,40	18,5	46	38,67	2,33	15,9
23	17,03	5,20	27,9	47	42,57	2,12	13,7
24	18,23	4,86	17,5	48	45,72	1,98	13,7

El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en una o más de las siguientes posiciones: 3,4, 4,47, 4,74, 5,23, 17,03, 18,94, 19,77, 20,18, 21,17, 22,63 y 24,18.

5 El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,4, 4,47, 4,74, 18,94, 19,77 y 20,18 y 22,63, todas las cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 30 %. El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 4,47, 4,74, 18,94 y 20,18, todas las cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 50 %. El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 18,94 y 20,18, todas las cuales tienen una intensidad relativa de al menos un 75 %. El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 18,94 y 20,18 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,47 y 4,74. El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 18,94 y 20,18 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,47, 4,74, 19,77 y 22,63. El racemato cristalino tiene picos de DRXP característicos que se expresan en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) en aproximadamente una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 18,94 y 20,18 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional que se expresa en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ \theta$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos en aproximadamente 4,47, 4,74, 5,23, 17,03, 19,77, 21,17, 22,63 y 24,18. El racemato cristalino también presenta un espectro de IR-TF en el intervalo de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$  sustancialmente como se muestra en la Figura 5. Los picos de IR-TF característicos del racemato cristalino se muestran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. IR-TF del racemato cristalino (racemato en estado sólido)

Pico ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad absoluta	Intensidad relativa	Ancho
1662	-0,397	0,483	15,67
1465	-0,176	0,247	19,38
1352	-0,035	0,091	10,99
1301	-0,394	0,457	11,14
1190	-0,260	0,088	331,28
1175	-0,396	0,478	29,38
1132	-0,224	0,231	9,00
1024	-0,121	0,191	13,96
983	-0,027	0,086	8,76



(continuación)

Pico (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad absoluta	Intensidad relativa	Ancho
912	-0,141	0,207	21,33
811	-0,159	0,238	32,64
757	-0,042	0,115	10,65
722	0,005	0,115	10,65
686	0,020	0,060	8,76
658	-0,037	0,122	10,18

- El racemato cristalino presenta picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600 cm<sup>-1</sup> en una o más de las siguientes: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 y 658 cm<sup>-1</sup>. El racemato cristalino también presenta un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la Figura 6, que se caracteriza por un pico de endotermia predominante en aproximadamente 241,77 °C con un inicio de la endotermia en aproximadamente 233,63 °C. El racemato cristalino se caracteriza por picos de DRXP que se expresan en grados 2θ (± 0,2 °) en una o más de las siguientes posiciones: 3,4, 4,47, 4,74, 5,23, 17,03, 18,94, 19,77, 20,18, 21,17, 22,63 y 24,18; y con picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600 cm<sup>-1</sup> en una o más de las siguientes: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 y 658 cm<sup>-1</sup>; y con un pico de endotermia predominante en aproximadamente 241,77 °C con una endotermia de inicio en aproximadamente 233,63 °C. El racemato cristalino se caracteriza por picos de DRXP que se expresan en grados 2θ (± 0,2 ° θ) en una o más de las siguientes posiciones: 3,4, 4,47, 4,74, 18,94, 19,77, 20,18 y 22,63; y con picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600 cm<sup>-1</sup> en una o más de las siguientes: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 y 658 cm<sup>-1</sup> y con un pico de endotermia predominante en aproximadamente 241,77 °C con una endotermia de inicio en aproximadamente 233,63 °C. El racemato cristalino se caracteriza por picos de DRXP que se expresan en grados 2θ (± 0,2 ° θ) en una o más de las siguientes posiciones: 3,40, 4,47, 4,74, 18,94 y 20,18; y con picos de IR-TF característicos en el intervalo de espectro de 1800 a 600 cm<sup>-1</sup> en una o más de las siguientes: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 y 658 cm<sup>-1</sup> y con un pico de endotermia predominante en aproximadamente 241,77 °C con una endotermia de inicio en aproximadamente 233,63 °C.
- En otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (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, preparada a partir de la Forma cristalina A y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A y la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A, la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, (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, preparada a partir de la Forma cristalina A o el racemato cristalino 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-(metilsulfonil)etanona, o cualquier mezcla de los mismos, y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos.

En otro aspecto más de la invención, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria.

- En otro aspecto más de la presente invención hay una cantidad terapéuticamente eficaz de forma cristalina A para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende la administración al animal que lo necesite. También se describe un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende la administración al animal que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de (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, preparada a partir de la Forma cristalina A. También se describe un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende la administración al animal que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-1-(5'-(5-(3,5-

dicloro4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A. También se describe un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende la administración al animal que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A y la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A. También se describe un procedimiento de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende la administración al animal que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A, la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, (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, preparada a partir de la Forma cristalina A o el racemato cristalino 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-(metilsulfonil)etanona, o cualquier mezcla de los mismos. También se describe el uso de un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Forma cristalina A, la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, (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, preparada a partir de la Forma cristalina A, o el racemato 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-(metilsulfonil)etanona, o cualquier mezcla de los mismos, para el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesite.

En otro aspecto más de la presente invención hay una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A en combinación con al menos un agente veterinario adicional y al menos un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (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, preparada a partir de la Forma cristalina A, en combinación con al menos un agente veterinario adicional y al menos un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, en combinación con al menos un agente veterinario adicional y al menos un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A y la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, en combinación con al menos un agente veterinario adicional y al menos un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos. También se describe una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma cristalina A, la (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 amorfa, preparada a partir de la Forma cristalina A, (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, preparada a partir de la Forma cristalina A, o el racemato 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-(metilsulfonil)etanona, o cualquier mezcla de los mismos, en combinación con al menos un agente veterinario adicional y al menos un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o mezcla de los mismos.

En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona entre el grupo que consiste en abamectina, selamectina, moxidectina, ivermectina, emamectina, doramectina, eprinomectina, pirantel, amitraz, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxbendazol, parahercuamida, parbendazol, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, oxantel, novalurón, morantel, milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronilo, hidropreno, kinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piriproxifeno, espinosad, derivado o derivados de aminoacetónitrilo o cualquier mezcla de los mismos.

En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona entre moxidectina o pirantel, o mezcla de los mismos. En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona entre selamectina. En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona entre moxidectina, pirantel y prazicuantel, o cualquier mezcla de los mismos. En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional se selecciona entre pirantel y milbemicina oxima, o mezcla de los mismos. En otro aspecto más de la presente invención, el agente veterinario adicional es un derivado de aminoacetónitrilo.

En otro aspecto más de la invención, el animal es un animal de compañía, ganado o ave. En otro aspecto más de la presente invención, el animal de compañía es un caballo, perro o gato. En otro aspecto más de la presente

invención, el ganado es una vaca, cerdo u oveja.

En otro aspecto más de la presente invención, la composición se administra por vía oral, por vía tópica o mediante inyección. En otro aspecto más de la presente invención, la composición se administra por vía oral. En otro aspecto más de la presente invención, la composición se administra por vía tópica. En otro aspecto más de la presente invención, la composición se administra mediante inyección. En otro aspecto más de la invención, la inyección es mediante administración subcutánea, intramuscular o intravenosa.

En una realización de la presente invención, la Forma A se puede preparar cristalizando 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 en un disolvente que comprende etanol, n-heptano o isómeros mixtos de heptanos, n-butanol, acetato de etilo o isopropilo, o cualquier mezcla de los mismos. Adicionalmente, la Forma A se puede preparar mediante difusión en vapor entre metanol y éter diisopropílico. En otro aspecto más de la presente invención hay un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina A 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-(metilsulfonil)etanona. La Forma A se preparó mediante la adición de (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 amorfa a un vaso de reacción que contiene acetato de etilo (5 %), n-heptano (35 %) y etanol (60 %). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 60 °C y, después, se enfrió a aproximadamente 45 °C durante un periodo de aproximadamente 15-20 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le pueden añadir semillas de la forma cristalina A. [Las semillas se fabricaron disolviendo (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 amorfa en metanol y permitiendo la difusión en vapor de una capa externa de diisopropil éter para convertir lentamente la forma amorfa en Forma A durante un periodo de aproximadamente 5 días a temperatura ambiente.] Mantener la mezcla de reacción a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 2 horas, después enfriar hasta aproximadamente 30 °C a una velocidad de aproximadamente 1,5 °C la hora, después enfriar hasta 10 °C durante tres horas, linealmente, mantener después a 10 °C durante aproximadamente 4,5 horas. Enfriar la suspensión de color blanco hasta aproximadamente 0-1 °C durante 20 minutos y mantener durante la noche (aproximadamente 23 horas) a aproximadamente 0-1 °C. Como alternativa, la mezcla de reacción se puede enfriar hasta aproximadamente 20 °C durante 12,5 horas (aproximadamente 2 °C/h) linealmente, después mantener a 20 °C añadiendo al mismo tiempo n-heptano durante 1 hora. Mantener la mezcla a 20 °C durante aproximadamente 1 hora y después enfriar y, posteriormente, enfriar hasta -10 °C durante 10 horas y mantener a -10°C durante 3 horas. Añadir la mezcla a un filtro de vidrio sinterizado previamente enfriado y filtrar al vacío. Aclarar los sólidos restantes con una mezcla de disolventes que contenga aproximadamente de 40/60 a aproximadamente 20/80 de etanol/n-heptano. La mezcla de disolventes se puede enfriar previamente hasta aproximadamente 0 °C. Los sólidos restantes se pueden lavar de nuevo con n-heptano. El etanol usado en el procedimiento descrito en el presente documento se desnaturalizó con tolueno al 0,5 %. Los sólidos se pueden secar después al vacío durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente y después al vacío a 40 °C durante la noche. Como alternativa, los sólidos se pueden secar en un horno de vacío a 30 °C durante un periodo de 2,5 días a una presión de aproximadamente 150-160 torr (19,95-21,28 kPa) con un barrido de nitrógeno. Los sólidos resultantes son la Forma cristalina A 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-(metilsulfonil)etanona, como se confirma mediante CDB.

### **Breve descripción de las figuras**

- Figura 1. Representa un patrón de DRXP ilustrativo de la Forma cristalina A.  
 Figura 2. Representa un espectro de IR-TF ilustrativo de la Forma cristalina A.  
 Figura 3.1. Representa un termograma de CDB ilustrativo de un único lote de la Forma cristalina A.  
 Figura 3.2. Representa un termograma de CDB ilustrativo de 4 lotes de la Forma cristalina A.  
 Figura 4. Representa un patrón de DRXP ilustrativo del racemato cristalino.  
 Figura 5. Representa un espectro de IR-TF ilustrativo del racemato cristalino.  
 Figura 6. Representa un termograma de CDB ilustrativo del racemato cristalino.

### **Descripción detallada**

El experto en la materia de cristalizar formas en estado sólido de compuesto o compuestos/agente o agentes farmacéuticos o veterinarios entenderá que el enfoque general implica hallar las condiciones en las cuales el agente farmacéutico/veterinario activo deseado es soluble y otras condiciones en las que el mismo compuesto no es soluble y modificar las condiciones de modo que la solubilidad disminuya y los cristales crezcan. Los procedimientos incluyen cambiar la temperatura, la adición de un antidisolvente, la adición de una solución concentrada del compuesto a un antidisolvente, la modificación del pH, la destilación de un disolvente o alguna combinación de los mismos. Se pueden añadir semillas para estimular la cristalización. Los procedimientos generales pueden encontrarse en la bibliografía anterior, tal como *Crystallization*, 4ª Ed, J. W. Mullin, Butterworth-Heinemann, 2001 o en *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*, by H.-H. Tung y col., 2009, Wiley-AIChE. Como tal, un experto en la materia puede descubrir una diversidad de procedimientos por los cuales se puede obtener la forma cristalina A y la forma B y el racemato cristalino, incluyendo otras potenciales formas cristalinas.

La forma en estado sólido de un compuesto puede afectar materialmente a las propiedades físicas del compuesto, incluyendo: (1) las propiedades de empaquetado, tal como el volumen molar, la densidad y la higroscopicidad, (2) las propiedades termodinámicas tales como la temperatura de fusión, la presión de vapor y la solubilidad, (3) las propiedades cinéticas tales como la velocidad de la disolución y la estabilidad (incluyendo la estabilidad en condiciones ambientales, especialmente la humedad y las condiciones de almacenamiento, (4) las propiedades de superficie tales como el área superficial, la humectabilidad, la tensión interfacial y la forma, (5) las propiedades mecánicas tales como la dureza, la resistencia a la tensión, la compactibilidad, la manipulación, el flujo y la mezcla; o (6) las propiedades de filtración. La selección y el control de la forma en estado sólido es particularmente importante para los compuestos que se van a usar como agente farmacéutico o veterinario. La selección y el control cuidadosos de la forma en estado sólido pueden reducir los problemas de síntesis, procesamiento, formulación y/o administración asociados con el compuesto.

Cabe esperar que la cristalización del compuesto de fórmula con un número de disolventes y antidisolventes adecuados y mezclas de los mismos, enfriando mediante enfriamiento mediante adición de un antidisolvente o mediante destilación de un disolvente. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen: metanol, etanol, otros alcoholes, acetona, metilecetona, metilisobuticetona, otras cetonas, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, otros acetatos, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, ácido acético, diclorometano, 1-dicloroetano, 2,2,2-tricloroetanol, otros disolventes clorados y similares. Los ejemplos no limitantes de antidisolventes incluyen: agua, heptano, hexano, octano, t-amil alcohol, ciclohexano, t-butil metil éter, diisopropil éter, etil éter, otros éteres y otros alcanos.

Se ha descubierto que la forma cristalina específica, la Forma A, de (S)-1-(5'(5-(3-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona de acuerdo con la presente invención presenta algunas ventajas durante el procesamiento en materiales orgánicos en comparación con el racemato cristalino o los enantiómeros amorfos individuales de 1-(5'(5-(5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona,

La solubilidad del racemato cristalino es inferior a 10 mg/ml en acetona a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 22 °C). Por el contrario, la solubilidad de la Forma cristalina A es mayor de 300 mg/ml en acetona. Además, la solubilidad del racemato cristalino y de la Forma A en metil t-butil éter es <1 mg/m y 11 mg/m, respectivamente. Esta diferencia en la solubilidad también es típica de otros disolventes.

Esta gran diferencia en la solubilidad tiene algunas ventajas. En primer lugar, la separación del racemato del enantiómero S enantiopuro se realiza mediante filtración del racemato de la solución. La pureza enantiomérica se incrementa, por tanto, desde aproximadamente el 80 % de un exceso enantiomérico (90: 10) a aproximadamente un exceso enantiomérico del 98 % (99: 1). En segundo lugar, la mayor solubilidad del enantiómero S permite soluciones de una concentración mucho mayor para cualquier formulación líquida. Por ejemplo, la formación de una dispersión liofilizada del enantiómero S requiere la disolución de la Forma cristalina A. Cuanta mayor es la solubilidad, menor es el tiempo de procesamiento necesario y se requiere menos disolvente. En tercer lugar, la Forma A es mucho más soluble que el racemato cristalino, lo que se puede correlacionar con una biodisponibilidad mayor.

Otra diferencia clave entre el racemato cristalino y la Forma cristalina A es el tamaño de la partícula. El racemato cristalino produce partículas primarias muy pequeñas, en general menores de 1 micrómetro, que se aglomeran. Estas partículas son muy difíciles de filtrar, debido al pequeño tamaño de la partícula primaria. Un auxiliar de filtro, tal como celite, con frecuencia se usa para realizar la filtración del racemato cristalino. La Forma cristalina A cristaliza en forma de partículas más grandes, que presentan partículas primarias superiores a 10 micrómetros, incluso superiores a 100 micrómetros en el eje más largo. No se requiere ningún auxiliar de filtro ni equipamiento especial tal como una centrifuga para filtrar las partículas de suspensiones en, por ejemplo, mezclas de etanol/heptano o n-butanol. El uso de un auxiliar de filtro para aislar la Forma A final supondría grandes retos para retirar el auxiliar de filtro del ingrediente activo (es decir, la Forma A). Aunque el tamaño de partícula es una función de la rapidez con la que se forman los cristales, el sistema de disolventes usado, la siembra y otros factores, la gran diferencia en el tamaño de partícula entre el racemato cristalino y la Forma cristalina A ha persistido a lo largo de numerosas cristalizaciones.

A diferencia del estado amorfo aislado mediante evaporación del disolvente que tiene como resultado un sólido espumoso, la Forma cristalina A es un polvo fluido. La Forma Cristalina A también tiene un punto de fusión más alto que el estado amorfo, que funde a 112-124 °C como se ve mediante en microscopia en etapa de calor y, por tanto, más fácil de secar de disolventes residuales.

#### Abreviaturas y Definiciones

- La abreviatura "CDB" se refiere a calorimetría diferencial de barrido.  
 La abreviatura "DRXP" o "DRXP" se refiere a difracción de rayos X de polvo.  
 La abreviatura "IR-TF" se refiere a espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier.

"Agente o agentes veterinarios adicionales" como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a otros compuestos o productos veterinarios o farmacéuticos que proporcionan una cantidad

terapéuticamente eficaz (farmacológicamente y/o antiparasitariamente activa) de dicho agente o agentes que son útiles para el tratamiento de una infección o infestación por parásitos en un animal, como se describe en el presente documento.

5 “Animal” o “animales”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que es un mamífero o ave. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado que es un ser humano y no humano, que son miembros de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos no exclusivos de mamíferos no humanos incluyen animales de compañía y ganado. Los ejemplos no exclusivos de animales de compañía incluyen: perros, gatos, llamas y caballos. Son animales de compañía preferidos perros, gatos y caballos. El más preferido es el perro. Los ejemplos no exclusivos de ganado incluyen: cerdos, camellos, conejos, cabras, 10 ovejas, ciervos, alces, ganado bovino (ganado vacuno) y bisontes. El ganado preferido es ganado vacuno y porcino. Específicamente, ave se refiere a un animal vertebrado de la clase taxonómica Aves. Las aves son animales con plumas, alas, bípedos, endotérmicos y ponedores de huevos. Los ejemplos no exclusivos de aves incluyen aves domésticas (por ejemplo, pollo, pavo, pato y ganso), todos los cuales también se denominan en el presente documento aves de corral. Específicamente, el pescado se refiere a la clase taxonómica Chondrichthyes (peces cartilaginosos, por ejemplo, tiburones y rayas) y Osteichthyes (peces óseos) que viven en agua, tienen branquias o 15 piel cubierta de moco para la respiración, aletas y pueden tener escamas. Los ejemplos no exclusivos de los peces incluyen tiburón, salmón, trucha, pescado blanco, siluro, tilapia, lubina, atún, halibut, rodaballo, platija, lenguado, lubina rayada, anguila, jurel, mero y similares.

20 “Quiral”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, hace referencia a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular (por ejemplo, los enantiómeros R y S). El término también se representa con un asterisco (es decir, \*) en algunos de los ejemplos y preparaciones.

25 “Compuesto o compuestos de la presente invención”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a las formas cristalinas 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-(metilsulfonil)etanona, en el presente documento Forma cristalina A y racemato cristalino. La frase también se refiere a la forma enantiomérica S amorfa del compuesto que se prepara posteriormente a partir de la Forma cristalina A, por ejemplo, cuando está presente en una formulación sólida como resultado de una aplicación de dispersión de secado por pulverización.

30 “Forma cristalina”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a las formas en estado sólido específicas 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-(metilsulfonil)etanona, en las que las moléculas están dispuestas para formar una matriz de cristal distinguible (i) que comprende celdas unitarias distinguibles y (ii) que produce picos de difracción distinguibles cuando se someten a radiación de rayos X.

35 “Forma A”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la forma en estado sólido cristalino específico del enantiómero (S) 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-(metilsulfonil)etanona, en el que las moléculas se disponen para formar una red cristalina distinguible (i) que comprende celdas unitarias distinguibles y (ii) que produce picos de difracción distinguibles cuando se somete a radiación de rayos X.

40 “Racemato de cristal” o “racemato cristalino” como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a la forma cristalina específica en estado sólido del racemato (S/R) 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-(metilsulfonil)etanona, en la que las moléculas se disponen para formar una red cristalina distinguible (i) que comprende celdas unitarias distinguibles y (ii) que produce picos de difracción distinguibles cuando se somete a radiación de rayos X.

45 “Parásito” o “parásitos”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a endoparásitos y ectoparásitos. Los endoparásitos son parásitos que viven dentro del cuerpo de su huésped e incluyen helmintos (por ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos. Los ectoparásitos son organismos del filo Artrópodos (por ejemplo, arácnidos e insectos) que se alimentan a través o por la piel de su huésped. Son arácnidos preferidos los del orden Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Son insectos preferidos jejenes, 50 pulgas, mosquitos, moscas mordedoras (mosca del establo, mosca de los cueros, moscas azules, tábano y similares), chinches y piojos. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de parásitos, es decir para el tratamiento de una infección o infestación parasitaria.

55 “Cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o en combinación con al menos otro agente veterinario adicional que (i) trata la infección o infestación parasitaria concreta, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria concreta o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria concreta descrita en el presente documento.

“Tratamiento”, “tratar” y similares, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se

refiere a invertir, aliviar o inhibir la infección, infestación o afección parasitaria. Como se usa en el presente documento, estos términos también abarcan, en función del estado del animal, prevenir el inicio de un trastorno o afección o de los síntomas asociados con un trastorno o afección, incluyendo reducir la gravedad de un trastorno o afección o síntomas asociados antes de la afección con dicha infección o infestación. Por tanto, el tratamiento puede

5 hacer referencia a la administración de los compuestos de la presente invención a un animal que en el momento de la administración no estaba afectado por la infección o infestación. Tratar también abarca prevenir la recurrencia de una infección o infestación o de los síntomas asociados con la misma, así como las referencias a "control" (por ejemplo, matar, repeler, expeler, incapacitar, impedir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar).

10 "Veterinariamente (o farmacéuticamente) aceptable" como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, indica que la sustancia (por ejemplo, excipiente, vehículo, diluyente o mezcla de los mismos) debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, composición y/o el animal que se está tratando con ella, u que no es perjudicial para el animal. Con el fin de excipiente, vehículo, diluyentes, los términos se refieren a cualquier ingrediente aceptable distinto del compuesto de la presente invención o cualquier agente veterinario adicional utilizado para formular una forma de dosificación final,

15 por ejemplo, un comprimido, solución tópica o suspensión, o solución inyectable.

#### Caracterización de formas cristalinas

El estado cristalino de un compuesto se puede describir mediante parámetros cristalográficos, incluyendo la estructura monocristalina, el patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP), el patrón de espectroscopia de absorción de infrarrojos por transformada de Fournier (IR-TF) y calorimetría diferencial de barrido (CDB).

#### 20 Análisis de Rayos X en monocristal

La estructura cristalina de un monocristal de la Forma A se determinó mediante análisis de difracción en rayos X en monocristal. Los datos se recogieron en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando el software SHELX en el grupo de espacio P2(1). La estructura se perfeccionó después mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos

25 los átomos que no son hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno localizados en el nitrógeno y el oxígeno se descubrieron a partir del mapa de diferencia de Fourier y se perfeccionaron libremente. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se dejaron en sus átomos portadores. El perfeccionamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. El análisis de la configuración absoluta se realizó mediante examen del parámetro de flack. En este caso, el parámetro = 0,002 con una desviación típica estimada de 0,0018; dentro del intervalo de determinaciones absolutas de la configuración. El índice R final fue del 3,7 %. Una diferencia de Fourier final reveló que no faltaba densidad de electrones ni en posiciones incorrectas.

#### Instrumentación y procedimiento de espectroscopia por infrarrojos mediante transformada de Fourier (IR-TF)

Los espectros de IR-TF de la Forma cristalina A y del racemato cristalino, como se describe en el presente documento, se adquirieron usando un espectrómetro Bruker IR-TF Vertex 70 equipado con un accesorio de ATR de reflejo único de Pike Technologies MIRacle ATR (Germanium Single Reflectance Plate). Los espectros se recogieron a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup> y una coadición de 16 exploraciones. Dado que los espectros de IR-TF se registraron usando ATR de reflejo único no se requirió ninguna preparación de muestras. El uso de ATR IR-TF producirá que las intensidades relativas de las bandas de infrarrojos difieran de las observadas en un espectro de transmisión IR-TF

40 usando un disco de KBr o preparaciones de la muestra nujol mull. Debido a la naturaleza del ATR IR-TF, las bandas en un número de onda más bajo son más intensas que las que tienen un número de onda mayor. Los espectros se restaron de un ciclo blanco y se realizó la compensación atmosférica y la normalización del vector.

#### Instrumentación y procedimiento de difracción de en polvo rayos X (DRXP)

Las estructuras cristalinas de la Forma cristalina A y el racemato cristalino, como se describen en el presente documento, se analizaron usando difracción de rayos X de polvo (DRXP). Los difractogramas de rayos X se obtuvieron usando un Bruker AXS [Coventry, UK] Endeavor D4 equipado con un detector LynxEye accionado con una hendidura fija y una fuente de Cu que funciona a 40 kV y 40 mA, K2a longitud de onda de 1,5406 angstroms difractograma se obtuvo en la región de 3 a 50 grados dos-theta. El tamaño de la etapa fue de 0,020 grados dos-theta y el tiempo de adquisición por etapa fue de 0,5 segundos. Durante la adquisición, el portador de muestras se rotó a 20 rpm. Las muestras se prepararon para análisis mediante diseminación de los sólidos sueltos en obleas de sílice de fondo cero de un modo tal que se proporcione una superficie nivelada para el análisis. Los datos se analizaron en el paquete de software EVA obtenido de Bruker AXS.

50 rotó a 20 rpm. Las muestras se prepararon para análisis mediante diseminación de los sólidos sueltos en obleas de sílice de fondo cero de un modo tal que se proporcione una superficie nivelada para el análisis. Los datos se analizaron en el paquete de software EVA obtenido de Bruker AXS.

Como apreciará el experto en cristalografía, las intensidades relativas de los diversos picos indicados en las tablas y Figuras del presente documento pueden variar debido a una serie de factores, tales como, los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos de DRXP también pueden desplazarse para variaciones de la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se ha definido en las tablas 1 y 4 para la forma cristalina A y el racemato cristalino, respectivamente. El experto en cristalografía también apreciará

55 Como apreciará el experto en cristalografía, las intensidades relativas de los diversos picos indicados en las tablas y Figuras del presente documento pueden variar debido a una serie de factores, tales como, los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos de DRXP también pueden desplazarse para variaciones de la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se ha definido en las tablas 1 y 4 para la forma cristalina A y el racemato cristalino, respectivamente. El experto en cristalografía también apreciará

que las mediciones usando una longitud de onda diferente tendrá como resultado desplazamientos diferentes de acuerdo con la ecuación de Bragg -  $n\lambda = 2d \sin \theta$ . Estos patrones DRXP adicionales generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas se consideran representaciones alternativas de los patrones de DRXP de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, están dentro del ámbito de la presente invención.

#### 5 Instrumentación y procedimiento de Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

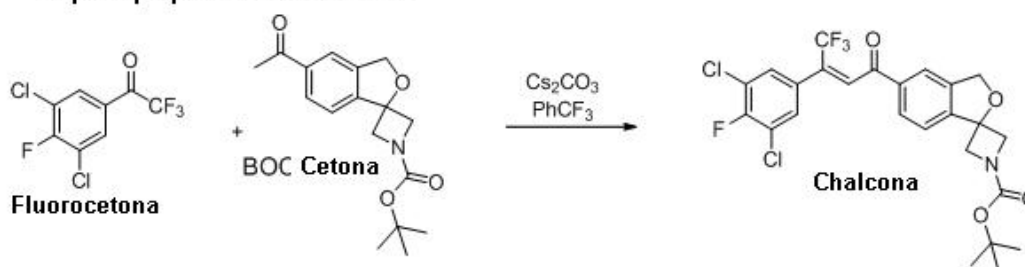
El análisis se realizó en un Mettler Toledo CDB 823e en una placa de aluminio de 40  $\mu$ l con una placa de referencia equivalente. La muestra se calentó a 10  $^{\circ}$ C por minuto de 25  $^{\circ}$ C a 240  $^{\circ}$ C. La evaluación de los datos se completó en el paquete de software StarE, versión 11.

#### Esquema genera I- Preparación

- 10 En los esquemas, preparaciones y ejemplos siguientes, los siguientes catalizadores/reactantes y diversas abreviaturas misceláneas incluyen: Fase móvil (FM); N,N-dimetilformamida (DMF); etanol (EtOH); metil-*tert*-butil éter (MTBE); metanol (MeOH), tetrahidrofurano(THF); acetato de etilo (EtOAc); ácido trifluoroacético (TFA); 1-bis(difenilfosfino)propano (DPPP); amidacarbonildiimidazol (CDI); cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (iPrMgCl-LiCl); t-butiloxicarbonilo (BOC); acetato de paladio (II)(Pd(OAc)<sub>2</sub>); borohidruro de litio (LiBH<sub>4</sub>); *tert*-butilmetiléter (TBME); y 1-dicloroetano (DCE).
- 15

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-(metilsulfonyl)etanona, se puede preparar de acuerdo con preparaciones y procedimientos como se describe en el documento WO2012/120399. A continuación, se muestra un esquema preparatorio alternativo aunque similar.

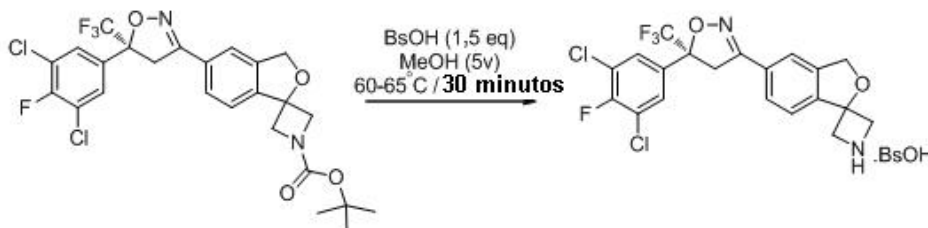
#### Etapa 1: preparación de Chalcona



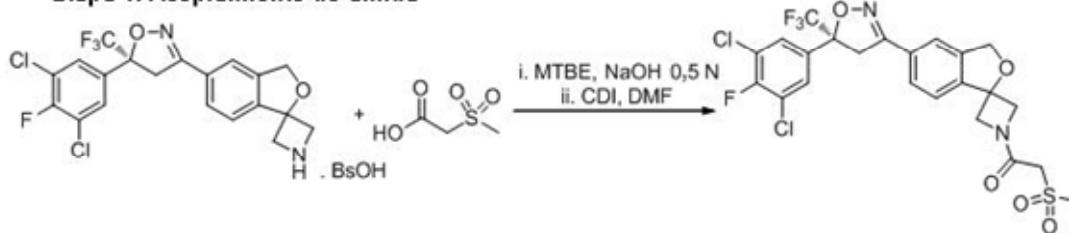
#### Etapa 2: Síntesis de isoxazolina asimétrica



#### Etapa 3: Desprotección de BOC



## Etapa 4: Acoplamiento de amida



Síntesis 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-(metilsulfonil)etanona. La chalcona es aquiral. El catalizador de transferencia de fase quiral se usa para cerrar el anillo de 5 miembros de un modo que proporciona aproximadamente un 90 % del enantiómero S y aproximadamente un 10 % del enantiómero R. La desprotección del grupo boc (*terc*-butoxicarbonilo) se produce en presencia de ácido benzenosulfónico y metanol, en el que se mantiene la pureza quiral. Después, la amina neutralizada se acopla con ácido 2-(metilsulfónico), proporcionando el compuesto deseado que sigue siendo aproximadamente 90 % del enantiómero S y aproximadamente 10 % del enantiómero R. El racemato cristaliza en, por ejemplo, cantidades equimolares del enantiómero S y R, que se filtra con la ayuda de un auxiliar de filtro (celite), de modo que deja el enantiómero S enantioméricamente puro en forma de un sólido amorfo.

Composiciones Farmacéuticas/veterinarias

El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en una formulación adecuada para el uso específico previsto, la especie concreta de animal huésped que se esté tratando y el parásito implicado. En general, se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes, diluyentes, vehículos veterinaria o farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. El término "excipiente", "diluyente" o "vehículo" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto de la presente invención o cualquier agente veterinario adicional (por ejemplo, antiparasitario). La elección del excipiente, diluyente o vehículo dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente, vehículo, diluyente o mezclas de los mismos sobre la solubilidad y la estabilidad, la naturaleza de la forma farmacéutica. Además de los excipientes, la cantidad del compuesto de la presente invención que se administra y el régimen de dosificación para tratar una afección o trastorno con el compuesto depende de una diversidad de factores, incluidos la edad, el peso, el sexo y la afección médica del animal, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y, por tanto, puede variar considerablemente.

En un aspecto, la composición farmacéutica comprende Forma A y un excipiente, vehículo, diluyente farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria, o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende la forma amorfa de (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, preparada a partir de la Forma cristalina A y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. El intervalo de concentraciones variará en función de la composición (por ejemplo, oral, tópica o inyectable). El intervalo del ingrediente activo (es decir, compuesto de Fórmula (1)) es de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente de 0,5 a 25 mg/kg, e incluso más preferentemente de aproximadamente de 0,5 a 10 mg/kg y, más preferentemente, de aproximadamente de 1 a 5 mg/kg. Para la dosificación, a 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, y 5 mg/kg régimen se contempla, incluyendo cantidades fraccionarias. Para una solución tópica, el intervalo del ingrediente activo es de aproximadamente 0,1 a 1.000 mg/ml y, preferentemente, de aproximadamente 0,5 a 500 mg/ml y, más preferentemente, de aproximadamente 1 a 250 mg/ml e incluso más preferentemente de aproximadamente 2 a 200 mg/ml. La dosis tópica anticipado estará en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg/kg con una dosis preferida de aproximadamente 2 a 40 mg/kg, y más preferida de aproximadamente 5 a 30 mg/kg, con una dosis incluso más preferida de aproximadamente 10 a 25 mg/kg. Dependiendo de los volúmenes finales de la o las soluciones tópicas, la concentración del ingrediente activo puede variar de la descrita anteriormente. En general, las dosis inyectables tienden a tener, aunque no siempre, una concentración menor.

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en '*Remington's Veterinary Sciences*', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995; y '*Veterinary Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*', de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Una formulación típica se puede preparar mezclando Forma A 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-(metilsulfonil)etanona con un excipiente, vehículo, diluyente farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria o una mezcla de los mismos. Una formulación típica puede prepararse también mezclando el enantiómero S amorfo del compuesto preparado a partir de la Forma cristalina A con un excipiente, vehículo, diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, o



mezcla de los mismos. Los excipientes, vehículos y diluyentes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El excipiente, vehículo, diluyente o excipiente o mezclas de los mismos concreto dependerá de los medios y el fin para el cual el compuesto de la presente invención se esté aplicando. En general, los disolventes se seleccionan sobre la base de los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros para su administración a un animal. Las formulaciones pueden también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición veterinaria del mismo) o adyuvante en la fabricación del producto veterinario (es decir, el medicamento). El compuesto de la presente invención normalmente se formulará en formas de dosificación farmacéuticas veterinarias para proporcionar una forma de dosificación para administración fácilmente controlable.

Adicionalmente, Forma cristalina A 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-(metilsulfonil)etanona o el enantiómero S amorfo del compuesto preparado a partir de Forma cristalina A se puede usar en dispersiones liofilizadas para formar dispersiones amorfas. El compuesto de la invención puede existir dentro de la dispersión amorfa sólida como fase pura, como solución sólida de un fármaco distribuido homogéneamente a lo largo del polímero o cualquier combinación de estos estados o los estados que están intermedios entre ellas. Preferentemente, la dispersión es sustancialmente homogénea de modo que el fármaco amorfo se dispersa lo más homogéneamente posible en el polímero. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción de fármaco que está presente en dominios amorfos relativamente puros dentro de la dispersión sólida es relativamente pequeña, del orden de menos del 20 % y, preferentemente, de menos del 10 % de la cantidad total de fármaco. Por "amorfo" se quiere decir simplemente que el fármaco en la dispersión está en estado no cristalino. Esta dispersión amorfa sólida se puede usar después para formular el compuesto de la presente invención con otros excipientes, vehículos, diluyentes farmacéuticamente aceptables o aceptables en farmacia o mezclas de los mismos.

Los procedimientos por los cuales el compuesto de la presente invención se puede administrar incluyen la administración oral, tópica e inyectable (por ejemplo, parenteral y subcutánea).

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral mediante cápsulas, bolos, comprimidos, polvos, pastillas, masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, películas, aerosoles o formas líquidas. Este es un procedimiento preferido de administración y como tal es deseable para desarrollar el compuesto para administración oral. Dichas formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras, comprimidos masticables blandos o duros, que normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, N-metilpirrolidona, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes, aromatizantes y/o agentes de suspensión. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, soluciones orales y elixires. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello. Las soluciones orales normalmente se preparan disolviendo o suspendiendo el compuesto de la presente invención en un medio adecuado (por ejemplo, trietilenglicol, alcohol bencílico y similares). El compuesto de la presente invención también se puede formular con una sustancia alimentario, por ejemplo, una mezcla alimentaria (pastillas de alimentos o polvo para aves).

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía tópica en la piel o la mucosa, es decir dérmica o por vía transdérmica. Este es otro procedimiento de administración preferido y, como tal, es deseable desarrollar el compuesto de la presente invención que esté adaptado a dichas formulaciones, por ejemplo, formas líquidas. Entre las formulaciones típicas para este fin se incluyen formulaciones para unción continua, unción puntual, unción puntual múltiple, stripe-on, comb-on, roll-on, inmersión, aerosoles, mousse, champú, formulación en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, N-metilformamida, glicol monometiléteres, polietilenglicol, propilenglicol y similares. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración—véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, **88** (10), 955-958, de Finin y Morgan (Octubre 1999). Las formulaciones para unción continua y para unción puntual se pueden preparar disolviendo los ingredientes activos en un vehículo transportador líquido aceptable tal como butilglicol, 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 unción continua, unción puntual o pulverización se pueden preparar mediante encapsulación, para dejar un residuo de agente activo sobre la superficie del animal, este efecto puede asegurar que el compuesto de a presente invención presenta mayor persistencia de acción y es más duradero, por ejemplo, puede ser más resistentes al agua.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica mediante una matriz de soporte, por ejemplo, una resina sintética o natural, plástico, paño, cuero u otro sistema polimérico con forma de collar o de etiqueta para la oreja. Dicho collar o etiqueta para la oreja puede recubrirse, impregnarse, formar en capas por cualquier medio con el fin de proporcionar una cantidad veterinariamente aceptable de un compuesto de la presente invención solo o con un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable y, opcionalmente, un

agente veterinario adicional o una sal veterinariamente aceptable del mismo. Dichas formulaciones se preparan de un modo convencional de acuerdo con la práctica medicinal y veterinaria estándar. Además, estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en las mismas, dependiendo de la especie del animal huésped que se ha de tratar, la gravedad y el tipo de infección o infestación y el peso corporal del animal. El volumen de la composición aplicada puede ser de aproximadamente 0,2 ml/kg a 5 ml/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 ml/kg a 3 ml/kg.

A las formulaciones de la presente invención se les pueden añadir agentes para mejorar la persistencia de dichas formulaciones sobre la superficie del animal al que se aplican, por ejemplo, para mejorar su persistencia sobre el pelaje del animal. Es particularmente preferido incluir dichos agentes en una formulación que se vaya a aplicar como formulación de unción continua o de unción puntual. Los ejemplos de dichos agentes incluyen copolímeros acrílicos y, en particular, copolímeros acrílicos fluorados. Un reactivo adecuado concreto es el reactivo registrado "Foraperle" (Redline Products Inc, Texas, EE.UU.). Ciertas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos de sabor desagradable para minimizar la exposición oral.

Las formulaciones inyectables (por ejemplo, subcutáneas o parenterales) se pueden preparar en forma de una solución estéril, que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácido graso 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 solos o con un agente veterinario adicional en el vehículo líquido, de un modo tal que la formulación final contiene de aproximadamente 0,01 a 30 % en peso de los ingredientes activos.

Los dispositivos adecuados para administración inyectable incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones inyectables son, normalmente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de un modo más adecuado en forma de una solución no acuosa estéril o en forma de polvo desecado para su uso junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos. La preparación de formulaciones inyectables en condiciones estériles mediante, por ejemplo, liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas veterinarias estándar bien conocidas para los expertos en la materia. La solubilidad de un compuesto de la presente invención usado en la preparación de una solución inyectable se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes de potenciación de la solubilidad.

Se contempla que la administración del compuesto de la presente invención es una vez al mes. No obstante, una formulación de duración prolongada puede permitir la dosificación una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 meses. También se contempla una dosis de una vez al año.

### 35 Procedimiento de uso

La presente invención comprende además procedimientos de tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal que tiene o es susceptible de tener dicha infección o infestación administrando al animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

El compuesto, 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 es útil como agente antiparasitario; por tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma A o del enantiómero S amorfo preparado a partir de Forma cristalina A y, opcionalmente, un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria o una mezcla de los mismos, para el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal. De un modo similar, la Forma A 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-(metilsulfonil)etanona o el enantiómero S amorfo del compuesto preparado a partir de Forma cristalina A se puede usar en la fabricación de un medicamento antiparasitario para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

El compuesto de la presente invención y las composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto y un excipiente, diluyente o vehículo veterinariamente aceptable o mezclas de los mismos son útiles como ectoparasiticidas para el control y tratamiento de infecciones o infestaciones manifestadas por dicho ectoparásito en un animal. El compuesto de la presente invención tiene utilidad como ectoparasiticidas, en concreto como acaricidas e insecticidas. El compuesto de la presente invención se puede usar, en concreto, en los campos de la medicina veterinaria, la cría de ganado y el mantenimiento de la salud pública: contra acáridos e insectos que son parásitos de vertebrados, en particular de vertebrados de sangre caliente, incluidos animales de compañía, ganado y aves. Algunos ejemplos no limitantes de ectoparásitos incluyen: garrapatas (por ejemplo, *Ixodes spp.*, (por ejemplo, *I. ricinus*, *I. hexagonus*, *I. holocyclus*), *Rhipicephalus spp.*, (por ejemplo, *R. sanguineus*), *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.* (por ejemplo, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. parvum*, *A. cajennense*, *A. ovale*, *A. oblongoguttatum*, *A. aureolatum*, *A. cajennense*), *Hyalomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.* (por ejemplo, *D. variabilis*, *D.*

- 5 *andersoni*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*), *Ornithodoros* spp. y similares); ácaros (por ejemplo, *Dermanyssus* spp., *Sarcoptes* spp. (por ejemplo, *S. scabiei*), *Psoroptes* spp. (por ejemplo, *P. bovis*), *Otodectes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., (por ejemplo, *D. folliculorum*, *D. canis* y *D. brevis*) y similares); piojos masticadores y succionadores (por ejemplo, *Damalinea* spp., *Linognathus* spp., *Haematopinus* spp., *Solenoptes* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp. y similares); pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp. y similares); moscas morderoras, jejenes y mosquitos (por ejemplo, *Tabanus* spp., *Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Cochliomya* spp., *Simuliidae* spp., *Ceratopogonidae* spp., *Psychodidae* spp., *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y similares); chinches (por ejemplo, insectos del género *Cimex* y la familia *Cimicidae*), larvas (por ejemplo, *Dermatobia* spp., *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*).
- 10 Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, gusanos del corazón, áscaris, uncinarias, nematodos y cestodos. Los ejemplos de áscaris gastrointestinales incluyen, por ejemplo, *Ostertagia ostertagi* (incluidas las larvas inhibidas), *O. lyrata*, *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Toxocara canis*, *T. leonina*, *T. cati*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. longispicularis*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (syn. *mcmasteri*), *C. spatula*, *Ascaris suum*, *Hyostrongylus rubidus*,
- 15 *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatus*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris* spp. y similares. Otros parásitos incluyen: anquilostomas (por ejemplo, *Ancylostoma caninum*, *A. tubaeforme*, *A. braziliense*, *Uncinaria stenocephala* y similares); gusano de los pulmones (por ejemplo, *Dictyocaulus viviparus* y *Metastrongylus* spp); gusano del ojo (por ejemplo, *Thelazia* spp.); larvas parásitas (por ejemplo, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*,
- 20 *Dermatobia hominis*); gusanos de los riñones (por ejemplo, *Stephanurus dentatus*); gusanera (por ejemplo, *Cochliomya hominivorax* (larvae); nematodos de filariasis de la superfamilia Filarioidea y de la familia Onchocercidae. Los ejemplos no limitantes de nematodos de filariasis dentro de la familia Onchocercidae incluyen el género *Brugia* spp. (es decir, *B. malayi*, *B. pahangi*, *B. timori* y similares), *Wuchereria* spp. (es decir, *W. bancrofti* y similares), *Dirofilaria* spp. (*D. immitis*, *D. repens*, *D. ursi*, *D. tenuis*, *D. spectans*, *D. lutrae* y similares), *Dipetalonema* spp. (es decir, *D. reconditum*, *D. repens* y similares), *Onchocerca* spp. (es decir, *O. gibsoni*, *O. gutturosa*, *O. volvulus* y similares), *Elaeophora* spp. (*E. bohmi*, *E. elaphi*, *E. poeli*, *E. sagitta*, *E. schneideri* y similares), *Mansonella* spp. (es decir, *M. ozzardi*, *M. perstans* y similares) y *Loa* spp. (es decir, *L. loa*). Los ejemplos no exclusivos de cestodos incluyen: *Taenia saginata*, *T. solium*, *T. taeniaformis*, *Hymenolepis nana*, *H. diminuta*, *Dipylidium caninum*;
- 25 *Diphyllobothrium latum*; *Echinococcus* spp., *Mesocestoides* spp. y *Spirometra* spp. Los ejemplos no exclusivos de trematodos incluyen: *Paragonimus kellicotti*, *Alaria* spp, *Nanophyetus salmincola*, *Heterobiharzia Americana*, *Platynosomum fastosum*, *Schistosoma* spp. y *Fasciola* spp.

Las composiciones de la invención se pueden administrar de un modo adecuado para el uso específico previsto, la especie concreta de animal huésped y el peso del animal huésped que se está tratando, el parásito o parásitos implicados, el grado de infestación etc., de acuerdo con la práctica veterinaria habitual. El veterinario, o un experto

35 en la técnica, podrán determinar la dosis adecuada para el animal concreto, que puede variar con la especie, la edad, el peso y la respuesta. Las dosis medias son ejemplos del caso medio. En consecuencia, se pueden justificar los intervalos de dosis mayores o menores dependiendo de los factores anteriores y están dentro del ámbito de la presente invención.

El compuesto de la presente invención, o una combinación adecuada de un compuesto de la presente invención y al menos un agente veterinario adicional, pueden administrarse directamente al animal. El entorno ambiental local en el que se cría el animal (por ejemplo, lechos, jaulas y similares) también se puede tratar directa o indirectamente (por ejemplo, la administración al animal). La administración directa al animal incluye poner en contacto la piel, el pelaje o las plumas de un sujeto animal con el compuesto de la presente invención o alimentando (por ejemplo, cápsula, comprimido, matriz sabrosa, mezcla alimentaria y similares) o inyección. El compuesto de la presente invención y una composición del mismo, incluidas las composiciones que comprenden al menos un agente biológico son de valor para el tratamiento y control de las varias etapas del ciclo de la vida de los insectos y parásitos, incluidas las etapas de huevos, ninfas, larvas, juvenil y adulta.

45

La composición de la presente invención se puede administrar sola, como se ha descrito anteriormente, o en combinación con al menos un agente antiparasitario adicional para formar un parasiticida de múltiples componentes, proporcionando un espectro más amplio de utilidad farmacéutica y/o veterinaria. Por tanto, la presente invención también atañe a una composición veterinaria de combinación que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención en combinación con al menos otro agente antiparasitario adicional y puede comprender además al menos un excipiente, diluyente, vehículo veterinariamente aceptable o mezcla de los mismos.

50

Con la siguiente lista de agentes veterinarios adicionales con los que se pueden usar el compuesto de la presente invención se pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no imponer ninguna limitación. Los ejemplos no limitantes de agentes veterinarios adicionales incluyen: amitraz, arilpirazoles, amino acetónitrilos, antihelmínticos (por ejemplo, albendazol, cambendazol, diclorvos, fenbendazol, flubendazol, levamisol, mebendazol, monepantel, morantel, octadepsipéptidos, oxantel, oxfendazol, oxibendazol, paraherquamide, parbendazol, piperazinas, praziquantel, pirantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol y similares), avermectinas y derivados de las mismas (por ejemplo, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina, milbemicina, milbemicina oxima y similares), DEET demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, reguladores del crecimiento de insectos (por ejemplo, lufenurón, movalurón), hidropreno, kinopreno, metopreno y similares),

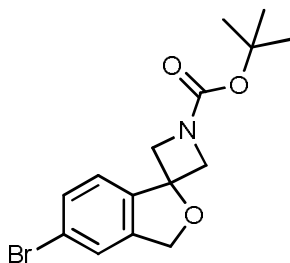
60

metaflumizona, niclosamida, nitenpiram, permetrina, piretrinas, piriproxifen, espinosad y similares. En ciertos casos, las combinaciones de un compuesto de la presente invención con al menos un agente veterinario adicional pueden tener como resultado un efecto mayor que el aditivo. Los ejemplos no limitantes de combinaciones incluyen, entre otros: el compuesto de la presente invención con pirantel, el compuesto de la presente invención con lactona macrocíclica, la combinación de la presente invención con lactona macrocíclica y levamisol, el compuesto de la presente invención con lactona macrocíclica y pirantel.

La composición veterinaria para aplicación a un animal se puede envasar en diversas formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el compuesto de la presente invención o una combinación del mismo. En general, un artículo para distribución incluye un contenedor en el que se ha depositado la composición veterinaria en una forma adecuada. Los contenedores adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de cristal), sellos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El contenedor puede también incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso inconveniente a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene depositado en su interior una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta puede también incluir advertencias adecuadas.

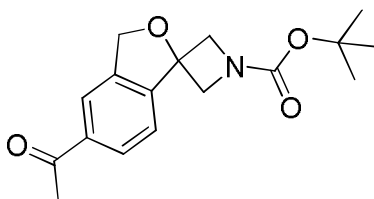
### 15 Ejemplos

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



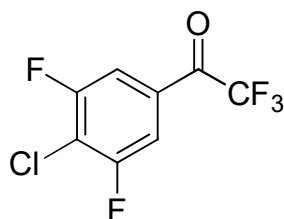
Se disolvió 4-bromo-2-(clorometil)-1-yodobenceno (500 g, 1,509 mol) en tetrahidrofurano (3.750 ml) y se enfrió hasta -20 °C. Se añadió *i*-PrMgCl-LiCl (solución 1,3 M en THF) (1275 ml, 1,66 mol) a menos de -15 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C. Se añadió ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico, éster *terc*-butílico (310 g, 1,81 mol), como solución en tetrahidrofurano (750 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 90 minutos y después se agitó durante la noche. Se añadió una solución de ácido cítrico acuoso 1 M (2 l), seguido de *terc*-butilmetiléter (2 l). La mezcla se agitó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en etanol (2,5 l) y la solución se diluyó con agua (1 l). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la 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, proporcionando 290 g. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Preparación 2: 5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo



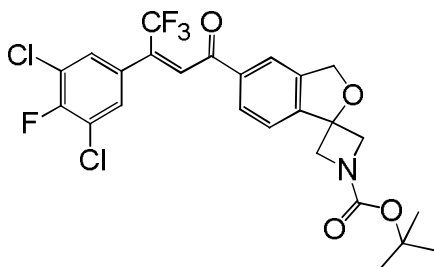
En un vial de centelleo que contiene 15 ml de etanol se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (8,3 mg, 0,037 mmol) y DPPP (31 mg, 0,073 mmol). El vaso de reacción se purgó con gas nitrógeno, se tapó y se calentó hasta 60 °C durante 18 horas. A esto se le añadió 5'-bromo-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 1, 250 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (205 µl, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 5 minutos. Posteriormente se añadió éter butilvinílico (190 µl, 1,5 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 horas en nitrógeno. La reacción se enfrió y se añadió HCl 1,0N (2 ML) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía (columna de 12 g Redi-Sep) eluyendo en hexanos al 100 % a EtOAc:hexanos 35:65 para proporcionar el intermedio (172 mg, 77 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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-1]<sup>+</sup>).

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



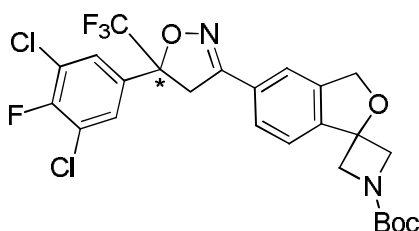
Se agitó 5-bromo-2-cloro-1-difluorobenceno (2000 mg, 8,2 mmol) a temperatura ambiente en THF en N<sub>2</sub> y se añadió i-PrMgCl-LiCl (solución 1,3 M en THF) durante aproximadamente 1 minuto, se observó una exotermia muy pequeña hasta ~30 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de trifluoroacetato de metilo (1580 mg, 12,3 mmol, 1,24 ml) durante aproximadamente 1 minuto, ligera exotermia a ~40 °C. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,05 (s, 2H).

Preparación 4: 5'-(3-(3-dicloro-4-fluorofenil)-44-trifluorobut-2-enoil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se mezclaron 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (Preparación 3, 59,4 g, 227 mmol) y 5'-acetil-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 2, 60,0 g, 198 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y trifluorometilbenceno (250 ml) en un matraz de tres cuellos de 1 l. Un cuello estaba equipado con un cabezal Dean-Stark de trayecto corto modificado con un condensador en la parte superior y el otro con una entrada de nitrógeno de flujo muy bajo (la entrada de nitrógeno se cierra al principio de la reacción). La reacción se calentó hasta 110 °C. El material de partida se disolvió rápidamente y después se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, 16 mmol). Se observó una enérgica efervescencia y se conectó el flujo de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, vaciando la trampa de Dean-Stark según sea necesario. El análisis por HPLC-EM muestra un progreso de aproximadamente 75 %. A la mezcla en bruto se le añadió otro 1 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. El análisis por HPLC-EM muestra una conversión > 95 %. La reacción en bruto se vertió después en 500 ml de TBME y se filtró mediante una torta de sílice de 5 cm. Los disolventes se retiraron al vacío y la goma de color marrón resultante se volvió a disolver en una mezcla 1:1 de TBME:hexanos, se filtraron sobre una torta de sílice de 12,8 cm y eluyeron con 2 l de la misma solución. Las fases orgánicas se concentraron a sequedad. Los sólidos se volvieron a disolver en una mezcla 95:5 de heptano:TBME caliente (aproximadamente 250 ml). Después, la solución se enfrió lentamente hasta 0°C con agitación y se sembró con sólidos de los lotes anteriores. Se formó un sólido beige tras 30 minutos. La suspensión se dejó agitando a 0°C durante 2 horas. Un sólido de color beige claro se filtró (90 g, rendimiento del 83 %), mostró una pureza >99 % mediante HPLC y una proporción de 85:15 de isómeros y dobles enlaces. El licor madre restante se concentró hasta un aceite (aprox. 30 g) y se purificó en un cartucho de sílice. (400 g, 10-100 % de TBME en hexanos sobre 12CV, 100 ml/minuto, ~254 nm). Se aislaron 13 g adicionales 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 %, 16,019 minutos (84,5 %, isómero mayoritario) y 16,439 minutos (14,9 %, isómero minoritario). Procedimiento de CL/EM: Columna Xbridge C18; 90 % a 100 % de acetonitrilo/metanol 1:1 con agua; [546] Ms+ ~ -4,970 minutos, ~254 nm (pico único).

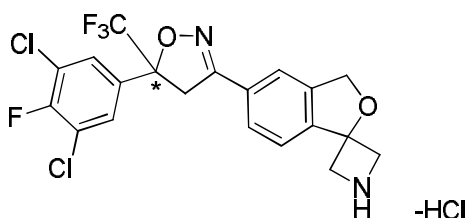
Preparación 5: 5'-(5-(3-dicloro-4-fluorofenil)-515-trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral



Una solución de (Z)-5'-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4-trifluorobut-2-enoil)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-

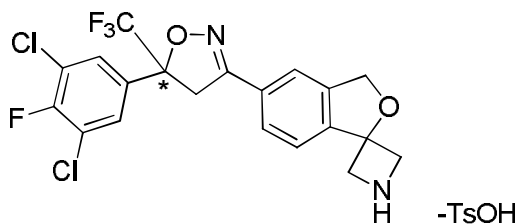
1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 4, 1,0 g, 1,83 mmol) en diclorometano (8 ml) se enfrió hasta -2 °C. El catalizador, bromuro de (2*S*)-1-(acridin-9-ilmetil)-2-((*R*)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-ilo (180 mg, 0,37 mmol) se añadió y se agitó para disolver. En un matraz separado, el hidróxido sódico acuoso 10 N (0,42 ml) se enfrió hasta 5 °C y se añadió 50 % en peso de hidroxilamina acuosa (254 mg, 3,84 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Esta solución básica se añadió de una 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 (10 ml, 2 veces). La solución se concentró hasta un volumen de 3 ml y después se añadieron 15 ml de metil-*tert*-butiléter y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El catalizador precipitado se retiró mediante filtración. La solución orgánica en este punto contenía una mezcla 90:10 de enantiómeros de isoxazolina. Las capas orgánicas se concentraron hasta un volumen de 3 ml y se dejó que el producto cristalizara lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió hasta 0 °C. El producto se aisló mediante filtración, para proporcionar 910 mg (89 %) de cristales blancos. La cristalización generalmente proporcionó un incremento enantiomérico de manera que el porcentaje de isómero activo era >95 %. CL quiral: Columna Chiralpak AD 250 x 3,0 mm, 70:30 hexano:etanol (0,2 % de dietilamina), 1,0 ml/minuto, detección a 260 nm. Tiempos de retención: 5,4 minutos y 12,4 minutos. RMN-<sup>1</sup>H 600 MHz (CDCl<sub>3</sub>) 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 6: clorhidrato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] quiral



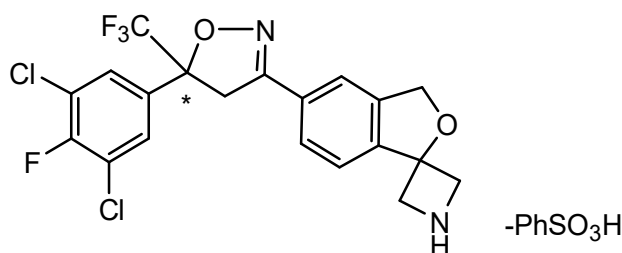
Se disolvió 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral (Preparación 5, 1,1 g, 2,0 mmol) se disolvió en metanol (50 ml). Se añadió una solución metanólica de HCl (5 ml de una solución 1,25 M) y la reacción se calentó hasta 65 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar el sólido intermedio (980 mg, 100 %). RMN <sup>1</sup>H, 300 MHz (d<sub>6</sub>-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.

Preparación 7: sulfonato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]paratolueno quiral



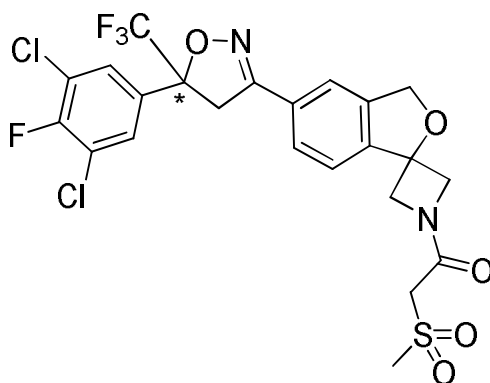
Se disolvió 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofuran]-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral (Preparación 29, 162 g, 289 mmol) en etanol (1800 ml) y agua (200 ml). Se añadió monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (113 g, 577 mmol) y la solución se calentó hasta 75 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 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-<sup>1</sup>H, 600 MHz (d<sub>6</sub>-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.

Preparación 8: sulfonato de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano]benzeno quiral



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 5, 80 g, 140 mmol) en etanol (280 ml). Se añadió ácido bencenosulfónico (28,5 g, 178 mmol) y la solución se calentó hasta 62 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 5 °C y se filtró para aislar el producto. El producto se secó para proporcionar 81 g (92 %) de un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 9,10 (s a, 1H), 8,90 (s a, 1H) 7,95 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,35 (m, 6H); m/z (CI) 461 [M+H] (amina libre). El asterisco (\*) representa un centro quiral.

**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-(metilsulfonyl)etanona.



La sal del ácido p-toluenosulfónico de 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] (Preparación 7, 157 g, 248 mmol) se agitó como 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 cual las dos capas eran transparentes. La fase acuosa se separó y las fases orgánicas se lavaron con salmuera saturada (200 ml) y se secó con sulfato sódico (5 gramos). Las fases orgánicas se filtraron para retirar los sólidos.

En un matraz aparte se disolvieron 43,2 g (297 mmol) de ácido 2-metanosulfonilacético en DMF (300 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonildiimidazol (45,1 g, 271 mmol) en porciones a la solución durante 15 minutos para controlar la formación de espuma. Tras 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 inactivar la reacción. Después de agitar durante dos minutos, la fase acuosa se sedimenta y se retira. La capa orgánica se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Durante este tiempo, el racemato precipitó en la mezcla de reacción. Después, la mezcla se filtró a través de un adyuvante para filtro (celite 545) para retirar el material racémico. La sulfonamida restante en solución era superior al 99 % de un isómero sencillo (es decir, S). La solución orgánica se lavó con agua dos veces (1 l, 2 veces) y se concentró hasta un sólido de color blanquecino (109,5 g, 76 %). El color residual se puede retirar disolviendo el material en etanol, agitando con el 10 % en peso de carbono (Darco G-60), filtrando y concentrando hasta obtener un sólido. El asterisco (\*) representa un centro quiral.

Como alternativa, la sal de besilato del 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] quiral se puede acoplar con ácido metanosulfonilacético usando anhídrido *n*-propilfosfónico mediante un procedimiento simplificado en un solo paso en lugar del procedimiento CDI en dos pasos. Gota a gota se añadió trietilamina (0,825 g, 1,3 eq.) durante 1 minuto a aproximadamente 18-22 °C a ácido metanosulfonilacético (0,615 g, 1,3 eq.) y 5'-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3'H-espiro[azetidín-3,1'-isobenzofurano] quiral (Preparación 8, 2,1 g, 3,39 mmol) en 9,3 ml de acetato de etilo (EtOAc). El embudo de adición se aclaró con 0,5 ml de EtOAc y la mezcla resultante se agitó durante un mínimo de 2 horas y se enfrió hasta <10 °C. A esta mezcla se añadió, gota a gota, 50 % de anhídrido propilfosfónico en EtOAc (4,313 g, 2,0 eq.) durante 15 minutos a <10 °C. El embudo de adición se aclaró después con 1,5 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C y se agitó durante la noche. (HPLC >97 % con <1 % del material de partida). A la reacción se añadió 1,0 g de auxiliar para filtro Celite y se filtró a través de un lecho de celite de 1 g en un embudo de cristal fritado grueso de 15 ml y se aclaró con 4 ml de EtOAc (2 veces). El análisis por HPLC quiral durante el procedimiento fue de 98,8 % de enantiómero S y 1,2 % de enantiómero R; HPLC >97 %. El filtrado se lavó con 4 ml de agua (3 veces), 4 ml de NH<sub>4</sub>Cl al 10 %, 4 ml de agua y la fase orgánica se concentró en la forma S amorfa 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-(metilsulfonyl)etanona (espuma, rendimiento del 70-80 %). RMN-<sup>1</sup>H 600MHz (d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,65 (m, 5H), 5,19 (s a, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,23 (s, 3H); m/z (CI) 581 [M+H].

**Ejemplo 2.** Preparación de la Forma cristalina A 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-(metilsulfonyl)etanona – Cristalización del

## enantiómero S amorfo del Ejemplo 1

Inicialmente, se prepararon semillas de la forma cristalina A mediante disolución entre 100 mg y 200 mg de la forma S amorfa 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-(metilsulfonil)etanona en metanol a temperatura ambiente. Un pequeño alícuota de esta solución se colocó en un vial de vidrio sin tapar de 4 ml. El vial de vidrio de 4 ml se introdujo dentro de un vial ámbar de 20 ml más grande que contenía varios ml de diisopropil éter y después el vial de 20 ml se tapó. Los vapores del disolvente se dejaron evaporar/difundir durante un período de 5 días, momento en el cual se observaron los sólidos. El examen de los sólidos en microscopio de luz polarizada reveló partículas cristalinas altamente birrefringentes. El análisis mediante microscopia en etapa de calor demostró un punto de fusión entre 130 y 170 °C. Un examen adicional confirmó la Forma A (por ejemplo, los cristales de semilla).

La forma cristalina A se puede preparar cargando 15,4 gramos del enantiómero S amorfo descrito anteriormente, se disolvió en 92 ml de etanol y 7,7 ml de acetato de etilo en un reactor de camisa de 1 l previamente calentado equipado con agitación aérea, sonda/lectura de temperatura, refrigerador programable, purga aérea de nitrógeno y un condensador aéreo enfriado con agua. Después, se añaden 54 ml de n-heptano. El sistema resultante se calienta hasta 60 °C y tiene como resultado una solución. La solución se enfría hasta 45 °C durante 15 minutos y se obtiene como resultado una solución turbia o lechosa, sin ningún signo de la formación de sólidos cristalinos. Después se añaden 308 mg de la forma cristalina 1 que se molió a mano con un mortero y una mano. Las semillas persisten en el reactor. El sistema se mantiene a 45 °C, después el contenido del reactor se enfría hasta 30 °C a 1,5 °C a la hora linealmente, después se enfría hasta 10 °C durante tres horas linealmente, después se mantienen a 10 °C durante 4,5 horas. Se obtiene como resultado una suspensión blanca agitable. La suspensión se enfría hasta 0-1 °C durante 20 minutos y se mantiene durante la noche (aproximadamente 23 horas) a 0-1 °C. El contenido del reactor se transfiere a un filtro de vidrio sinterizado y se aplica vacío hasta que se observa una torta sólida. La torta se lava sobre el filtro con aproximadamente 40 ml de 60 % de n-heptano/40 % de etanol desnaturalizado con 0,5 % de tolueno. La torta se lava adicionalmente con aproximadamente 300 ml de n-heptano. La torta se seca con aire mediante vacío durante aproximadamente 1 hora, después la torta se seca adicionalmente en un horno de vacío durante la noche a 40 °C. Los 9,26 gramos resultantes de la Forma A 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-(metilsulfonil)etanona se confirmaron mediante CDB.

Como alternativa, la Forma cristalina A se puede preparar cargando 4 gramos del enantiómero S amorfo (aislado mediante vaporización rotatoria hasta una espuma) a un reactor MultiMax de 50 ml equipado con camisa calentamiento/enfriamiento, agitación aérea, termopar y un cajetín de dispensación. Añadir 24 ml de una mezcla de disolventes que consiste en un volumen de 60 % de etanol (se desnaturaliza con 0,5 % en volumen de tolueno), 35 % de heptano y 5 % de acetato de etilo. Calentar la mezcla hasta 60 °C y se obtiene como resultado una solución transparente. Enfriar hasta 45 °C durante 20 minutos, después añadir semillas de la forma cristalina A (aproximadamente 40 mg). Las semillas persisten en el vaso reactor. Mantener durante 2 horas a 45 °C, después enfriar hasta 20 °C durante 12,5 horas (aproximadamente 2 °C/hora) linealmente, después mantener a 20 °C el tiempo que se añade heptano (16 ml) durante 1 hora usando el cajetín de dispensación. En este punto se ha formado una suspensión blanca. Después, mantener 1 hora a 20 °C y después enfriar hasta -10 °C durante 10 horas y mantener a -10 °C durante 3 horas. Filtrar la suspensión resultante en un filtro de vidrio sinterizado previamente refrigerado y después lavar con 10 ml de 80 % de heptano/20 % de etanol (desnaturalizado con 0,5 % en vol de tolueno), previamente refrigerado a aproximadamente 0 °C. Secar la torta en el horno de vacío durante 2,5 días a 30 °C, presión absoluta de aproximadamente 50-160 torr con un barrido de nitrógeno. Los 3,45 gramos resultantes de la Forma A 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-(metilsulfonil)etanona obtenida del filtro se confirmaron mediante CDB.

Como alternativa, la forma cristalina A se puede preparar cargando la forma S amorfa en un vial que contiene aproximadamente 18 ml de éter diisopropílico, 1,1 ml de metanol y semillas de la Forma A. La mezcla de reacción se agitó. La mezcla de reacción se calentó y se enfrió hasta de 40 °C a 2 °C, con enfriamiento durante 4 horas y calentamiento durante aproximadamente 1 hora, durante seis ciclos de calentamiento y enfriamiento. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 1 °C durante 1 hora. La mezcla se volvió a calentar de 1 °C a 55 °C y después se enfrió hasta aproximadamente 25 °C durante un periodo de aproximadamente 3,3 horas (aproximadamente 200 minutos) y después se enfrió de nuevo hasta aproximadamente 1 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, después se enfrió hasta aproximadamente 1 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 1 °C durante varias horas. Los sólidos se transfirieron a un embudo fritado de vidrio sinterizado y se lavó con ciclohexano. Los sólidos se secaron al vacío.

**Ejemplo 3** (referencia): Preparación de la Forma Cristalina de (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 – Cristalización del enantiómero R amorfo

La forma cristalina se puede preparar añadiendo 50 mg de enantiómero R amorfo anterior a un vial de vidrio de 20 ml con éter dietílico. La muestra se calentó y sometió a ultrasonidos en un baño de ultrasonidos durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos amorfos parecían disolverse con calentamiento/ultrasonidos y, después, se



observó que los sólidos volvían a la solución. La inspección de los sólidos mediante microscopia de luz polarizada indicó partículas muy pequeñas que pueden indicar birrefringencia (un indicador de la cristalinidad). La suspensión se retiró del vial de vidrio de 20 ml y se introdujo en un tubo de presión sellado de 15 ml con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE (Teflon™). Este tubo se calentó y se enfrió desde 60 °C a -10 °C repetidamente durante aproximadamente 20 horas, un total de 5 ciclos de calentamiento/enfriamiento, calentamiento durante aproximadamente 1 hora, enfriamiento durante aproximadamente 3 horas con agitación magnética. El examen de la suspensión resultante mediante microscopia de luz polarizada reveló cristales mucho más grandes que antes de los ciclos de calentamiento/enfriamiento. Se aisló un pequeño alícuota de los sólidos resultantes de la suspensión mediante filtración, se secó a 30 °C al vacío en aproximadamente 160 torr (21,28 kPa) de presión absoluta durante la noche y se analizó mediante DRXP, proporcionando un patrón de difracción similar a la forma A. Los sólidos también se analizaron mediante CDB y presentaron un amplio punto de fusión alrededor de 146 °C (pico de endotermia).

#### Procedimientos de ensayo por HPLC

HPLC Quiral de los enantiómeros de sulfonamida aproximadamente (90/10 (S/R)): Columna Chiralpak IA (250 x 3,0 mm), isocrático, 50/50 de metil-*tert*-butil éter/etanol con dietilamina al 0,2 %), caudal 1,0 ml/minuto, detección a 260 nm. Tiempos de retención: 8,5 minutos (enantiómero S) y 16,5 minutos (enantiómero R). El sólido aislado es de aproximadamente el 99 % de S y aproximadamente el 1 % o menos del isómero inactivo (R). Se puede obtener mayor enriquecimiento enantiomérico mediante agitación en MTBE (por ejemplo) y filtrando todos los sólidos que se forman. El producto fue idéntico al primer enantiómero en eluir del racemato en condiciones de CFS quiral preparativa previamente descrita. RMN-<sup>1</sup>H 600 MHz (*d*<sub>6</sub>-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].

#### Procedimientos de ensayo por HPLC quiral adicional:

Columna Chiracel AD-3R, 150 x 4,6 mm, 3 micrómetros. Caudal de 1,5 ml por minuto usando una mezcla isocrática del disolvente de metanol:acetonitrilo 75:25. Temperatura de la columna 40 °C. Detección a 260 nm. Tiempos de elución: Isómero S (4,0 minutos), isómero R (7,8 minutos), Tiempo de ciclo 15 minutos.

#### Procedimiento de ensayo por HPLC para el isómero S:

Columna ACE Excel 2 C18-AR, 150 x 4,6 mm Temperatura de la columna 50 °C. Detección a 260 nm. El caudal es de 1,5 ml/min por minuto. Fase móvil A: 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua. Fase móvil B: TFA al 0,1 % en acetonitrilo. Ciclo a un gradiente: Tiempo inicial 45 % de B, 4,5 minutos 55 % de B, 20 minutos 100 % de B. El tiempo de elución del isómero S es de 9,8 minutos.

## REIVINDICACIONES

1. Una Forma cristalina A de (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 que presenta al menos una de las siguientes propiedades:

- 5 a) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83 y 20,07;  
 b) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83 y 20,07 y que además comprende al menos un pico de difracción adicional expresado en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) seleccionado entre el grupo que consiste en picos a aproximadamente 4,70,  
 10 9,39, 14,10, 15,70, 19,12, 20,97, 21,42, 22,03, 22,54, 23,62 y 28,42;  
 c) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional expresado en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 21,42 y 28,42;  
 15 d) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42;  
 e) un termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una única endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.1;  
 y  
 20 f) un termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una única endotermia predominante dentro del intervalo de 144,01 a 146,92 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.2.

2. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que presenta

(i) al menos uno de los siguientes patrones de difracción de rayos X seleccionado entre:

- 25 a) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83 y 20,07 y que comprende además al menos un pico de difracción adicional expresado en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 21,42 y 28,42;  
 b) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42; y

30 (ii) un termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una sola endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.1 o el termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una única endotermia predominante dentro del intervalo de 144,01 a 146,92 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.2.

35 3. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que presenta un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42.

4. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que presenta

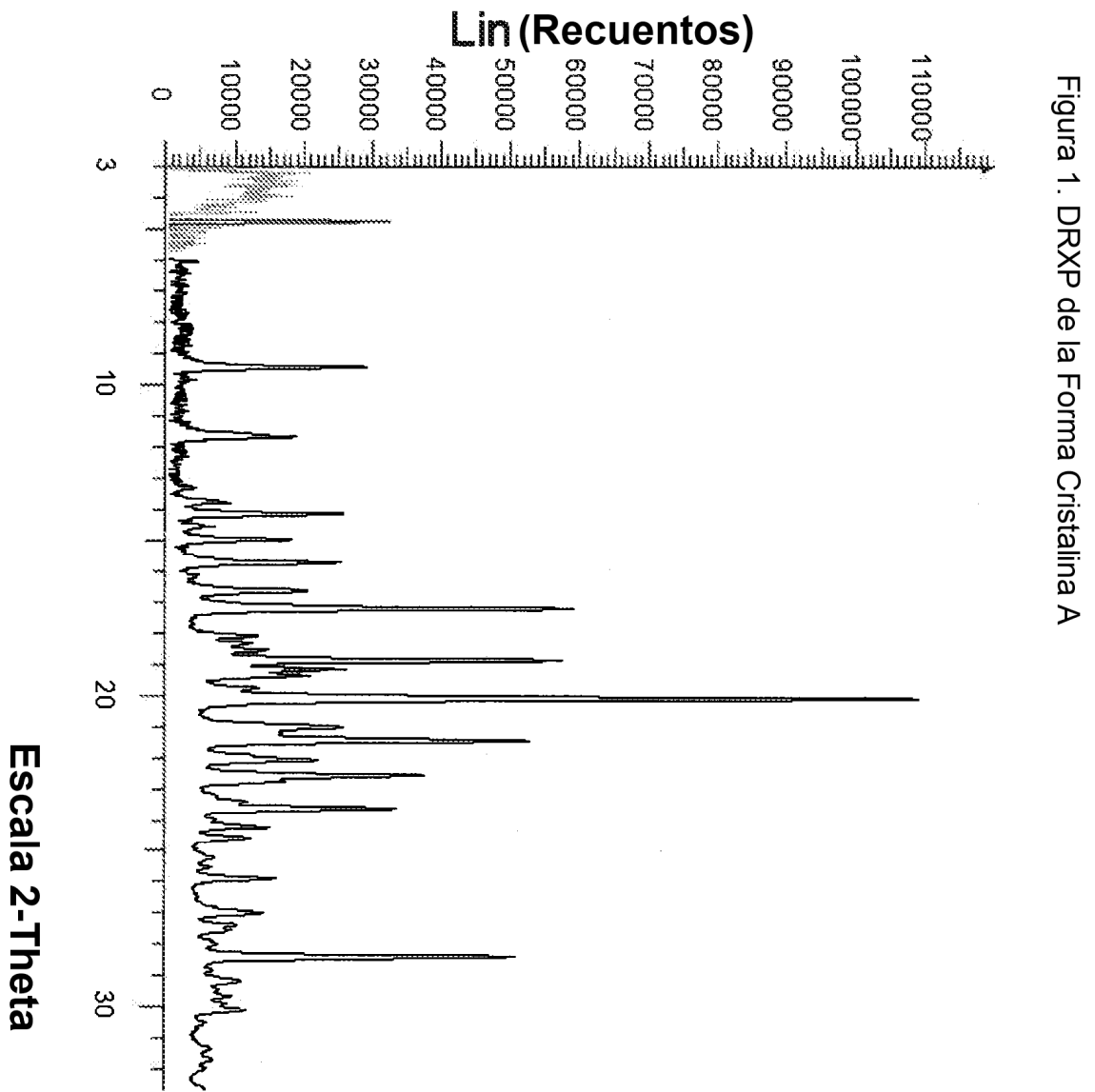
- a) un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83, 20,07, 21,42, 22,54 y 28,42; y  
 40 b) un termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una sola endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.1 o el termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una única endotermia predominante dentro del intervalo de 144,01 a 146,92 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, como se muestra en la Figura 3.2.

45 5. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que además presenta un espectro de infrarrojo por transformada de Fourier en el intervalo de 1800 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , como se muestra en la Figura 2.

6. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que presenta un patrón de difracción de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) a aproximadamente 17,18, 18,83, 20,07, 21,42 y 28,42.

50 7. La forma cristalina de la Reivindicación 1 que presenta un termograma de calorímetro diferencial de barrido que tiene una única endotermia predominante a aproximadamente 145,53 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, sustancialmente como se muestra en la Figura 3.1 o una única endotermia predominante dentro del intervalo de 144,01 a 146,92 °C a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto, sustancialmente como se muestra en la Figura 3.2.

8. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A cristalina como se define en la Reivindicación 1 y un excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable o aceptable en veterinaria o mezcla de los mismos; y opcionalmente comprende además abamectina, selamectina, moxidectina, ivermectina, emamectina, doramectina, eprinomectina, pirantel, amitraz, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida, parbendazol, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, oxantel, novalurón, morantel, milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, hidropreno, kinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piriproxifeno, espinosad, derivado o derivados de aminoacetonitrilo, o cualquier mezcla de los mismos.
9. Una Forma cristalina A o composición de Forma cristalina A de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende administrar al animal que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Forma cristalina A:
- y, opcionalmente, que comprende además administrar al menos un agente veterinario adicional seleccionado entre abamectina, selamectina, moxidectina, ivermectina, emamectina, doramectina, eprinomectina, pirantel, amitraz, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxibendazol, parahercuamida, parbendazol, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, oxantel, novalurón, morantel, milbemicina, milbemicina oxima, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, hidropreno, kinopreno, metopreno, metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, piriproxifeno, espinosad, derivado o derivados de aminoacetonitrilo, o cualquier mezcla de los mismos.
10. Un procedimiento para preparar la Forma cristalina A como se define en la Reivindicación 1 que comprende:
- cargar sólidos de (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 amorfa a un disolvente;
  - calentar la mezcla a aproximadamente 60 °C;
  - enfriar la mezcla a aproximadamente 45 °C;
  - añadir semillas de la Forma A y mantener a aproximadamente 45 °C;
  - enfriar lentamente la mezcla; y
  - filtrar, lavar y secar los sólidos.
11. El procedimiento de la Reivindicación 10 en el que el disolvente contiene aproximadamente un 60 % de etanol, aproximadamente un 5 % de acetato de etilo y aproximadamente un 35 % de n-heptano, o una mezcla de los mismos.
12. El procedimiento de la Reivindicación 11 en el que la mezcla se enfría de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 45 °C durante un período de aproximadamente 15 a 20 minutos, se añaden semillas de la Forma A, la mezcla se mantiene a 45 °C durante aproximadamente 2 horas después se enfría linealmente a 10 °C y se mantiene a 10 °C durante aproximadamente 4,5 horas, se enfría adicionalmente a 0-1 °C y se mantiene a 0-1 °C durante aproximadamente 23 horas para obtener una suspensión, comprendiendo el proceso opcionalmente la etapa adicional en la que la suspensión se filtra a vacío y los sólidos se lavan con una solución que comprende n-heptano y etanol, y los sólidos se secan adicionalmente a vacío para obtener la Forma A resultante.
13. Forma Cristalina A de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección o infestación parasitaria en un animal que lo necesite.



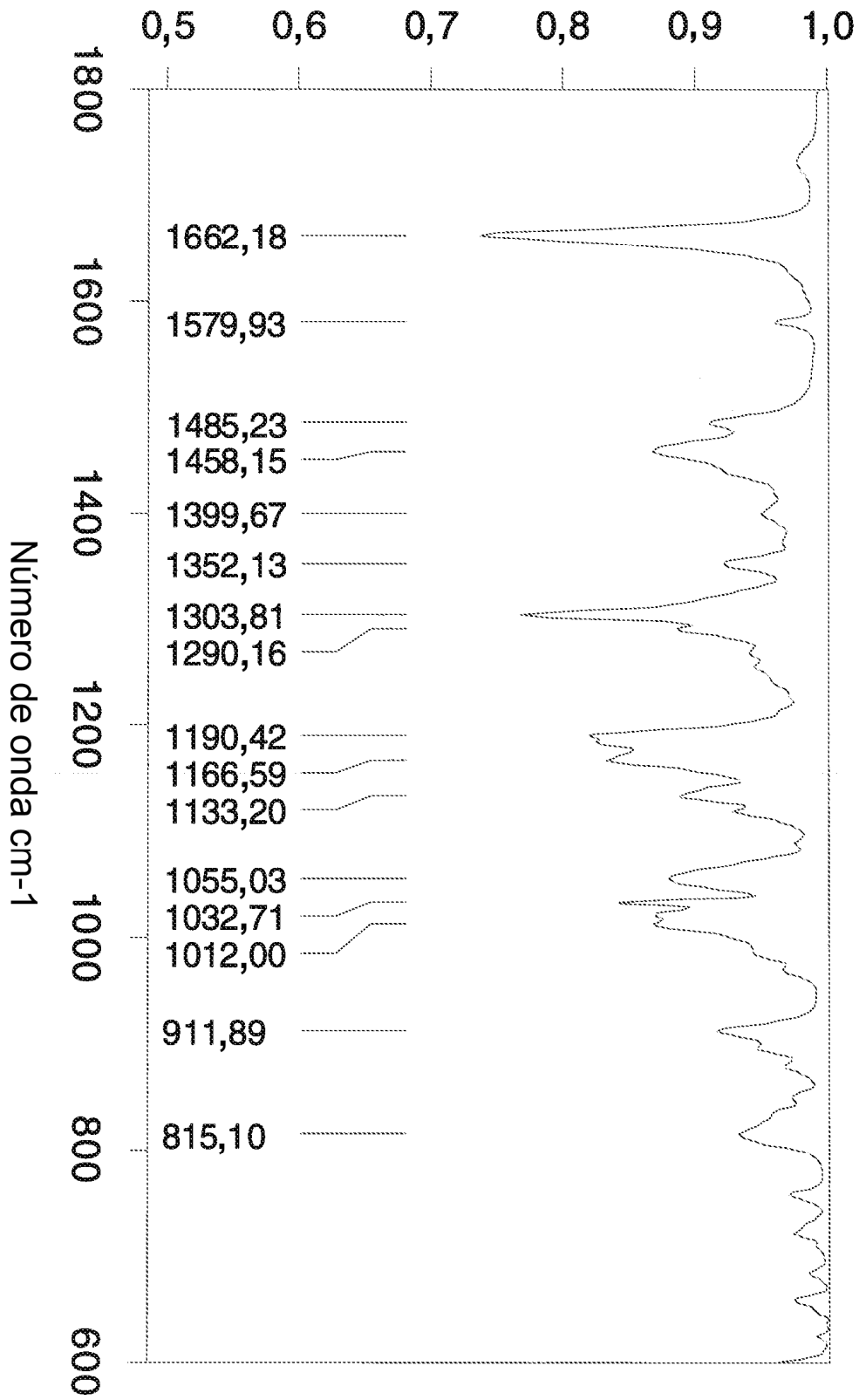


Figura 2. IR-TF de la Forma Cristalina A

Figura 3.1. CDB de la Forma Cristalina A

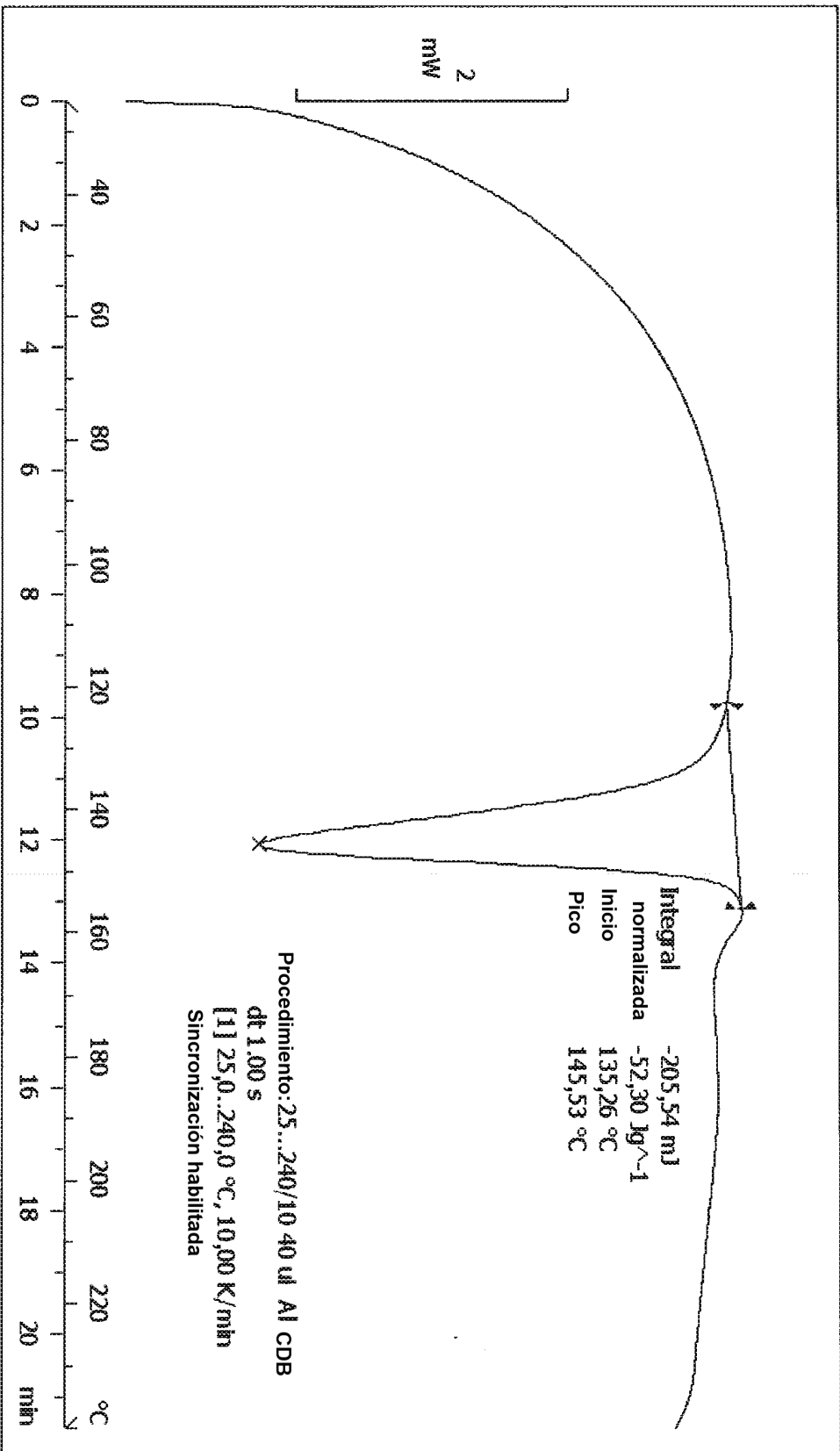
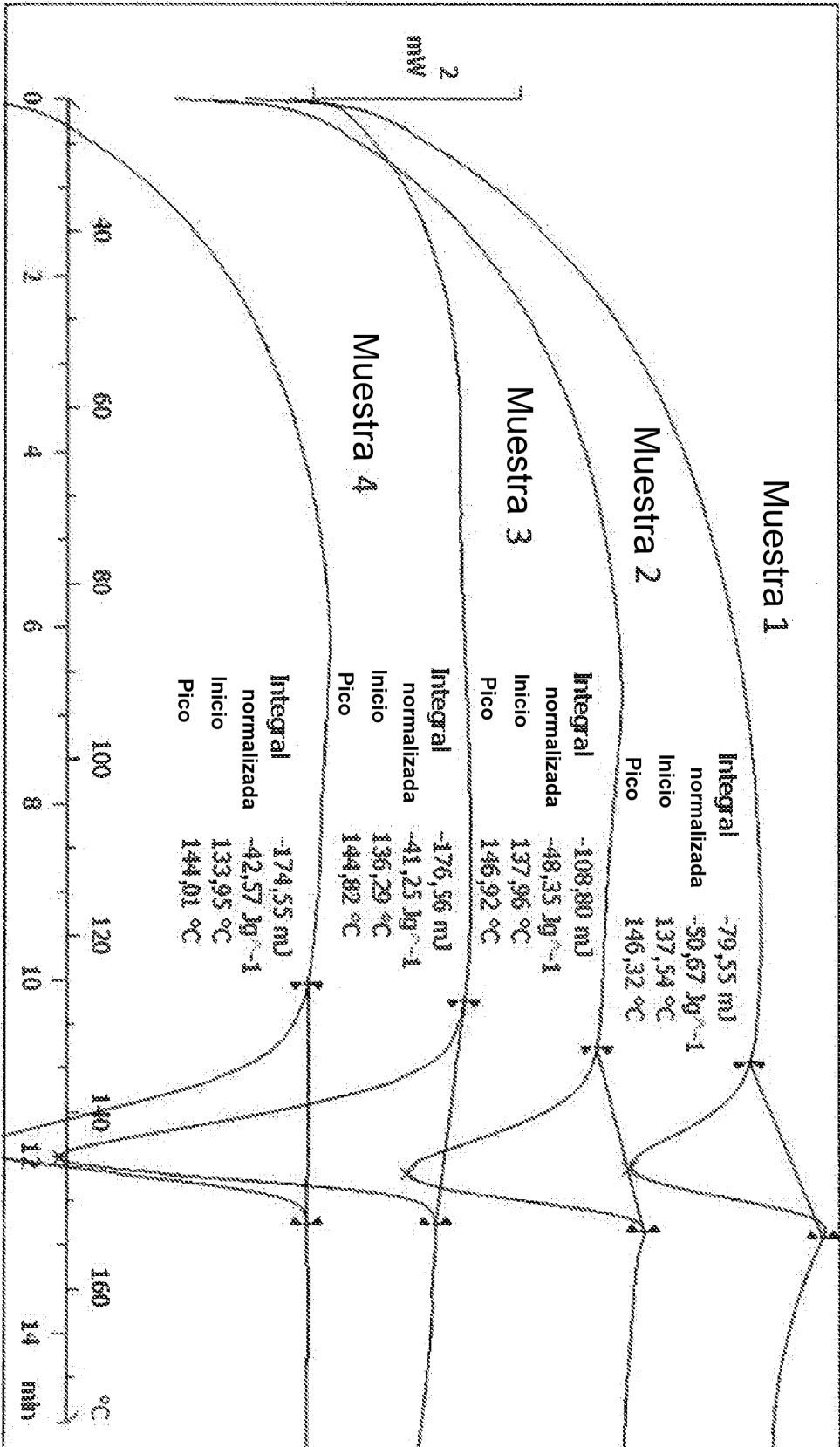


Figura 3.2. CDB de múltiples lotes de la Forma Cristalina A



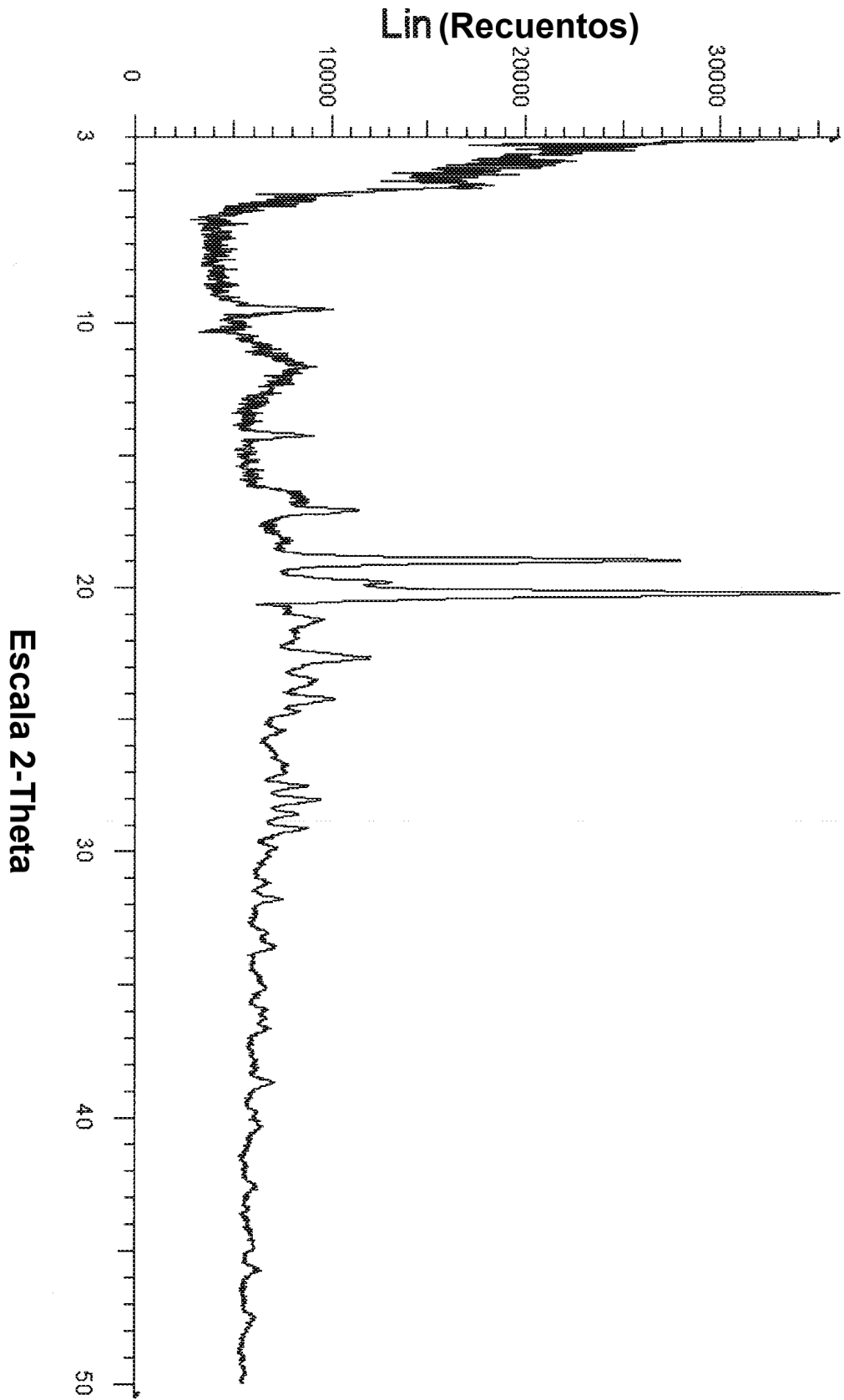


Figura 4. DRXP del racemato cristalino



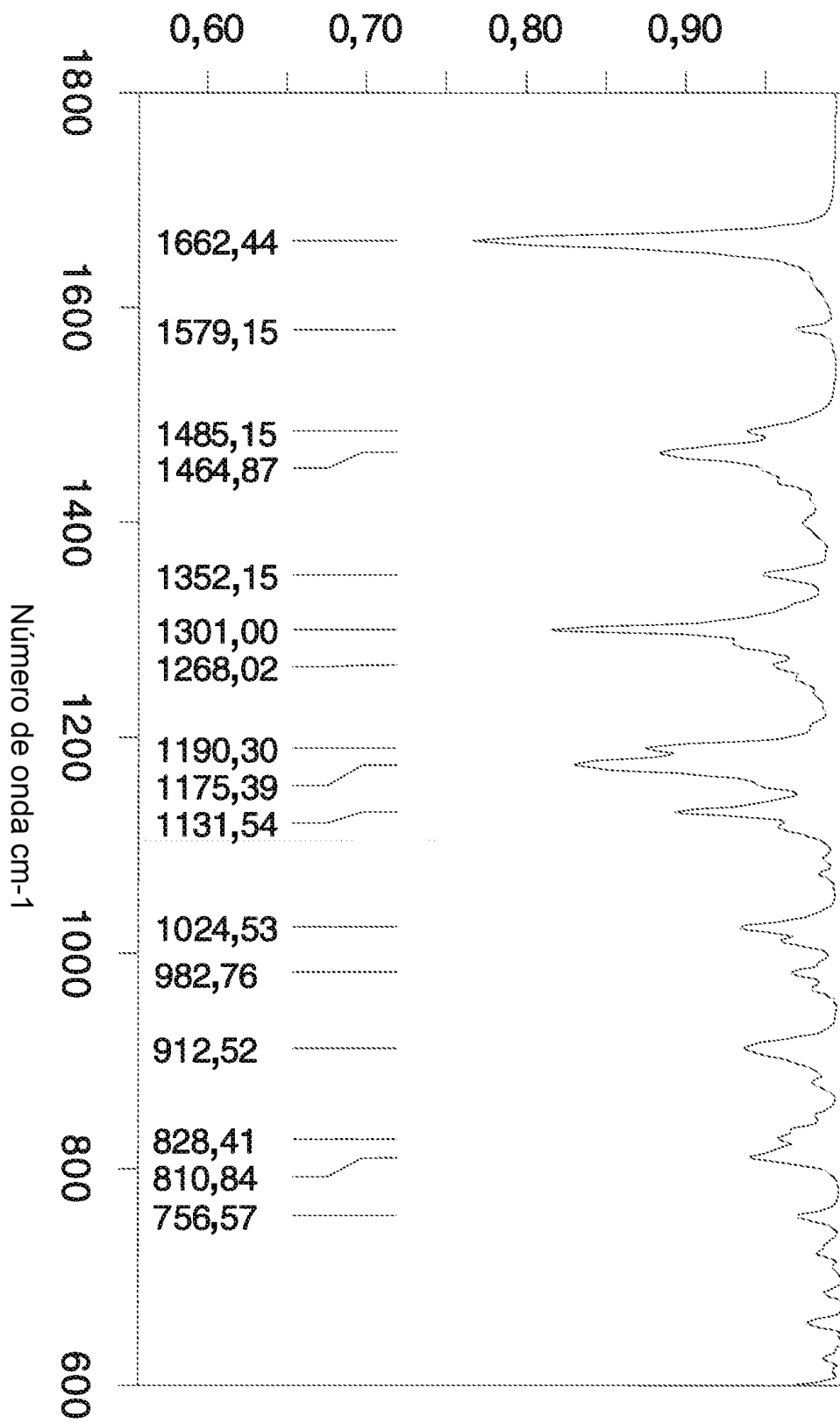


Figura 5. IRTF del racemato cristalino

Figura 6. CBD del racemato cristalino

