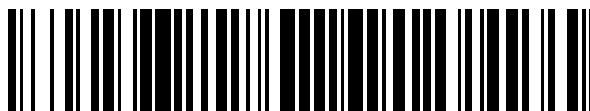


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 481**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2011** **PCT/IB2011/053929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012** **WO12038851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2011** **E 11764863 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 2619189**

54 Título: **Oximas de isoxazolina como agentes antiparasitarios**

30 Prioridad:

24.09.2010 US 386003 P

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

16.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CURTIS, MICHAEL, PAUL y
ELLSWORTH, EDMUND, LEE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 793 481 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

Oximas de isoxazolina como agentes antiparasitarios

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de oxima de isoxazolina con actividad parasitaria. Los compuestos de interés son derivados de isoxazolina oxima diona. La invención también se refiere a composiciones y a su uso.

Antecedentes

10 Existe la necesidad de agentes antiparasitarios mejorados para uso con mamíferos, y en particular existe la necesidad de insecticidas y acaricidas mejorados. Además, existe la necesidad de productos tópicos y orales mejorados con administración conveniente y que contengan uno o más de tales agentes antiparasitarios que puedan ser usados para tratar eficazmente ectoparásitos, tal como insectos (por ejemplo, pulgas, piojos y moscas) y ácaros (por ejemplo, ácaros y garrapatas). Tales productos serían particularmente útiles para el tratamiento de animales de compañía, tal como gatos, perros, llamas y caballos, y de ganado, tal como bovinos, bisontes, cerdos, ovejas y cabras.

15 Los compuestos actualmente disponibles para el tratamiento insecticida y acaricida de animales de compañía y ganado no siempre demuestran una buena actividad, buena velocidad de acción, o larga duración de acción. La mayoría de los tratamientos contienen productos químicos peligrosos que pueden tener consecuencias graves, incluida la letalidad por ingestión accidental. Por lo general, se aconseja a las personas que aplican estos agentes que limiten su exposición. Han sido usados collares y etiquetas para mascotas para superar ciertos problemas, pero estos son susceptibles de ser masticados, ingeridos y con los consiguientes efectos toxicológicos para el mamífero. De este modo, los tratamientos actuales logran diversos grados de éxito que dependen en parte de toxicidad, procedimiento de administración y eficacia. Actualmente, algunos agentes se están volviendo ineficaces debido a la resistencia de los parásitos.

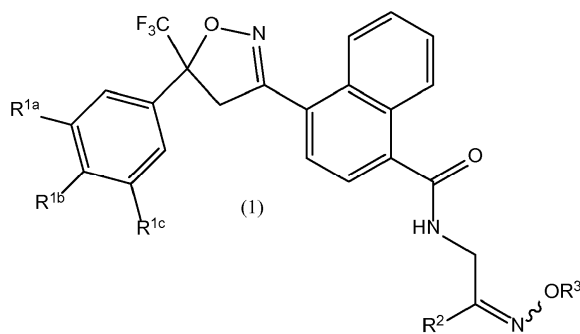
25 Las naftaleno isoxazolininas han sido desveladas en la técnica como poseedoras de actividad insecticida y acaricida, por ejemplo, en el documento WO2007/079162, WO2008/154528 y WO2009/002809. Estas publicaciones desvelan naftilo carboxamidas y otros derivados de amida. Los derivados de feniloxima de isoxazolina han sido desvelados en las publicaciones WO2005/085216 y WO2010/003923. Una patente equivalente de los Estados Unidos, documento US 7.662.972, desvela ejemplos de estas feniloximas. Ha sido demostrado que estas feniloximas tienen una tasa de insecticida de 80% o mayor a concentraciones de 100 ppm y 500 ppm. El documento WO2009/025983 proporciona procedimientos de preparación de compuestos de 1-naftalenilo sustituidos por isoxazolina, específicamente con sustituyentes de bromo, carboxilato y carboxamida. A pesar de la disponibilidad de agentes antiparasitarios e insecticidas eficaces y de amplio espectro, aún existe la necesidad de un producto más seguro, conveniente y de escaso daño ambiental que permita superar la amenaza siempre presente del desarrollo de resistencia.

30 Estas citas no ejemplifican ni desvelan ningún derivado de oximas de naftil isoxazolina, ni el estado de la técnica indica que tales compuestos sean útiles contra un espectro de especies parásitas relevantes para los animales de compañía, el ganado o las aves, o contra la gama de etapas del ciclo vital morfológico de los parásitos.

35 La presente invención supera o mejora una o más de las diversas desventajas de las propiedades de los compuestos existentes. En particular, la presente invención proporciona nuevas oximas de naftilo sustituidas por isoxazolina que demuestran tales propiedades.

Sumario

40 La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (1), isómeros geométricos, estereoisómeros de los mismos, que actúan como parasiticidas, en particular, ectoparasiticidas; por lo tanto, pueden ser usados para tratar, repeler y controlar ácaros e infecciones e infestaciones de insectos en animales. Además, la invención contempla el control de enfermedades transmitidas por garrapatas, por ejemplo, enfermedad de Lyme, anaplasmosis canina y bovina, ehrlichiosis canina, rickettsiosis canina, babesiosis canina y bovina, aborto bovino epizootico y teileriosis. De este modo, de acuerdo con la invención, es proporcionado un compuesto de la Fórmula (1)



en el que

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son seleccionados cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo y haloalquilo C_1-C_6 ;

5 R^2 es H o metilo;

R^3 es H, metilo, etilo, isopropilo, $-CH_2$ ciclopropilo, $-CF_3$ o $-CH_2CH_2F$; y
 es un enlace que representa los isómeros geométricos E y Z, estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

10 En otro aspecto de la invención, R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son seleccionados cada uno de forma independiente de hidrógeno, flúor, cloro y CF_3 .

En otro aspecto de la invención, R^2 es H. En otro aspecto de la invención, R^2 es metilo.

En otro aspecto de la invención, R^3 es H, metilo, etilo, isopropilo o $-CH_2$ ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención, R^3 es $-CF_3$ o $-CH_2CH_2F$.

15 En otro aspecto de la invención los compuestos de la Fórmula (1) son seleccionados de:

(E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(isopropoxiimino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida;

20 (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(hidroxiimino)etil)-1-naftamida;

(Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)propil)-1-naftamida;

25 (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-((2-fluoroetoxi)imino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida; y

30 (E/Z)-4-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida; estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

En otro aspecto de la invención, es una composición veterinaria que comprende a) un compuesto de la Fórmula (1), isómeros geométricos, estereoisómeros del mismo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo, y b) un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario.

35 En otro aspecto de la invención, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (1), isómero geométrico, estereoisómero del mismo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo, y en otro aspecto más de la invención la composición de la misma incluye además un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario.

La composición puede comprender al menos un agente veterinario adicional. Los agentes veterinarios adicionales preferentes incluyen endoparasiticidas, endectocidas, ectoparasiticidas, insecticidas y antihelmínticos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la Fórmula (1) o una composición que contiene un compuesto de la Fórmula (1) para uso como un medicamento.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la Fórmula (1) o una composición que contiene un compuesto de la Fórmula (1) para uso en el tratamiento de una infestación parasitaria en un animal. El tratamiento incluye la etapa de administración a dicho animal, necesitado de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención, isómero geométrico, estereoisómero del mismo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo. Los compuestos de la Fórmula (1), isómeros geométricos, estereoisómeros de los mismos, sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario de los mismos, o composiciones de los mismos, pueden ser administrados por vía oral, tópica y subcutánea. En aún otro aspecto de la invención, las composiciones pueden ser administradas por vía oral o tópica. En aún otro aspecto de la invención, la composición puede ser administrada tópicamente. En aún otro aspecto de la invención, la composición puede ser administrada oralmente.
- 10
- 15 En aún otro aspecto de la invención, la composición puede ser administrada por vía subcutánea.

- Aún otro aspecto de la divulgación es un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que incluye la etapa de administración a dicho animal, necesitado de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, isómero geométrico, estereoisómero del mismo o sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo, en combinación con al menos un agente veterinario adicional. Los compuestos de la fórmula (1), isómeros geométricos, estereoisómeros de los mismos, sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario de los mismos, solos, o con un agente veterinario adicional, o composiciones de los mismos, pueden ser administrados por vía oral, tópica y subcutánea.
- 20

- Preferentemente, el animal es un mamífero no humano y humano. Más preferentemente, el animal no humano es un animal de compañía o ganado. Preferentemente, el animal de compañía es un perro, un gato o un caballo. Más preferentemente, el animal de compañía es un perro. Preferentemente, el ganado es bovino, porcino u ovino. Preferentemente, el ganado es bovino. Preferentemente, el ganado es bovino. En otro aspecto de la invención, el animal es un ave. Preferentemente, el ave es un ave de corral (es decir, pollo, pavo, ganso o pato). En otro aspecto de la invención, el animal es un pez. Los compuestos de la Fórmula (1), y sus composiciones, pueden ser administrados al animal por inyección oral, tópica e intramuscular, intraperitoneal y subcutánea. Preferentemente, los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, pueden ser administrados al animal oralmente o tópicamente.
- 25
- 30

- Los compuestos de la presente invención, solos, o en combinación con un agente veterinario adicional, pueden ser administrados como a) una composición veterinaria individual que comprende un compuesto de la presente invención, un estereoisómero del mismo, sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo y, opcionalmente, al menos un agente veterinario adicional descrito en la presente memoria y un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario; o (b) dos composiciones farmacéuticas o veterinarias separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención, estereoisómero del mismo, sal farmacéutica o aceptable para uso veterinario del mismo, y un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente veterinario adicional, descrito en la presente memoria y un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario. Las composiciones veterinarias pueden ser administradas de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden.
- 35
- 40

Definiciones

- A los efectos de la presente invención, como es descrito y reivindicado en la presente memoria, los siguientes términos y frases son definidos de la siguiente manera:
- 45 "Agentes veterinarios adicionales" como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a otros compuestos o productos veterinarios o farmacéuticos que proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos agentes que son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria en un animal, como es descrito en la presente memoria.

- "Alquilo", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a los radicales de hidrocarburos alcanos saturados monovalentes de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser recto o ramificado y puede estar no sustituido o sustituido. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, recto o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo (C_1-C_6) incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, t-butilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-metilpentilo, hexilo y similares. El resto alquilo puede estar unido al resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los grupos alquilo son opcionalmente sustituidos como es descrito en la presente memoria.
- 50
- 55

"Animal", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un animal individual que es un mamífero, un ave o un pez. Específicamente, mamífero se refiere a un animal vertebrado que es 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 un animal de compañía incluyen: 5 perro, gato, llama y caballo. Los animales de compañía preferentes son el perro, el gato y caballo. El más preferente es el perro. Los ejemplos no exclusivos de ganado incluyen: cerdo, camello, conejo, cabra, oveja, ciervo, alce, (ganado) bovino y bisonte. El ganado preferente es el bovino y porcino. Específicamente, ave se refiere a un animal vertebrado de la clase taxonómica Aves. Las aves son plumosas, aladas, bípedas, endotérmicas y ponedoras de huevos. Los 10 ejemplos no exclusivos de aves incluyen, aves domésticas (por ejemplo, pollo, pavo, pato y gansos), todos los cuales también son denominados en la presente memoria aves de corral. Específicamente, pez se refiere a la clase taxonómica Condrictios (peces cartilaginosos, por ejemplo, tiburones y rayas) y Osteictios (peces óseos) que viven en el agua, tienen branquias o piel cubierta de mucosidad para la respiración, aletas y pueden tener escamas. Los ejemplos no exclusivos de peces incluyen tiburón, salmón, trucha, pescado blanco, bagre, tilapia, lubina, atún, fletán, rodaballo, platija, lenguado, lubina rayada, anguila, rabilargo, mero y similares.

"Compuestos de la presente invención", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a los compuestos de la Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos, y sales veterinarias o farmacéuticas aceptables de los mismos.

"Notación E/Z" o "isómeros geométricos E y Z", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere al procedimiento preferente de la UIQPA para describir la estereoquímica de los dobles enlaces en la química orgánica. Es una extensión de la notación cis/trans que puede ser usada para describir los dobles 20 enlaces que tienen tres o cuatro sustituyentes. Siguiendo un conjunto de reglas definidas (reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog), a cada sustituyente de un doble enlace le es asignada una prioridad. Si los dos grupos de mayor prioridad están en lados opuestos del doble enlace, al enlace le es asignada la configuración *E* (de *entgegen*, la palabra alemana para "opuesto"). Si los dos grupos de mayor prioridad se encuentran en el mismo lado del doble enlace, al 25 enlace le es asignada la configuración *Z* (de *zusammen*, la palabra alemana para "juntos").

"Halógeno" o "halo", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Además, cuando es usado en palabras compuestas como tal "haloalquilo", dicho alquilo puede ser sustituido parcial o totalmente por átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y dicho resto de alquilo 30 tiene el mismo significado anterior y puede estar unido al resto químico por cualquiera de los átomos de carbono de la cadena alifática. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C- , $ClCH_2-$, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- , y similares.

"Opcionalmente sustituido", es usada en la presente memoria indistintamente con la frase sustituido o no sustituido. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición 35 sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra. Un grupo opcionalmente sustituido también puede no tener sustituyentes. Por lo tanto, la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" significa que el número de sustituciones puede variar de cero a un número de posiciones disponibles para la sustitución.

"Parásitos", como se usa en la presente memoria, 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 40 ejemplo, trematodos, cestodos y nematodos) y protozoos. Los ectoparásitos son organismos del filo Artrópodo (por ejemplo, arácnidos, insectos y crustáceos (por ejemplo, copépodos-piojos marinos) que se alimentan a través o sobre la piel de su huésped. Los arácnidos preferentes son del orden de la Acarina, por ejemplo, garrapatas y ácaros. Los insectos preferentes son jejenes, pulgas, mosquitos, moscas mordedoras (mosca de los establos, mosca de los cuernos, mosca del soplo, mosca de los caballos y similares) y piojos. Los compuestos preferentes de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de parásitos, es decir, el tratamiento de una infección o infestación 45 parasitaria.

"Cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a una cantidad de los compuestos de la presente invención que i) tratan la infección o infestación parasitaria particular, ii) atenúan, alivian o eliminan uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular, o iii) 50 previenen o retrasan la aparición de uno o más síntomas de la infección o infestación parasitaria particular descrita en la presente memoria.

"Tratamiento", "tratar" y similares, como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refieren a revertir, aliviar o inhibir la infección, infestación o afección parasitaria. Como se usa en la presente memoria, 55 estos términos también abarcan, en función de la afección del mamífero, la prevención de la aparición de un trastorno o afección o síntomas asociados con un trastorno o afección, incluida la reducción de la gravedad de un trastorno o afección o de síntomas asociados con estos antes de la condición con dicha infección o infestación. De este modo, el tratamiento puede referir a la administración de los compuestos de la presente invención a un mamífero que en el momento de su administración no esté afectado por la infección o infestación. El tratamiento también abarca la prevención de la recurrencia de una infección o infestación o de síntomas asociados con esta, así como referencias al "control" (por ejemplo, matar, repeler, expulsar, incapacitar, disuadir, eliminar, aliviar, minimizar y erradicar).

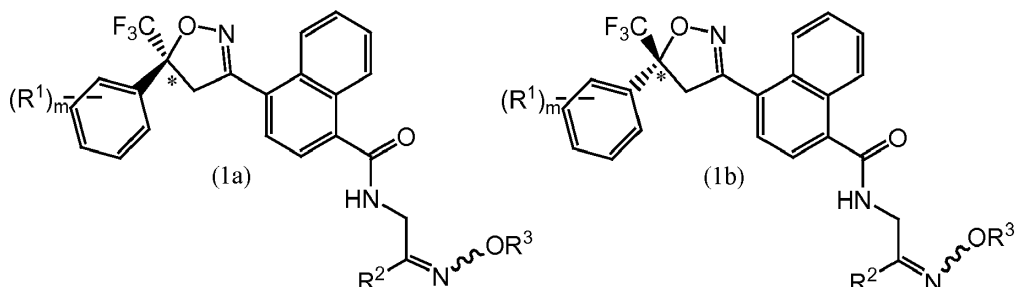
"Aceptable para uso veterinario", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, composición y/o mamífero siendo tratado con esta. El término aceptable para uso "farmacéutico" tiene el mismo significado que el mencionado para aceptable para uso "veterinario".

5 Descripción detallada

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

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por vías sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o son preparados fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1; 19, Wiley, New York (1967, 1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

Los componentes de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos beneficiosos cuando está enriquecido en relación con el otro o los otros estereoisómeros o cuando está separado del otro o los otros estereoisómeros. Además, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, dos posibles enantiómeros de Fórmula (1) son representados como Fórmula 1a y Fórmula 1b que involucra el centro de quiral de isoxazolina identificado con un asterisco (*). Las representaciones moleculares representadas en la presente memoria siguen las convenciones estándar para la representación de la estereoquímica. Los compuestos de la Fórmula (1) también contienen el doble enlace de la oxima que da lugar a los isómeros *E/Z*.

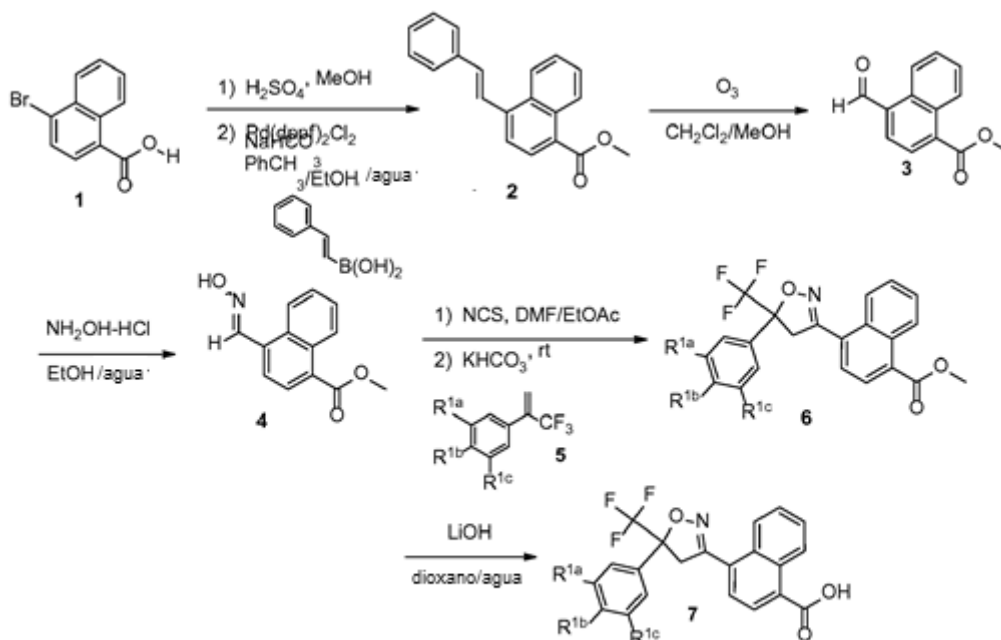


Por propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación demuestran las posibles vías de síntesis de intermediarios y compuestos clave de la presente invención. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden ser usados otros materiales de partida, reactivos y vías sintéticas adecuados para sintetizar los intermediarios y compuestos de la presente invención y una variedad de sus derivados. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación pueden ser modificados en forma adicional a la luz de la presente divulgación usando química convencional. Los esquemas 1-3 esbozan los procedimientos generales útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, debe ser entendido que no se pretende que la invención, como está completamente descrita en la presente memoria y como está expuesta en las reivindicaciones, esté limitada por los detalles de los siguientes esquemas o modos de preparación.

En los Esquemas, Procedimientos y Ejemplos a continuación, los siguientes catalizadores/reactivos incluyen: N,N-dimetil formamida (DMF); ácido trifluoroacético (TFA); N,N-dimetilsulfóxido (DMSO); N-cloro-succinimida (NCS); etanol (EtOH); N-metilpirrolidona (NMP), metanol (MeOH), tetrahidrofurano (THF); N-bromosuccinimida (NBS); hidróxido de sodio (NaOH); hidróxido de litio (LiOH); bicarbonato de potasio (KHCO₃); tolueno (PhCH₃); bicarbonato de sodio (NaHCO₃); carbonato de sodio (Na₂CO₃); sulfato de sodio (Na₂SO₄); ácido sulfúrico (H₂SO₄); 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina-hexafluorobenceno (dtbpy); 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN); diclorometano (CH₂Cl₂); hidróxido de amonio (NH₂OH); ácido clorhídrico (HCl); acetato de potasio (KOAc); cloroformo deuterado (CDCl₃); trietilamina (Et₃N); acetato de etilo (EtOAc); cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (PdCl₂(PPh₃)₂) de Strem; 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno-paladio(II)-dicloruro (Pd(dppf)₂Cl₂); hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano (HATU); hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); ozono (O₃); temperatura ambiente (rt), bis(pinacolato)diboron (B₂pin₂); Dess Martin (periodinano, DMP, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona); y dímero de metoxi(ciclooctadieno)iridio(1) ([IRCOD]₂) de Alfa Aesar (Ward Hill, MA).

Las ariloximas deseadas pueden ser preparadas como es mostrado en los Esquemas 1-3.

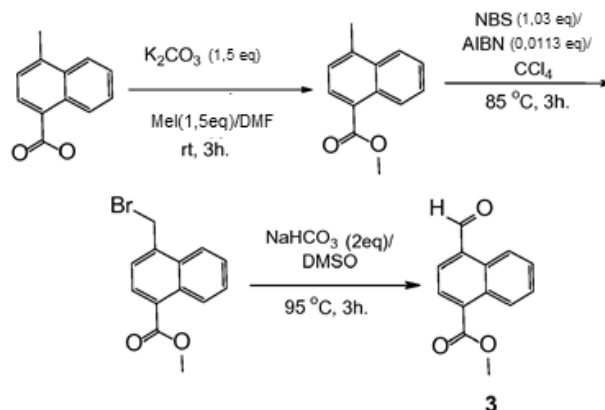
Esquema 1: preparación de ácido naftoico



5 R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son lo definido en la presente memoria.

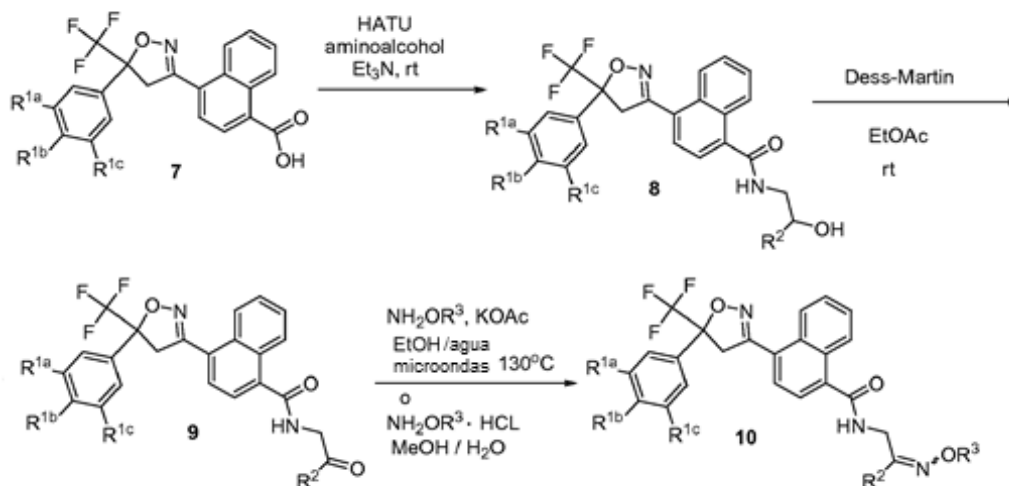
En el esquema 1, el intermediario (2), (E)-metilo 4-estirilo-1-naftoato puede ser preparado haciendo reaccionar ácido 4-bromo-naftoico comercialmente disponible (Combi Blocks, San Diego, CA) con metanol en presencia de ácido sulfúrico catalítico, seguido de acoplamiento con ácido trans-2-fenilvinil-borónico en EtOH/tolueno con una fuente de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$) y una base inorgánica tal como NaHCO_3 . La ozonólisis puede ser realizada en el intermediario 2 en un sistema de disolventes tal como diclorometano/MeOH para proporcionar el aldehído 3, 4-formil-1-naftoato de metilo. La oxima, (E/Z)-metilo 4-((hidroxilamino)metil)-1-naftoato (4) puede ser sintetizada haciendo reaccionar ácido clorhídrico de hidroxilamina con el aldehído precursor (3) en un disolvente protético tal como etanol (EtOH). La oxima es convertida en isoxazolina en un procedimiento de dos etapas y un bote de reacción. La conversión de la oxima en cloro-oxima con N-clorosuccinamida en DMF y la posterior ciclización con la aril olefina 5 (como es mostrado a continuación en el Esquema 3A/3B) permite obtener los compuestos intermediarios de isoxazolina 6 deseados. La saponificación de los compuestos intermediarios 6 usando una base tal como LiOH o NaOH en un sistema de disolventes tal como dioxano/agua puede ser usada para obtener los compuestos de ácido naftóico (7) después del procesamiento ácido.

Esquema 1a: esquema alternativo para intermediario 3



El tratamiento de ácido 4-metilnaftoico comercialmente disponible con yoduro de metilo y carbonato de potasio proporciona el éster de metilo. La brominación alílica del grupo metilo puede ser lograda mediante tratamiento con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de AIBN (2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) catalítico. La oxidación del bromuro alílico con bicarbonato de sodio y DMSO proporciona el aldehído 3.

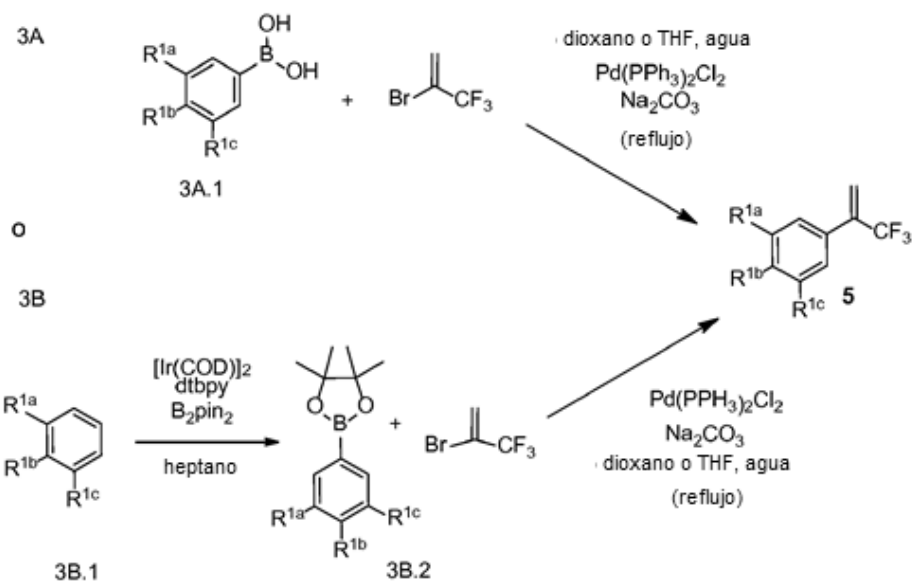
5 Esquema 2: preparación de oximas de ácido naftoico



R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , y R^3 son lo definido en la presente memoria.

Los compuestos intermediarios **7** pueden después hacerse reaccionar con un alcohol amino usando un reactivo de acoplamiento tal como HATU o HOBt/EDCI con una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente apótico polar tal como DMF o NMP para obtener compuestos intermediarios **8**. La oxidación al aldehído o a la cetona puede ser realizada mediante una oxidación Dess-Martin para proporcionar compuestos intermediarios **9**. Las oximas **10** deseadas pueden ser preparadas con hidroxilamina o una alcoxiamina en presencia de KOAc en condiciones de microondas a 130°C o por tratamiento con sal de clorhidrato de hidroxilamina o una alcoxiamina en metanol/agua.

Esquema 3A/3B: preparación de compuestos de aril olefina (intermediario 5)



R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son lo definido en la presente memoria.

El esquema 3A/3B describe la síntesis de los compuestos intermediarios 5. Los organoboratos necesarios pueden ser preparados como intermediarios del éster de boro (3B.2) a partir de procedimientos de la literatura (Org. Lett. 2007, 9, 761-764) o ser adquiridos como ácidos borónicos (3A.1) tal como ácido 3,5-dicloroborónico de Aldrich. Los compuestos intermediarios 3A.1 o 3B.2 pueden ser añadidos a dioxano o THF y agua, seguido de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno, carbonato de potasio y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II para dar compuestos intermediarios (5).

Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de la Fórmula (1) y los intermediarios descritos en la presente memoria pueden ser sometidos a diversas reacciones electrofílicas, nucleófilas, radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

La presente invención incluye todos los compuestos de la Fórmula (1) etiquetados isotópicamente aceptables para uso farmacéutico o veterinario, en los que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa o número de masa atómica diferente de la masa o número de masa atómica habitualmente hallado en la naturaleza.

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

El experto apreciará que los compuestos de la presente invención pueden ser fabricados por procedimientos diferentes a los descritos en la presente memoria, por adaptación de los procedimientos descritos en la presente memoria y/o adaptación de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita en la presente memoria, o usando libros de texto estándar tal como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

Los compuestos de la Fórmula (1) son útiles como agentes ectoparasiticidas y endoparasiticidas, por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición veterinaria o farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (1), un estereoisómero del mismo, y un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario. Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos utilizados en esta) también pueden ser utilizados en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria.

Una formulación típica es preparada mezclando un compuesto de la Fórmula (1) con un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular usado depende del medio y el propósito para el que el compuesto de la presente invención está siendo aplicado. Los disolventes son generalmente seleccionados en base a disolventes reconocidos por personas especializadas en la técnica como seguros para ser administrados a un animal. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación adecuada del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición veterinaria del mismo) o asistencia en la fabricación del producto veterinario o farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden ser preparadas mediante procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden ser hallados, por ejemplo, en 'Remington's Veterinary Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995); y "Veterinary Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X). Por ejemplo, el principio activo a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, el complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) es disuelto en un disolvente adecuado en presencia de uno o diversos otros excipientes. Los compuestos de la presente invención están típicamente formulados en formas de dosis veterinarias o farmacéuticas para proporcionar una forma de dosis fácilmente controlable para su administración. Los compuestos de la presente invención pueden también ser mezclados con alimentos animales.

Los compuestos pueden ser administrados solos o en una formulación adecuada para el uso específico previsto, la especie particular de animal huésped siendo tratado y el parásito en cuestión. Por lo general, son administrados como una formulación en asociación con una o más sales, excipientes, diluyentes o portadores aceptables para uso veterinario o farmacéutico. El término "excipiente", "diluyente" o "portador" es usado en la presente memoria para describir cualquier ingrediente diferente a los compuestos de la Fórmula (1) o cualquier agente antiparasitario adicional. La elección del excipiente, diluyente o portador depende en gran medida de factores tal como el modo particular de administración, el efecto del excipiente, portador o diluyente en la solubilidad y estabilidad, la naturaleza de la forma de dosis y la especie animal.

Los procedimientos por los que pueden ser administrados los compuestos de la presente invención incluyen la administración oral, tópica e inyectable (subcutánea, intraperitoneal e intramuscular). El procedimiento preferente para la inyección es el subcutáneo o el intramuscular. El más preferente es la inyección subcutánea.

Los compuestos de la Fórmula (1) pueden ser administrados por vía oral en cápsulas, bolos, comprimidos, polvos, pastillas para chupar, formulaciones masticables, multi y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, películas, aerosoles, en forma líquida, o mezclados con alimentos. La administración oral es el procedimiento preferente de administración y, como tal, es deseable desarrollar los compuestos activos de la Fórmula (1) que son particularmente adecuados para tales formulaciones. Tales formulaciones pueden ser empleadas como agentes de carga en cápsulas blandas o duras, comprimidos, o formulaciones masticables, y típicamente comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietileno glicol, N-metilpirrolidona, propileno glicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, drenches y elixires. Las formulaciones líquidas también pueden ser preparadas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsa. Los drenches orales son preparados comúnmente disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un medio adecuado. Los aditivos alimentarios pueden ser preparados para ganado y peces. Las formulaciones orales pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (1), y preferentemente de 1 mg/kg a 30 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (1). Según la especie de huésped tratado y el parásito siendo tratado, pueden ser realizados ajustes de dosis.

Los compuestos pueden ser administrados tópicamente a la piel o a las mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Este es un procedimiento de administración preferente y, como tal, es deseable desarrollar compuestos activos de la Fórmula (1) que sean particularmente adecuados para tales formulaciones, por ejemplo, las formas líquidas. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen "pour-on", "spot-on", "multi-spot-on", "stripe-on", "comb-on", "roll-on", por inmersión, pulverización, mousse, champú, formulación en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden ser usados liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, N-metil formamida, éteres monometílicos de glicol, polietileno glicol, propileno glicol y similares. Pueden ser incorporados potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin and Morgan (October 1999). Las formulaciones "pour-on" o "spot-on" pueden ser preparadas disolviendo los ingredientes activos en un vehículo portador líquido aceptable, tal como digol de butilo, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol o un éter de glicol. Alternativamente, las formulaciones "pour-on", "spot-on" o para pulverización pueden ser preparadas mediante encapsulación, para dejar un residuo de agente activo en la superficie del animal, este efecto puede asegurar que los compuestos de la Fórmula (1) tengan una mayor persistencia de acción y sean más duraderos, por ejemplo, pueden ser más rápidos en agua. Las formulaciones tópicas de la combinación contemplada en la presente memoria pueden comprender de aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (1), y preferentemente de 1 mg/kg a 10 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (1). Las composiciones adecuadas para aplicación "spot-on" de acuerdo con la invención pueden ser preparadas por medio de mezcla convencional. El volumen de la composición aplicada puede ser de aproximadamente 0,5 ml/kg a 5 ml/kg y preferentemente de aproximadamente 1 ml/kg a 3ml/kg. De manera similar, la dosis puede ser ajustada.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados tópicamente a través de una matriz de soporte, por ejemplo, una resina sintética o natural, plástico, tela, cuero u otro sistema polimérico similar en forma de collar o etiqueta para la oreja. Dicho collar o etiqueta para la oreja puede estar revestido, impregnado, dispuesto en capas, por cualquier medio para proporcionar una cantidad aceptable para uso veterinario o farmacéutico de un compuesto de la presente invención solo, o con un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario, y opcionalmente un agente veterinario adicional, o una sal aceptable para uso veterinario o farmacéutico del mismo.

Pueden ser añadidos agentes a las formulaciones de la presente invención para mejorar la persistencia de tales formulaciones en la superficie del animal al que son aplicadas, por ejemplo, para mejorar su persistencia en el pelaje del animal. En particular es preferente incluir esos agentes en una formulación a ser aplicada como una formulación "pour-on" o "spot-on". Los ejemplos de esos agentes incluyen copolímeros acrílicos y, en particular, copolímeros acrílicos fluorados. Un reactivo particularmente adecuado es el reactivo de marca registrada "Foraperle" (Redline Products Inc, Texas, USA). Ciertas formulaciones tópicas pueden incluir aditivos desagradables para minimizar la exposición oral.

Las formulaciones inyectables pueden ser preparadas en forma de solución estéril, que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Los portadores líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tal como aceite de sésamo, glicéridos tal como triacetina, ésteres tal como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tal como pirrolidina-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones son preparadas por disolución o suspensión de los compuestos de la presente invención solos o con un agente veterinario adicional en el portador líquido, de modo que la formulación final contenga de aproximadamente 0,01 a 50% en peso de los ingredientes activos, preferentemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de los ingredientes activos.

Los dispositivos adecuados para inyección incluyen inyector con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones subcutáneas típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tal como sales, carbohidratos y agentes de tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden ser formuladas más adecuadamente como solución no acuosa estéril o como polvo

seco para ser usado junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril y libre de pirógenos. La preparación de formulaciones subcutáneas en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede ser realizada fácilmente usando técnicas veterinarias estándares bien conocidas por los expertos en la técnica. La solubilidad de los compuestos de la Fórmula (1) usados en la preparación de soluciones subcutáneas puede ser aumentada mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tal como la incorporación de agentes que aumenten la solubilidad.

Tales formulaciones son preparadas de manera convencional de acuerdo con la práctica médica o veterinaria habitual. Además, estas formulaciones varían en cuanto al peso del compuesto activo contenido en estas, dependiendo de la especie de animal huésped a ser tratado, la gravedad y el tipo de infección o infestación, y el peso corporal del animal.

En el caso de los peces, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración oral mediante un aditivo para alimentos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en un producto alimenticio (por ejemplo, en gránulos) que puede ser dispersado fácilmente a los peces como agente de alimentación. Además, un compuesto de la presente invención puede ser administrado tópicamente por la inmersión del pez en un entorno acuoso que contenga al menos uno de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los peces pueden ser transferidos a un tanque para su tratamiento o hacer que pasen de una zona de retención a otra. Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados directamente al agua que contiene el pez. El compuesto de la presente invención puede estar en cualquier formulación dispersable tal que tras la introducción al agua el compuesto sea disuelto en la solución. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por inyección. Las vías de inyección preferentes para el tratamiento de los peces son intraparitoneales o intramusculares. Las formulaciones inyectables incluyen cualquier suspensión líquida, tal como aceites, soluciones acuosas o emulsiones de aceite y agua. Los compuestos de la presente invención también pueden ser coadministrados con agentes adicionales, antígenos, adyuvantes, portadores, diluyentes o nutrientes.

Los compuestos de la Fórmula (1) también son activos contra todas o algunas de las etapas de desarrollo de las plagas animales que muestran una sensibilidad normal, así como contra las que muestran resistencia a los parasiticidas ampliamente usados.

Como es descrito en la presente memoria, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en combinación con al menos un agente veterinario adicional, incluidos insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, nematocidas, antiprotozoarios, bactericidas y reguladores del crecimiento para formar un agente de componentes múltiples que ofrezca un espectro aún más amplio de utilidad veterinaria. De este modo, la presente invención también pertenece a una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (1), un estereoisómero del mismo, y una cantidad efectiva de al menos un agente veterinario adicional y puede además comprender uno o más de un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso veterinario o farmacéutico.

La siguiente lista de agentes veterinarios adicionales con los que pueden ser usados los compuestos de la presente invención tiene por objeto ilustrar las posibles combinaciones, pero no imponer ninguna limitación. Los ejemplos no limitativos de agentes veterinarios adicionales incluyen: amitraz, arilpirazoles, tal como los expuestos en las publicaciones WO1998/24767 y WO2005/060749, compuestos bis-organosulfurados del documento WO2011/069143, 4-amino-tieno[2,3-D]pirimidinas del documento WO2011/014660, aminoacetónitrilos, antihelmínticos (por ejemplo albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, octadepsipéptidos, oxfendazol, oxiabendazol, paraherquamida (2-desoxoparahercuamida, derquantel), parbendazol, piperazones, praziquantel, tiabendazol, tetramisol, triclabendazol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel, morantel y similares), indoxacarb y sus derivados o metabolitos, avermectinas (por ej., avermectina, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, selamectina y similares), milbomicina, oxima de milbomicina, DEET, demiditraz, dietilcarbamazina, fipronil, reguladores del crecimiento de los insectos (por ejemplo, hidropreno, kinopreno, S-metopreno, piriproxifeno y similares), metaflumizona, niclosamida, permetrina, piretrinas, spinosad y formamidinas (por ejemplo, demiditraz, amitraz y similares). En ciertos casos, las combinaciones de un compuesto de la Fórmula (1) con uno o más agentes veterinarios adicionales pueden tener un efecto mayor que el de los aditivos. Siempre es deseable reducir la cantidad de ingredientes activos liberados en el medio ambiente, asegurando al mismo tiempo un control eficaz de las plagas.

Puede ser deseable administrar un compuesto de la presente invención, estereoisómeros del mismo, solos o en una composición que comprenda un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso veterinario, por ejemplo, con el fin de tratar una infección o infestación parasitaria particular o una condición asociada a la misma. Está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones veterinarias, al menos una de las cuales contiene una Fórmula (1) compuesta de acuerdo con la invención, y la otra, un agente veterinario adicional, puedan convenientemente ser combinadas en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Los compuestos de la presente invención (incluidas las composiciones y los procesos utilizados en esta) también pueden ser usados en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas que descritas en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención, estereoisómeros de los mismos y composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (1) y un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso veterinario, son útiles como parasiticidas (endo y ectoparásitos) para el control y tratamiento de infecciones

o infestaciones manifestadas por dicho parásito en un animal. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como ectoparasiticidas, en particular, como acaricidas e insecticidas. En particular, pueden ser usados en los campos de la medicina veterinaria, la ganadería, la piscicultura y el mantenimiento de la salud pública: contra ácaros e insectos parásitos de los vertebrados, en particular los de sangre caliente, incluidos los animales de compañía, ganado y aves.

Los compuestos de la presente invención son también parasiticidas para los peces de sangre fría. Algunos ejemplos no limitantes de parásitos de acáridos e insectos incluyen: garrapatas (por ejemplo, *Ixodes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Hyalomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ornithodoros spp.* y similares); ácaros (por ej., *Dermanyssus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Demodex spp.* y similares); piojos masticadores y chupadores (por ej., *Damalinia spp.*, *Linognathus spp.* y similares); pulgas (por ej., *Siphonaptera spp.*, *Ctenocephalides spp.*, y similares); y moscas y mosquitos picadores (por ejemplo, *Tabanidae spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Simuliidae spp.*, *Ceratopogonidae spp.*, *Psychodidae spp.* y similares). En otro ejemplo, los ectoparásitos del orden de los crustáceos copépodos, más particularmente de los géneros *Lepeophtheirus* (especialmente el piojo del salmón, *Lepeophtheirus salmonis*) y/o *Caligus* (por ejemplo, *C. elongates*, *C. rogercreysii*, *C. teres*, *C. flexispina*, y similares), particularmente los piojos de mar, pueden ser tratados con un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la invención también pueden ser usados para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, gusanos del corazón, gusanos redondos, anquilostomas, tricocéfalos y tenias.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención en conjunción con al menos otro agente veterinario son de particular valor para el control de ectoparásitos, endoparásitos e insectos que son nocivos o se propagan o actúan como vectores de enfermedades en los animales. Los ectoparásitos, insectos y endoparásitos que pueden ser tratados con una combinación de un compuesto de la Fórmula (1) y un agente veterinario adicional incluyen los que han sido descritos anteriormente e incluyen los helmintos del filo Plathelmintho (por ejemplo, trematodos, eucestoda y cestoda) y nemathelminthos (por ejemplo, nematodos).

Cualquiera de los compuestos de la presente invención, o una combinación adecuada de un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, con al menos un agente veterinario adicional, puede ser administrado directamente al animal y/o indirectamente aplicándolo al medio ambiente en el que habita el animal. La administración directa incluye el contacto de la piel, el pelo o las plumas de un animal o ave con los compuestos, o mediante la alimentación o la inyección de los compuestos en el animal o ave.

Los compuestos de la Fórmula (1), estereoisómeros de los mismos y combinaciones con al menos un agente veterinario adicional, tal como es descrito en la presente memoria, son de valor para el tratamiento y el control de las diversas etapas del ciclo vital de los insectos y parásitos, incluidos los huevos, ninfas, larvas y etapas juveniles y adultas.

El compuesto o composición de la presente invención también es útil en un procedimiento de administración de un compuesto de la presente invención solo o en combinación con al menos un agente veterinario adicional, y opcionalmente un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso veterinario o farmacéutico, a animales en buen estado de salud que comprende la aplicación a dicho animal para reducir o eliminar el potencial de infección o infestación parasitaria humana de parásitos portados por el animal y para mejorar el medio ambiente en el que habitan el animal y el ser humano.

Las reacciones expuestas a continuación son realizadas generalmente bajo una presión positiva de argón o nitrógeno o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están equipados con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos por jeringa. Los objetos de vidrio son secados en horno y/o secados por calor. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) es realizada usando placas previamente revestidas con gel de sílice con soporte de vidrio 60 F 254 y eluida con las proporciones adecuadas de disolvente (v/v). Las reacciones son ensayadas mediante TLC o LCMS y juzgadas por el consumo de material de partida. La visualización de las placas de TLC es realizada con luz UV (longitud de onda de 254 nm) o con un disolvente de visualización de TLC adecuado y activado con calor. La cromatografía en columna flash (Still et al., J. Org. Chem. 43, 2923, (1978)) es realizada usando gel de sílice (RediSep Rf) o diversos sistemas de MPLC, tal como el sistema de purificación Biotage o ISCO.

Para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermediarios relacionados con estos, pueden ser usados procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidos por los expertos en la técnica. Tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna que usa adsorbentes comunes tal como gel de sílice, y cromatografía en capa fina (TLC), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Las estructuras compuestas de los ejemplos a continuación fueron confirmadas por uno o más de los siguientes procedimientos: espectroscopia de resonancia magnética de protones y espectroscopia de masas. Los espectros de resonancia magnética de protones (^1H RMN) fueron determinados usando un espectrómetro de Bruker que funciona a una intensidad de campo de 400 megahercios (MHz). Los desplazamientos químicos son informados en partes por millón (PPM, δ) en desplazamiento en campo más bajo de un estándar interno de tetrametilsilano. Los datos de espectros de masas (MS) son obtenidos usando el espectrómetro de masas Agilent con ionización química a presión

atmosférica. Procedimiento: HPLC Acquity con cromatografía realizada en una columna Waters BEH C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μ m) a 50°C. La fase móvil es un gradiente binario de acetonitrilo (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético) y agua (5-100%).

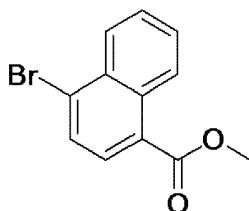
- 5 Las realizaciones de la presente invención son ilustradas por los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe comprenderse que las realizaciones de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos Ejemplos, dado que otras variaciones serán conocidas, o aparentes a la luz de la presente divulgación, para los expertos en la técnica.

Ejemplos

- 10 Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de la Fórmula (1) y los intermediarios descritos en la presente memoria pueden ser sometidos a diversas reacciones electrofílicas, nucleófilas, radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

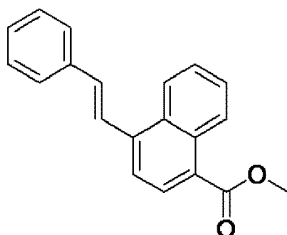
Los siguientes ejemplos proporcionan una descripción más detallada de las condiciones de proceso. Sin embargo, debe entenderse que no se pretende que la invención, tal como es descrito completamente en la presente memoria y expuesto en las reivindicaciones, esté limitada por los detalles de los siguientes esquemas o modos de preparación.

15 Preparación 1: 4-bromo-1-naftoato de metilo



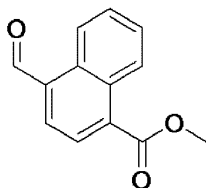
- 20 A una solución de ácido 4-bromo naftóico (4,0 g, 15,9 mmol) en el MeOH (75 ml) es añadido ácido sulfúrico (0,5 ml) y la reacción es calentada a reflujo durante 18 horas. TLC 50:50 EtOAc:heptano mostró el consumo de material de partida. La reacción es enfriada y concentrada al vacío para eliminar el MeOH. El residuo es diluido con EtOAc (150 ml), es lavado con agua (100 ml), diluido con NaHCO₃ saturado (100 ml), secado sobre Na₂SO₄ y concentrado al vacío para dar un sólido (3.85g, 91%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,96 (1H), 8,36 (1H), 8,02 (1H), 7,85 (1H), 7,70-7,66 (2H), 4,03 (3H).

Preparación 2: (E)-metilo 4-estirilo-1-naftoato

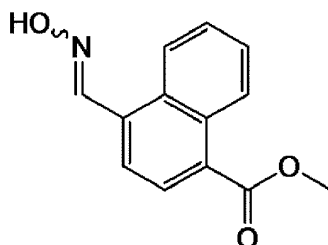


- 25 A una solución de 4-bromo-1-naftoato de metilo, (Preparación 1, 5,4 g, 20,4 mmol) en etanol (50 ml) y tolueno (50 ml) es añadido Pd(dppf)₂Cl₂ (760 mg, 1,0 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (3,3 g, 22,4 mmol) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (40 ml de solución 2M). La mezcla es calentada a reflujo durante 3 horas. La mezcla es enfriada a temperatura ambiente y diluida con EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica es separada, lavada con salmuera (50 ml), secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El residuo es purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo de 10:90 EtOAc:heptano a 50:50 EtOAc:heptano para dar un aceite solidificado tras reposo (5,3 g, 90%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 9,02 (1H), 8,30 (1H), 8,22 (1H), 7,91 (1H), 7,77 (1H), 7,67-7,60 (4H), 7,45 (2H), 7,36 (1H), 7,24 (1H), 4,04 (3H).

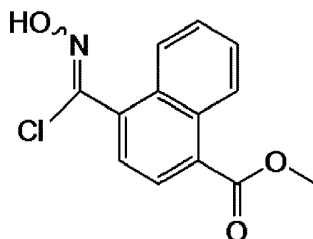
35

Preparación 3: 4-formil-1-naftoato de metilo

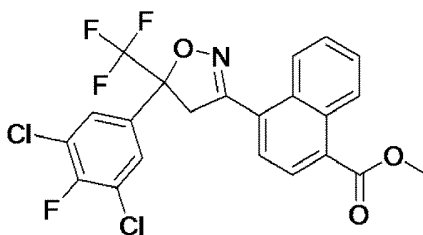
Una solución de (E)-metilo 4-estiril-1-naftoato (Preparación 2, 1,31 g, 2,0 mmol) en 3:1 CH₂Cl₂/MeOH (40 ml) es enfriada a -78°C. La muestra es sometida a ozonización durante 10 minutos hasta que es observado un color azul. La reacción es calentada con dimetil sulfuro (400 µL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. El residuo es purificado por cromatografía en gel de sílice con elución de 100% heptano a 50:50 EtOAc:heptano para dar un sólido (0,78 g, 80%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 10,52 (1H), 9,28 (1H), 8,83 (1H), 8,22 (1H), 8,04 (1H), 7,79-7,70 (2H), 4,08 (3H).

Preparación 4: (E/Z)-metilo 4-((hidroxiimino)metil)-1-naftoato

A una solución de 4-formil-1-naftoato de metilo (Preparación 3, 3,1 g, 14,5 mmol) en etanol (125 ml) es añadido NH₂OH·HCl (2,05 g, 29 mmol) y agua (20 ml). La solución es calentada a 45°C durante 18 horas. La reacción es enfriada y concentrada al vacío para eliminar el etanol. Es añadida agua (100 ml) al residuo y extraída con CH₂Cl₂ (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas (Na₂SO₄) y concentradas al vacío. El intermediario bruto es purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo de 100% heptano a 50:50 EtOAc:heptano para dar un sólido (1,82 g, 55%). MS *m/z* (CI) 230 [M+H]⁺.

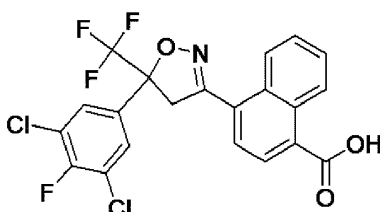
Preparación 5: (E/Z)-metilo 4-(cloro(hidroxiimino)metil)-1-naftoato

A una solución de DMF (30 ml) de (E/Z)-metilo 4-((hidroxiimino)metil)-1-naftoato (Preparación 4, 1,8 g, 7,8 mmol) es añadido N-cloro-succinimida (1,05 g, 7,8 mmol) en porciones durante 10 minutos. Los reactivos son agitados a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción es diluida con EtOAc (150 ml) y lavada con agua (3 x 75 ml). La fase orgánica es secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío para dar un sólido. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,92 (1H), 8,40 (1H), 8,26 (1H), 8,17 (1H), 7,73-7,64 (3H), 4,06 (3H).

Preparación 6: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoato de metilo

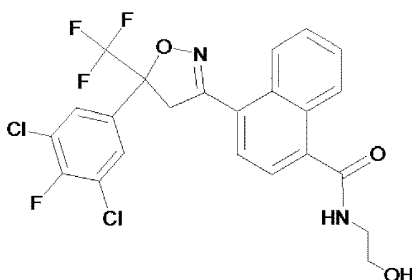
5 A una solución de EtOAc (25 ml) que contiene (*E/Z*)-metilo 4-(cloro(hidroxil-imino)metil)-1-naftoato (Preparación 5, 1,95 g, 7,4 mmol) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno (1,92 g, 7,4 mmol) es añadido bicarbonato de potasio (750 mg, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción es filtrada y concentrada al vacío. El residuo es purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo de 10:90 EtOAc:heptano a 50:50 EtOAc:heptano para dar un sólido (2,95 g, 82%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,91 (1H), 8,81 (1H), 8,12 (1H), 7,72-7,65 (4H), 7,56 (1H), 4,30 (1H), 4,06 (3H), 3,92 (1H).

Preparación 7: Ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico



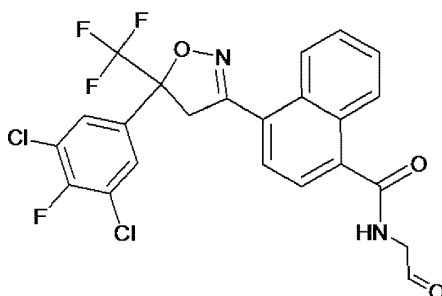
10 A una mezcla de 7:1 dioxano:agua (80 ml) que contiene 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoato de metilo (Preparación 6, 2,9 g, 5,9 mmol) es añadido hidróxido de litio (430 mg, 18,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La cromatografía en capa fina (TLC) 25:75 EtOAc:heptano mostró el consumo de material de partida. Es añadido 1N HCl (25 ml). La reacción es separada entre agua (25 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica es recolectada, secada sobre Na₂SO₄, y
15 concentrada al vacío para dar un sólido (2,77g, 98%). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 9,10 (1H), 8,82 (1H), 8,34 (1H), 7,76-7,66 (4H), 7,60 (1H), 4,32 (1H), 3,93 (1H).

Preparación 8: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-1-naftamida



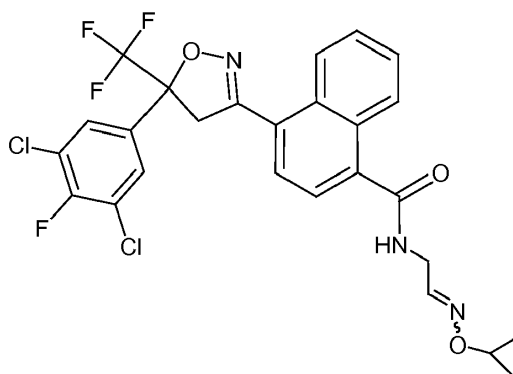
20 A una solución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico (Preparación 7, 1 g, 2,1 mmol) en DMF (35 ml) es añadido HATU (970 mg, 2,5 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,0 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos y después tratada con 2-amino-etanol (145 mg, 2,4 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción es diluida con 0,1N NaOH y extraída con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada es secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío. El
25 material bruto es sometido a cromatografía (columna Redi-Sep 80 g) con elución de 100% heptano a 40:60 EtOAc:heptano para dar el intermediario (734mg, 67%) como un sólido. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,82 (1H), 8,33 (1H), 7,76-7,60 (5H), 7,50 (1H), 6,51 (1H) 4,28 (1H), 3,94-3,83 (3H), 3,76 (2H), 2,35 (1H); m/z (CI) 515 [M+H]⁺.

Preparación 9: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxoetil)-1-naftamida



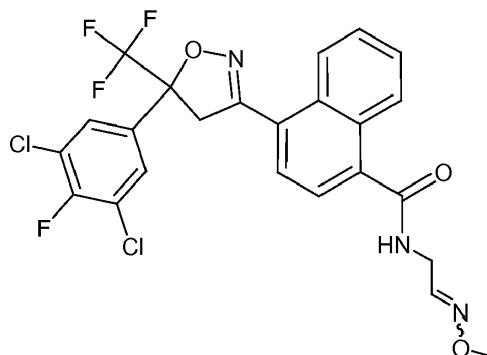
A una solución de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-1-naftamida (Preparación 8, 730 mg, 1,4 mmol) en EtOAc (100 ml) es añadido el reactivo Dess-Martin (725 mg, 1,7 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. TLC 65:35 EtOAc:heptano muestra una conversión completa a una punto menos polar. Son añadidos 50 ml de NaHCO₃ a la mezcla de la reacción y agitados durante 15 minutos. El contenido es diluido con agua, extraído con EtOAc (2 x 75 ml), secado (Na₂SO₄) y concentrado al vacío para dar el intermediario (713 mg, 98%) como un sólido. m/z (CI) 513 [M+H]⁺.

Ejemplos 1 y 2: (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(isopropoxiimino)etil)-1-naftamida

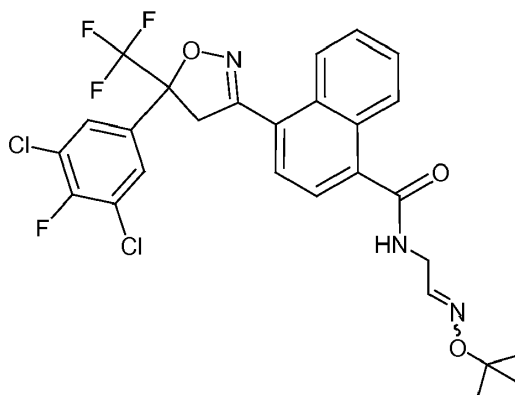


A una solución de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxoetil)-1-naftamida (Preparación 9, 400 mg, 0,8 mmol) en EtOH (12 ml) es añadido isopropilhidroxilamina·HCl (200 mg, 1,7 mmol), agua (3ml) y KOAc (185 mg, 1,7 mmol). La reacción es calentada a 130°C durante 25 minutos en un microondas. Es añadida agua a la reacción bruta y es formado un precipitado blanquecino. El precipitado es filtrado y lavado con agua adicional. El precipitado bruto es sometido a cromatografía (columna Silia-Sep 40 g) con elución de 100% heptano a 30:70 EtOAc:heptano recogiendo el primer isómero eluyente (120 mg, 27%) y el segundo isómero eluyente (133 mg, 30%) como sólidos. Primer isómero de elución (Ejemplo 1) ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,83 (1H), 8,31 (1H), 7,75-7,60 (4H), 7,52 (1H), 6,93 (1H), 6,49 (1H), 4,47-4,37 (3H) 4,29 (1H), 3,91 (1H), 1,27 (6H); m/z (CI) 570 [M+H]⁺. Segundo isómero de elución (Ejemplo 2) ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,84 (1H), 8,38 (1H), 7,72-7,55 (7H), 6,53 (1H) 4,37-4,27 (4H), 3,92 (1H), 1,25 (6H); m/z (CI) 570 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida



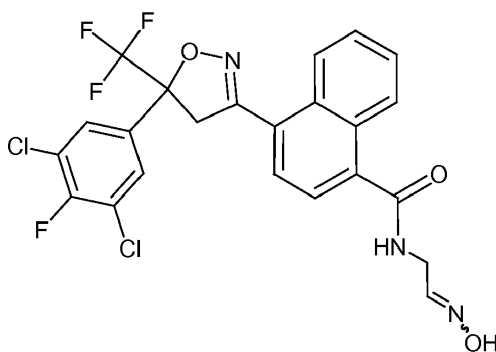
A una solución de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxoetil)-1-naftamida (Preparación 9, 100 mg, 0,20 mol) en EtOH (5 ml) es añadido metoxilamina·HCl (42,3 mg, 0,52 mmol), agua (1 ml) y KOAc (55 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción es calentada a 130°C durante 20 minutos en el microondas. El disolvente es eliminado a presión reducida y el residuo es purificado mediante una purificación preparatoria de SFC (Thar MS100, columna: 2-Etil Piridina 5 µm 30x250mm 5 µm, MP A = CO₂ MP B = MeOH, Gradiente 10% B a 45% B en 10 min, 10 MPa de Contrapresión, 100ml/min) para dar (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida (62 mg, 59%) como mezcla de isómeros. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,83 (2H), 8,38-8,29 (2H), 7,72-7,52 (13H), 6,94 (1H), 6,53 (1H), 6,48 (1H), 4,41-4,27 (6H), 3,96-3,88 (8H); m/z (CI) 542 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 4: (E/Z)-N-(2-(terc-butoxiimino)etil)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida

- 5 El Ejemplo 4 es preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando *t*-butoxiamina·HCl en lugar de metoxilamina·HCl. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,84 (2H), 8,40-8,31 (2H), 7,71-7,53 (13H), 6,93 (1H), 6,56-6,46 (2H), 4,42-4,27 (6H), 3,92 (2H), 1,31-1,29 (18H); m/z (ESI) 584 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5: (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(hidroxiimino)etil)-1-naftamida

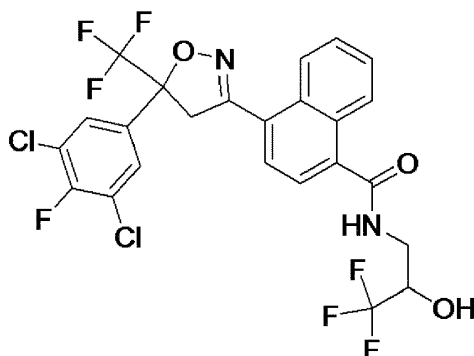
10



El Ejemplo 5 es preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 3, usando hidroxilamina·HCl en lugar de metoxilamina·HCl. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm: 8,83 (2H), 8,35-8,29 (2H), 7,71-7,62 (11H), 7,52 (2H), 7,02 (1H), 6,55 (2H), 4,46-4,35 (4H), 4,28 (2H), 3,91 (2H); m/z (ESI) 528 [M+H]⁺.

Preparación 10: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1-naftamida

15

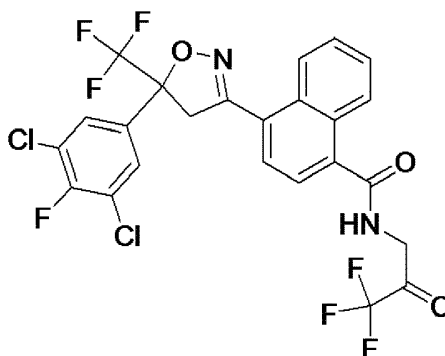


20 A una solución de ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico (Preparación 7, 1 g, 2,1 mmol) en DMF (25 ml) es añadido HATU (970 mg, 2,5 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,0 mmol).

La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos y después tratada con 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (275 mg, 2,1 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción

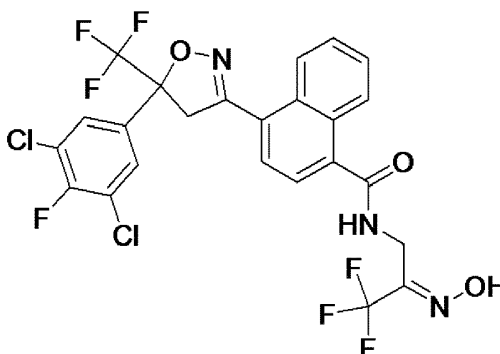
es diluida con 0,1N NaOH y extraída con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada es secada (Na_2SO_4) y concentrada al vacío. El material bruto es sometido a cromatografía (columna Redi-Sep 80 g) con elución de 100% heptano a 40:60 EtOAc:heptano para dar el intermediario (1,06 g, 85%) como un sólido. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H), 8,28 (1H), 7,71-7,57 (5H), 7,49 (1H), 6,55 (1H) 4,32-4,25 (3H), 4,08-3,91 (1H), 3,85 (1H), 3,79-3,74 (1H); m/z (CI) 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 11: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-1-naftamida

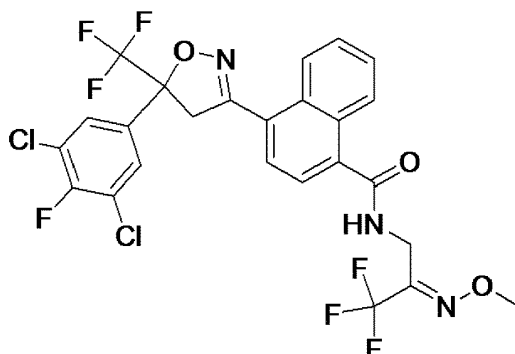


La Preparación 11 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 10 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. m/z (CI) 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

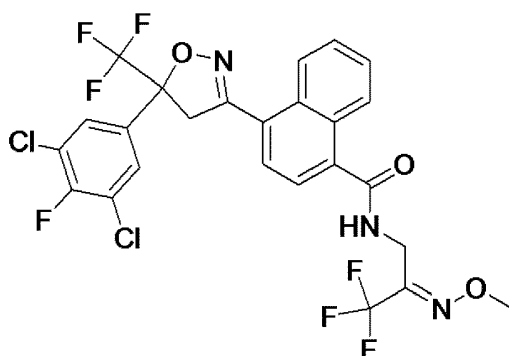
Ejemplo de referencia 6: (E)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-(hidroxiimino)propil)-1-naftamida



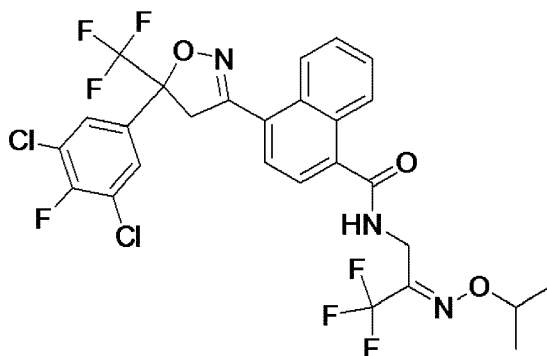
A una solución de 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-1-naftamida (Preparación 11, 100 mg, 0,2 mmol) en EtOH (5 ml) es añadido hidroxilamina·HCl (30 mg, 0,4 mmol), agua (1 ml) y KOAc (40 mg, 0,4 mmol). La reacción es calentada a 130°C durante 40 minutos en un microondas. Es añadida agua a la reacción bruta y extraída con EtOAc (2 x 75 ml). Los orgánicos combinados son secados (Na_2SO_4) y concentrados al vacío. El material bruto es sometido a cromatografía (columna Redi-Sep 24 g) con elución de 100% de EtOAc a 50:50 EtOAc:heptano para obtener (E)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-(hidroxiimino)-propil)-1-naftamida (52mg, 51%) como un sólido. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 9,06 (1H), 8,81 (1H), 8,26 (1H), 7,71-7,57 (4H), 7,51 (1H), 6,48 (1H), 4,64 (2H) 4,28 (1H), 3,89 (1H); m/z (CI) 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 7: (E)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-(metoximino)propil)-1-naftamida

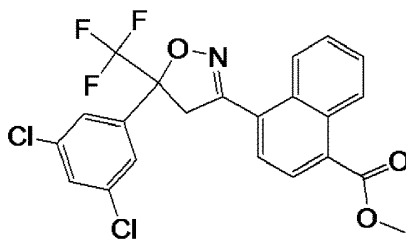
- 5 El Ejemplo 7 es preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6, en usando metoxilamina·HCl en lugar de hidroxilamina·HCl. El compuesto es purificado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (Thar MS100, columna: 2-etil piridina 5 μ m 30x250 mm 5 μ m, fase móvil: A es CO₂, B es MeOH, Gradiente 10% B a 45% B en 10 minutos, 10 MPa de de contrapresión, 100 ml/minuto), tiempo de retención de 7,44 minutos. m/z (CI) 610 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 8: (E)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(etoximino)-3,3,3-trifluoropropil)-1-naftamida

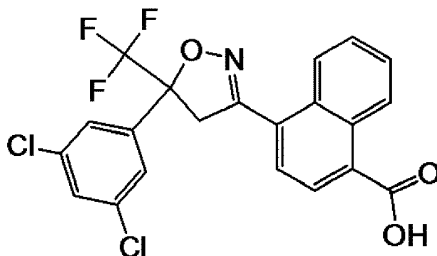
- 15 El Ejemplo 8 es preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando etoxilamina·HCl en lugar de hidroxilamina·HCl. El compuesto es purificado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, con un tiempo de retención de 8,50 minutos. m/z (CI) 624 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 9: (E)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoro-2-(isopropoxiimino)propil)-1-naftamida

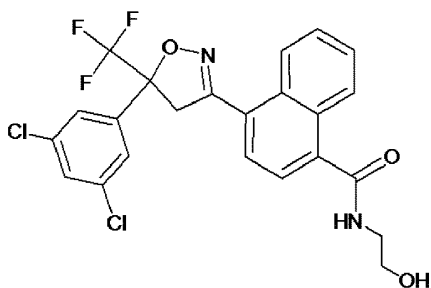
- 20 El Ejemplo 9 es preparado usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6 usando isopropilhidroxilamina·HCl en lugar de hidroxilamina·HCl. El compuesto es purificado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, con un tiempo de retención de 5,50 minutos. m/z (CI) 638 [M+H]⁺.

Preparación 12: 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoato de metilo

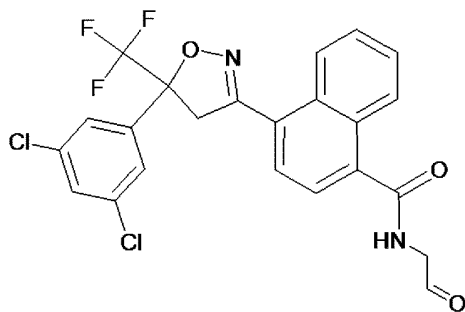
- 5 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H), 8,81 (1H), 8,12 (1H), 7,72-7,68 (2H), 7,58 (3H), 7,48 (1H), 4,30 (1H), 4,05 (3H), 3,93 (1H).

Preparación 13: ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico

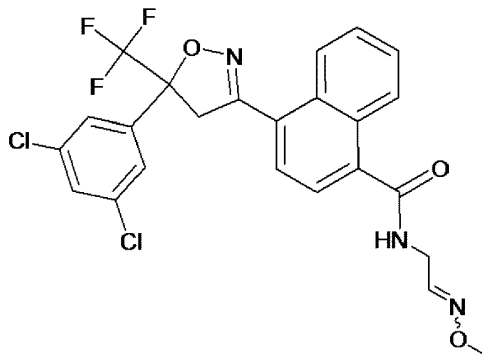
- 10 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 12, de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,83 (1H), 8,78 (1H), 8,13 (1H), 7,93 (1H), 7,83 (1H), 7,72-7,70 (4H), 4,55 (2H).

Preparación 14: 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-1-naftamida

- 15 La Preparación 14 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 13 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,84 (1H), 8,32 (1H), 7,71-7,58 (5H), 7,51-7,48 (2H), 6,53 (1H), 4,28 (1H), 3,95-3,88 (3H), 3,75 (2H), 2,39 (1H); m/z (CI) 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

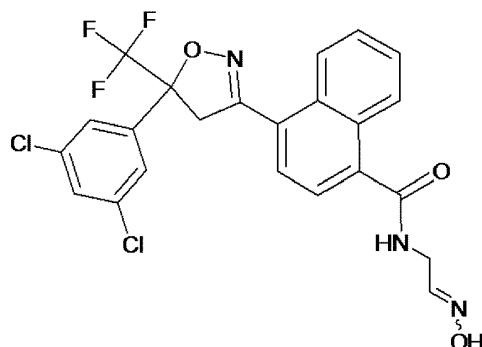
Preparación 15: 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-1-naftamida

- 20 La Preparación 15 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 14 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. m/z (CI) 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

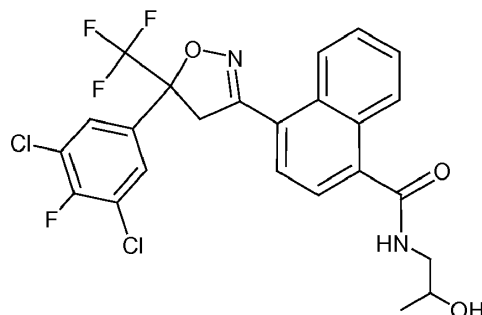
Ejemplo 10: (E/Z)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

5

El Ejemplo 10 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,75 (2H), 8,28-8,19 (2H), 7,62-7,38 (15H), 6,84 (1H), 6,44 (1H), 6,35 (1H), 4,31-4,17 (6H), 3,86-3,78 (8H); m/z (CI) 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

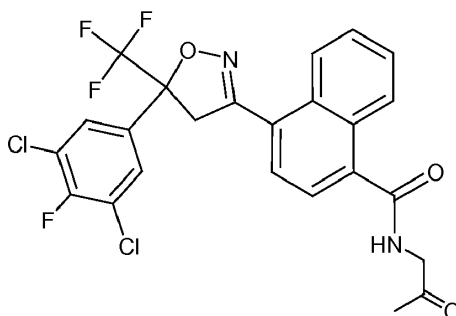
Ejemplo 11: (E/Z)-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(hidroxiimino)etil)-1-naftamida

El Ejemplo 11 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 15 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3 usando hidroxilamina·HCl en lugar de metoxilamina·HCl. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,84 (2H), 8,35-8,30 (2H), 7,71-7,58 (11H), 7,53-7,48 (4H), 7,04 (1H), 6,53 (2H), 4,47-4,36 (4H), 4,28 (2H), 3,91 (2H); m/z (ESI) 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

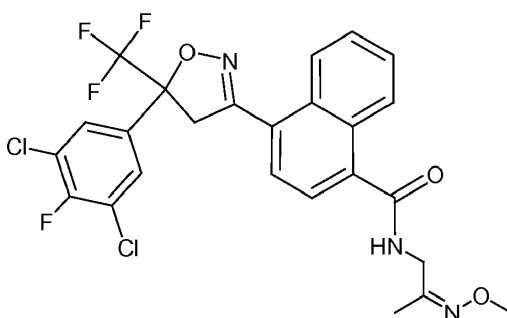
Preparación 16: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-hidroxipropil)-1-naftamida

20

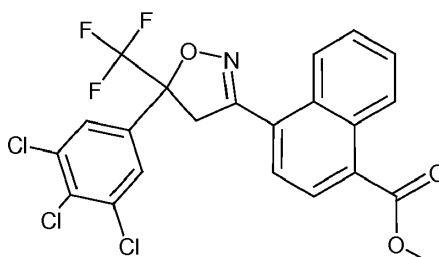
La Preparación 16 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 7 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8 usando 1-amino-2-propanol en lugar de 2-aminoetanol. M/z (CI) 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 17: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxopropil)-1-naftamida

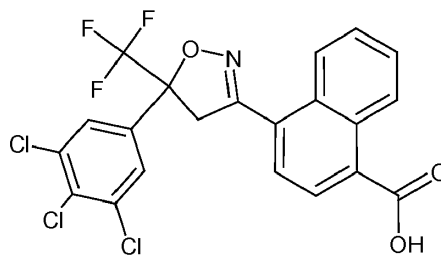
- 5 La Preparación 17 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 16 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H), 8,35 (1H), 7,67-7,63 (5H), 7,51 (1H), 6,77 (1H), 4,46 (2H), 4,27 (1H), 3,90 (1H), 2,32 (3H).

Ejemplo 12: (Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)propil)-1-naftamida

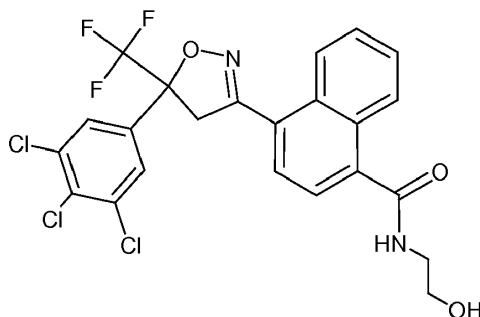
- 10 El Ejemplo 12 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 17 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,83 (1H), 8,38 (1H), 7,70-7,63 (5H), 7,53 (1H), 6,73 (1H), 4,30-4,28 (3H), 3,88-3,85 (4H), 1,96 (3H); m/z (CI) 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 18: 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoato de metilo

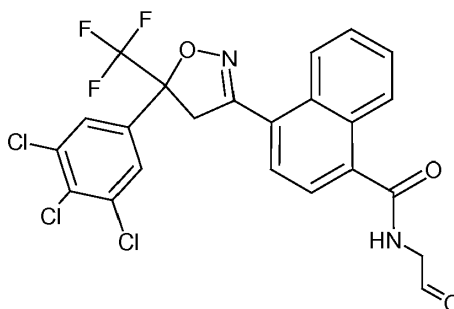
- 20 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,2,3-tricloro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benceno. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H), 8,80 (1H), 8,12 (1H), 7,73-7,69 (4H), 7,55 (1H), 4,30 (1H), 4,05 (3H), 3,92 (1H).

Preparación 19: ácido 4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico

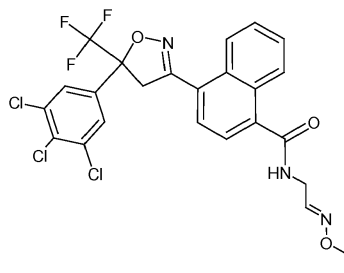
- 5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 18 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 8,83 (1H), 8,77 (1H), 8,13 (1H), 7,93-7,91 (3H), 7,75-7,72 (2H), 4,57 (2H).

Preparación 20: 4 N-(2-hidroxietil)-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida

- 10 La Preparación 20 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 19 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. m/z (CI) 531 $[M+H]^+$.

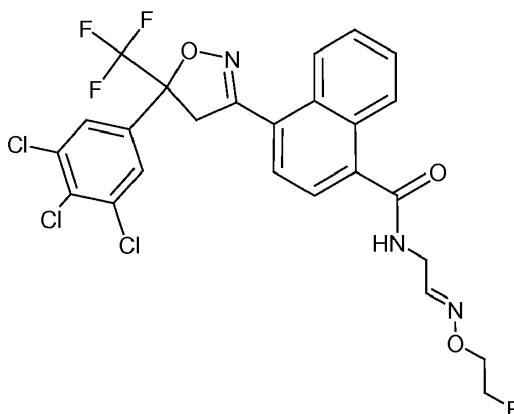
Preparación 21: N-(2-oxoetil)-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida

- 15 La Preparación 21 es preparada a partir del compuesto de la Preparación 20 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. m/z (CI) 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: (E/Z)-N-(2(etoximino)-etil)-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida

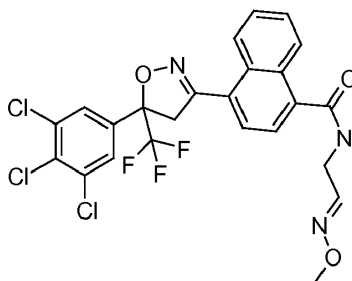
El Ejemplo 13 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 21 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3 usando clorhidrato de etoxilamina en lugar de clorhidrato de metoxilamina. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (2H), 8,36-8,27 (2H), 7,70-7,48 (13H), 6,92 (1H), 6,56-6,48 (2H), 4,40-4,25 (6H), 4,21-4,08 (4H), 3,90 (2H) (1,30-1,24) (6H); m/z (Cl) 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 14: (E/Z)-N-(2-(2-fluoroetoxiimino)etil)-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida**

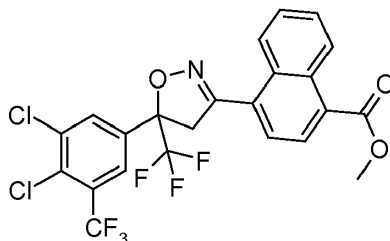


10 El Ejemplo 14 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 21 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3, sustituyendo clorhidrato de O-(2-fluoroetil)hidroxilamina por clorhidrato de metoxilamina. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (2H), 8,33-8,27 (2H), 7,71-7,47 (13H), 7,00 (1H), 6,58-6,49 (2H), 4,72-4,56 (4H), 4,43-4,25 (10H), 3,90 (2H); m/z (Cl) 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 15: (E/Z)-N-(2-(metoximino)etil)-4-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida**

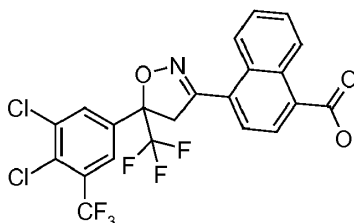


20 A una suspensión agitada de (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico (0,09 g, 0,170 mmol, 1 eq) en una mezcla de MeOH (4ml) y agua (4ml) es añadido clorhidrato de metoxiamina (0,034g, 0,409 mmol, 2,4 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante es calentada a 80°C durante 2 horas. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC usando 5% MeOH en DCM. R_f del nuevo punto y el material de partida fue de 0,25 y 0,5 respectivamente. Una vez consumido el material de partida, el MeOH de la mezcla de reacción es evaporado al vacío. Es añadido MeOH (5 ml) a la mezcla de reacción y es evaporado para eliminar el agua. Es aislado un semisólido de color amarillo pálido (0,1 g, bruto). El compuesto bruto es purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. El producto deseado es eluido en 0,5% MeOH en DCM y lavado con pentano (2 x 5 ml) para obtener una masa blanca y espesa (0,045g, 48%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 2 H), 6,35-6,49 (m, 1H), 7,50-7,68 (m, 6H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,80-8,82 (m, 1H); m/z = 555,90 (M-H).

Preparación 22: éster metílico del ácido 4-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

- 5 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,2-dicloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno. Rendimiento = 53,26%; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,32 (d, $J = 17,24$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,64-7,70(m, 2H), 7,87 (d, $J = 1,44$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,77-8,79 (m, 1 H), 8,86-8,88 (m, 1 H); $m/z = 534,10$ (M-H).

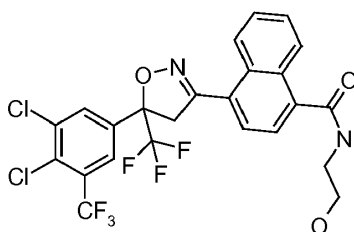
10 **Preparación 23: ácido 4-[5-(3,4-dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



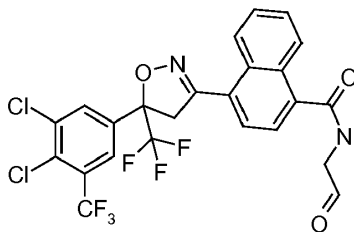
- 15 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 22 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 90,33%; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (d, $J = 17,36$ Hz, 1 H), 4,31 (d, $J = 17,32$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,64$ Hz, 1 H), 7,66-7,68 (m, 2 H), 7,87(s, 1H), 7,98(s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,12$ Hz, 1 H), 8,76-8,78(m, 1H), 8,99-9,01(m, 1H); $m/z = 520,10$ (M-H).

Preparación 24: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

20



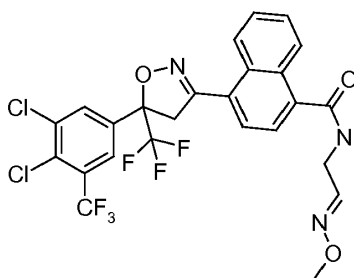
- 25 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 23 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 93,61%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,21 (t, $J = 4,96$ Hz, 1H), 3,71-3,75 (m, 2 H), 3,87-3,93 (m, 3 H), 4,31 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 6,44 (t, $J=5,04$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59-7,69 (m, 3H), 7,87(d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,98(d, $J=1,76$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2=7,76$ Hz, 1H), 8,81 (dd, $J_1 = 1,84$ Hz, $J_2=7,84$ Hz, 1H); $m/z = 562,90$ (M-H).

Preparación 25: (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(3,4-Dicloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

- 5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 24 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. Rendimiento 18,26%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 4,18-4,21 (m, 3H), 4,61 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 3H), 8,27 (bs, 1H), 8,78 (t, J = 5,44 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H); m/z = 560,60 (M-H).

Ejemplo 16: (E/Z)-4-(5-(3,4-dicloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

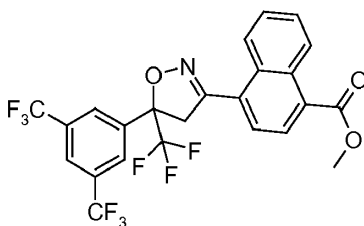
10



- 15 El Ejemplo 16 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 25 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 62,79%. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2 H), 3,88 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 4,29-4,36 (m, 3 H), 6,37-6,48 (m, 1 H), 7,52-7,69 (m, 5H), 7,87 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,26-8,35 (m, 1 H), 8,81-8,83 (m, 1 H); m/z = 589,80 (M-H),

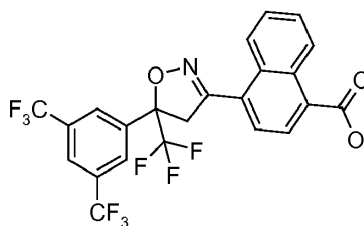
Preparación 26: éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

20

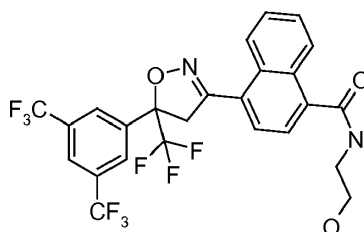


Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,3-bis(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento = 51,28%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,95 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,38 (d, J = 17,36 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 8,12 (s, 2 H), 8,78-8,81 (m, 1 H), 8,86-8,88(m, 1H); m/z = 533,80 (M-H).

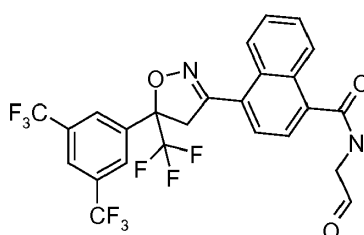
25

Preparación 27: ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

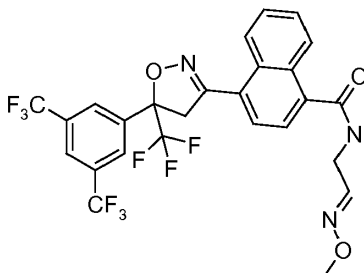
5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 26 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 94,22%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,96 (d, $J = 17,36$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 17,32$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,68-7,75 (m, 2 H), 7,99 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,31 (d, $J = 7,68$ Hz, 1 H), 8,80-8,82 (m, 1H), 9,05-9,07 (m, 1H); $m/z = 519,80$ (M-H).

Preparación 28: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

10 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 27 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 86,13%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (t, $J = 7,14$ Hz, 1H), 3,72-3,75 (m, 2 H), 3,92-3,96 (m, 3 H), 4,38 (d, $J = 17,28$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 7,44$ Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,31 (dd, $J_1 = 1,52$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1H), 8,80-8,82 (dd, $J_1 = 1,52$ Hz, $J_2 = 9,28$ Hz, 1H); $m/z = 565,10$ (M+H).

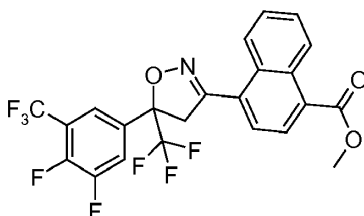
Preparación 29: (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

20 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 28 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,95 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 4,92$ Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (bs, 2H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,83-8,85 (m, 1H), 9,81 (s, 1H); $m/z = 560,70$ (M-H).

Ejemplo 17: (E/Z)-4-(5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

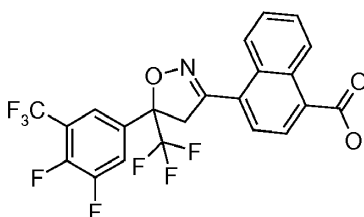
- 5 El Ejemplo 17 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 29 de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 31,85%. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 3H), 6,37-6,50 (m, 1H), 6,37-6,50(m, 1H), 7,56-7,70 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,83-8,85 (m, 1H); m/z = 589,80 (M-H).

10 **Preparación 30: éster metílico de ácido 4-[5-(3,4-Difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



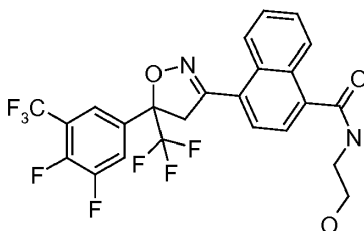
- 15 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,2-difluoro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento = 54,69%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90 (d, J = 17,28 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,32 (d, J = 17,32 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 7,65-7,76 (m, 4H), 8,09 (d, J = 7,68Hz, 1H), 8,76-8,78 (m, 1H), 8,86-8,87 (m, 1H); m/z = 502,10 (M-H).

Preparación 31: ácido 4-[5-(3,4-Difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico



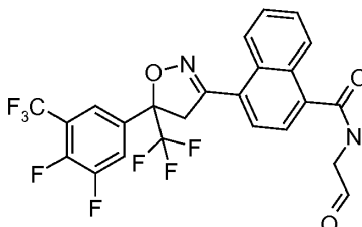
- 20 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 30 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 90,13%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,92 (d, J = 17,04 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 7,59-7,74 (m, 5H), 8,30 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,78-8,81 (m, 1H), 9,05-9,07(m, 1H); m/z = 488,10 (M-H).

25 **Preparación 32: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3,4-Difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



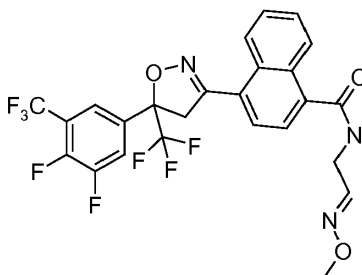
Preparado a partir del compuesto de la Preparación 31 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 73,56%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,27 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3,72 (q, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,86-3,92 (m, 3 H), 4,30 (d, $J = 17,16$ Hz, 1 H), 6,45-6,46 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 7,44$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,36$ Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,73-7,77 (m, 1H), 8,29 (dd, $J_1 = 1,76$ Hz, $J_2 = 7,52$ Hz, 1H), 8,81 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,72$ Hz, 1H); $m/z = 530,90$ (M-H).

5 **Preparación 33: (2-oxoetil)-amida ácido de 4-[5-(3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1- carboxílico**



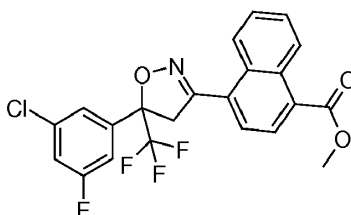
10 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 32 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. $m/z = 531,00$ (M+H).

Ejemplo 18: (E/Z)-4-(5-(3,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

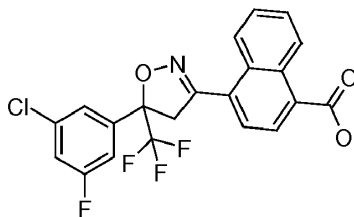


15 El Ejemplo 18 es preparado a partir del compuesto de la Preparación 33 por el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 19,00%. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,92(s, 1H), 4,28-4,38 (m, 3H), 6,36-6,48 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,64-7,77(m, 4H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,81-8,83 (m, 1H); $m/z = 558,10$ (M-H), pureza HPLC-97,41%

20 **Preparación 34: éster metílico de ácido 4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



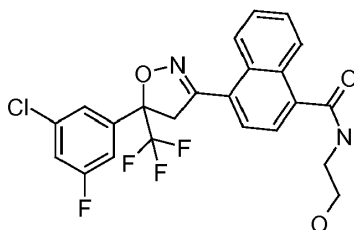
25 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento = 58,97%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,89 (d, $J = 17,16$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,26 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,31(d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 7-63-7,69(m, 2H), 8,08(d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,76-8,79 (m, 1H), 8,85-8,87(m, 1H); $m/z = 449,70$ (M-H).

Preparación 35: ácido 4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

- 5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 34 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 58.43%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,91 (d, $J = 17,32$ Hz, 1 H), 4,28 (d, $J = 17,32$ Hz, 1 H), 7,17-7,20 (m, 1 H), 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,45(s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,67-7,74(m, 2H), 8,31(d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 8,89(dd, $J_1 = 7,68$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 9,06(dd, $J_1 = 7,72$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), $m/z = 435,70$ (M-H).

Preparación 36: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

10

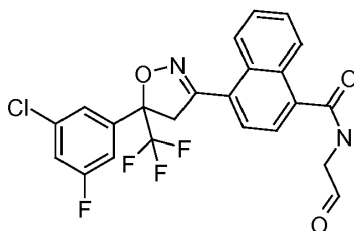


15

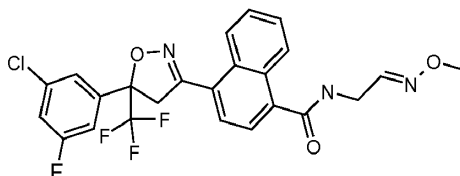
Preparado a partir del compuesto de la Preparación 35, de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 84,21 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,28 (s, 1H), 3,71 (q, $J = 5,16$ Hz, 2H), 3,86-3,92 (m, 3H), 4,38 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 6,45(t, $J = 5,26$ Hz, 1H), 7,17-7,19(m, 1H), 7,31 (d, $J = 9,08$ Hz, 1H), 7,44(s, 1H), 7,48(d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58(d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,60-7,67(m, 2H), 8,31 (dd, $J_1 = 2,16$ Hz, $J_2 = 5,56$ Hz, 1H), 8,81 (dd, $J_1 = 1,68$ Hz, $J_2 = 5,88$ Hz, 1H); $m/z = 478,70$ (M-H).

Preparación 37: (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

20



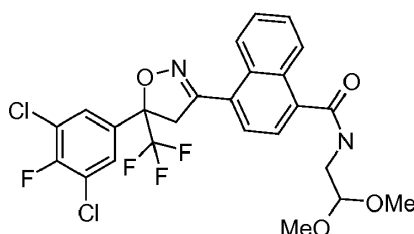
Preparado a partir del compuesto de la Preparación 35 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. $m/z = 476,60$ (M-H).

Ejemplo 19: (E/Z)-4-(5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 37, de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 24,03%. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,91-3,92(m, 1H), 4,23-4,35 (m, 3H), 6,39-6,50 (m, 1H), 7,17-7,24(m, 1H), 7,31 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 7,49(s, 1H), 7,50-7,68(m, 5H), 8,25-8,34 (m, 1H), 8,83 (d, J = 1,48 Hz, 1H); m/z : = 506,10 (M-H),

Preparación 38: 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-bis(metoxi)etil)-1-naftamida

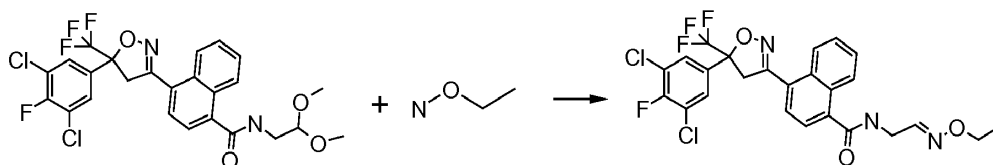
10



15

20

A una mezcla de aminoacetaldehído dimetil acetal (8,71 gm, 83 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a temperatura ambiente es añadido diimidazol de carbonilo (9,67 g, 58 mmol). La solución es agitada durante 30 minutos. A esta reacción es añadido ácido 4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftoico (23,0 g, 49 mmol) como un sólido. La solución es agitada durante tres horas y luego es concentrada para eliminar el disolvente. El material es separado entre acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml). Los orgánicos son concentrados y el producto es purificado en una columna de sílice (340 g) mediante la elución con cloruro de metileno y acetato de etilo a 0-15%. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H), 8,33 (1H), 7,76-7,60 (5H), 7,50 (1H), 6,30 (1H) 4,60 (1H), 4,25 (1H), 3,90 (1H), 3,70 (2H), 3,50 (6H); m/z (CI) 557 $[\text{M-H}]^+$. (Me representa metilo).

Ejemplo 20: (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(etoximino)etil)-1-naftamida

25

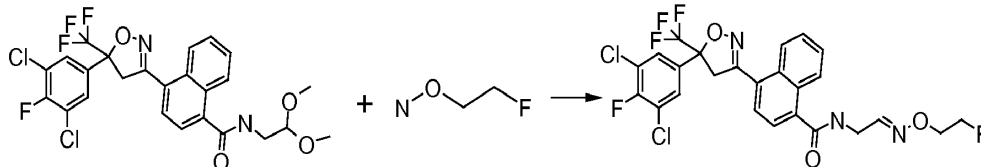
30

4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2,2-dimetoxietil)-1-naftamida (0,05 mmol) es disuelto en una mezcla 3:1 de metanol y tetrahidrofurano (1ml). Es añadido O-etilhidroxilamina (0,1 mmol), seguido de 3N HCl (ac.) (0,25ml) y ácido p-toluenosulfónico con soporte de sílice (100 mg). La mezcla de reacción es calentada a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción es filtrada y concentrada a sequedad a presión reducida. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 12,6 mg (MH^+ 556, tiempo de retención 7,59 min).

Condiciones de HPLC preparativa: Columna: Gemin NX C18 4,6 x 100, 5 μ

Fase móvil A: 0,1% de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de TFA en acetonitrilo (v/v). Gradiente: 90,0% H_2O /10,0% Acetonitrilo lineal a 10% H_2O /90% Acetonitrilo en 8 minutos, mantenimiento a 10% H_2O /90% Acetonitrilo a 10 minutos, reequilibrio nuevamente a 90,0% H_2O /10,0% Acetonitrilo a 12,0 minutos. Flujo: 1,0ml/minuto.

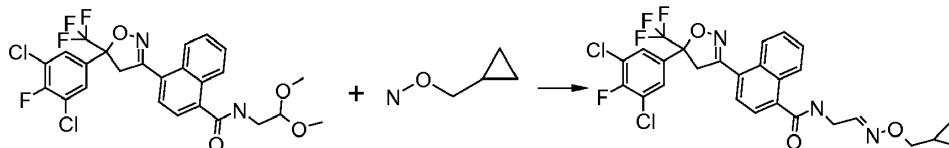
35

Ejemplo 21: (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-((2-fluoroetoxi)imino)etil)-1-naftamida

4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-(2,2-dimetoxietil)-1-naftamida (0,05mmol) es disuelto en una mezcla 3:1 de metanol y tetrahidrofurano (1ml). Es añadido O-(2-fluoroetil)hidroxilamina (0,1 mmol), seguido de 3N HCl (ac.) (0,25ml) y ácido p-toluenosulfónico con soporte de sílice (100 mg). La mezcla de reacción es calentada a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción es filtrada y concentrada a sequedad a presión reducida. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 7,7mg (MH+ 574, tiempo de retención 7,33 minutos).

Condiciones de HPLC preparativa: Columna: Gemin NX C18 4,6 x 100, 5 µ.

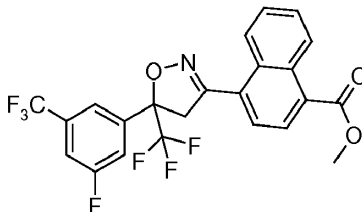
Fase móvil A: 0,1% de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de TFA en acetonitrilo (v/v). Gradiente: 90,0% H₂O/10,0% Acetonitrilo lineal a 10% H₂O/90% Acetonitrilo en 8 minutos, mantenimiento a 10% H₂O/90% Acetonitrilo a 10 minutos, reequilibrio nuevamente a 90,0% H₂O/10,0% Acetonitrilo a 12,0 minutos. Flujo: 1,0ml/minuto.

Ejemplo 22: (E/Z)-N-(2-((ciclopropilmetoxi)imino)etil)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1-naftamida

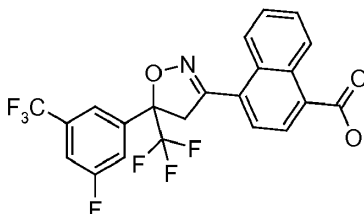
4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-(2,2-dimetoxietil)-1-naftamida (0,05mmol) es disuelto en una mezcla 3:1 de metanol y tetrahidrofurano (1ml). Es añadido O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (0,1mmol), seguida de 3N HCl (ac.) (0,25ml) y ácido p-toluenosulfónico con soporte de sílice (100 mg). La mezcla de reacción es calentada a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción es filtrada y concentrada a sequedad a presión reducida. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 13,7mg (MH+ 582, tiempo de retención 6,31 minutos).

Condiciones de HPLC preparativa: Columna: Gemin NX C18 4,6 x 100, 5 µ.

Fase móvil A: 0,1% de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de TFA en acetonitrilo (v/v). Gradiente: 90,0% H₂O/10,0% Acetonitrilo lineal a 10% H₂O/90% Acetonitrilo en 8 minutos, mantenimiento a 10% H₂O/90% Acetonitrilo a 10 minutos, reequilibrio nuevamente a 90,0% H₂O/10,0% Acetonitrilo a 12,0 minutos. Flujo: 1,0ml/minuto.

Preparación 38: éster metílico de ácido 4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

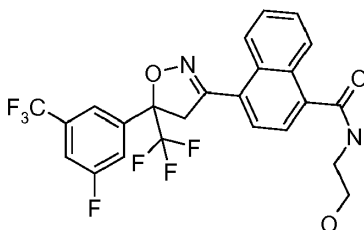
Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,3-dicloro-2-fluoro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento 56,74%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,92 (d, J = 17,32 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,32 (d, J = 17,24 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,64 Hz, 1 H), 7,60 -7,70 (m, 4 H), 8,08 (d, J = 7,56 Hz, 1 H), 8,78-8,80 (m, 1 H), 8,86-8,88 (m, 1 H); LC-MS (m/z): =484,10 (M-H).

Preparación 39: ácido 4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

- 5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 38 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento 92,27%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,92 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 17,20 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H), 7,54-7,69 (m, 5 H), 8,24 (d, *J* = 6,68 Hz, 1 H), 8,77-8,79 (m, Hz, 1 H), 9,01 (d, *J* = 5,44 Hz, 1 H); LC-MS (*m/z*): = 470,0 (M-H).

Preparación 40: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

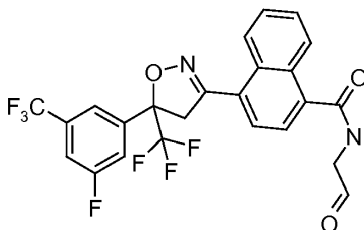
10



- 15 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 39 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 69,23%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,70-3,74 (m, 2 H), 3,89-3,93 (m, 3 H), 4,30 (d, *J* = 17,28 Hz, 1 H), 6,45 (bs, 1 H), 7,44 (d, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 4H), 8,30 (dd, *J*₁ = 1,88 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H), 8,82 (dd, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1H); LC-MS (*m/z*): = 515,10 (M+H).

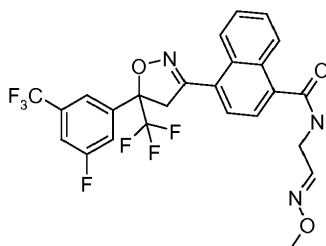
Preparación 41: (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4, 5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

20



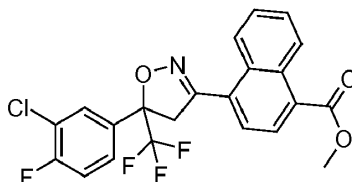
- Preparado a partir del compuesto de la Preparación 40 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. Rendimiento 69,6%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,92 (d, *J* = 17,16 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J*₁ = 3,12 Hz, *J*₂ = 17,24 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 4,92 Hz, 2H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,61-7,70 (m, 7H), 8,33 (dd, *J*₁ = 1,88 Hz, *J*₂ = 9,44 Hz, 1H), 8,84 (dd, *J*₁ = 2,16 Hz, *J*₂ = 7,40 Hz, 1H), 9,82 (s, 1 H); LC-MS (*m/z*): = 510,80 (M-H).

- 25 **Ejemplo 23: (E/Z)-4-[5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida**



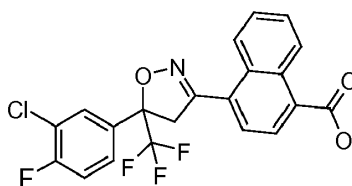
Preparado a partir del compuesto de la Preparación 41, de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 37,88%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84(s, 2H), 3,90-3,94(m, 1H), 3,92(s, 1H), 4,29-4,36(m, 3 H), 7,43 (d, $J=7,96$ Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,56-7,69 (m, 6H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,86 (d, $J=2,36$ Hz, 1H); LC-MS (m/z): = 539,90 (M-H).

5 **Preparación 42: éster metílico de ácido 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4, 5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



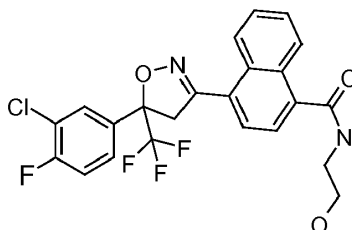
10 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 2-cloro-1-fluoro-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento = 65,38%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,95 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,26 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,64-7,73 (m, 3H), 8,09 (d, $J = 7,52$ Hz, 1H), 8,77-8,88(m, 2H); LC-MS (m/z): =449,70 (M-H)

15 **Preparación 43: ácido 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



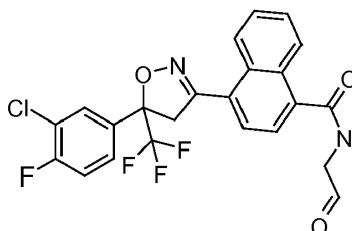
Preparado a partir del compuesto de la Preparación 42 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 84,84%. LC-MS (m/z): = 438,00 (M+H).

20 **Preparación 44: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



25 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 43 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento de 86,7%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24-1,26 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 2 H), 3,86-3,90 (m, 3 H), 4,24 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 6,49-6,50 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,46(d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51-7,57(m, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,78-8,80 (m, 1H); LC-MS (m/z): = 481,30 (M+H).

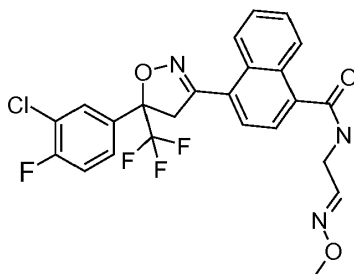
30 **Preparación 45: ácido 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico (2-oxoetil)-amida**



Preparado a partir del compuesto de la Preparación 44 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9. LC-MS (m/z): = 477,00 (M-H).

Ejemplo 24: (E/Z)-4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

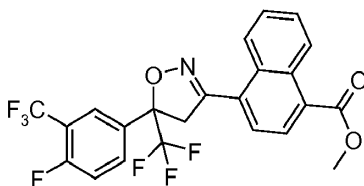
5



Preparado a partir del compuesto de la Preparación 45, de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento 28,04%. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 4,23-4,37 (m, 3H), 6,41-6,51 (m, 1H), 7,48-7,55(m, 3H), 7,63-7,66 (m, 3H), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,80-8,82 (m, 1H); LC-MS (m/z): = 506,20 (M-H).

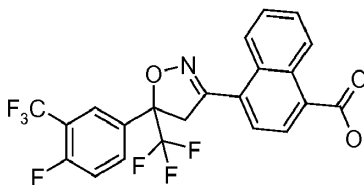
10

Preparación 46: éster metílico de ácido 4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

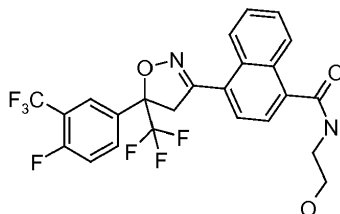


15 Preparado de acuerdo con la Preparación 6 que sustituye 1,3-dicloro-2-(trifluorometil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno por 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno. Rendimiento = 65%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,92 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,31 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,09 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 8,77-8,79 (m, 1H), 8,86-8,88 (m, 1H); LC-MS (m/z): = 486,0 (M+H).

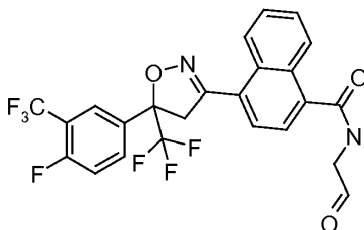
20 **Preparación 47: ácido 4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico**



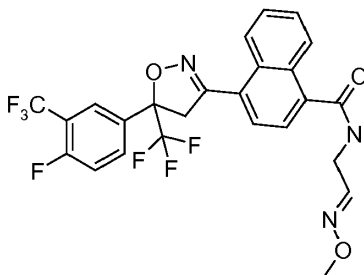
25 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 46 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 7. Rendimiento = 98,96%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,96 (d, J = 17,24 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 17,32 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,28 Hz, 1 H), 7,68-7,75 (m, 2 H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,29 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 7,72 Hz, 1H); LC-MS (m/z): = 472,4 (M+H).

Preparación 48: (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

- 5 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 47 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 8. Rendimiento 58,30%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,88-3,94 (m, 3 H), 4,30 (d, $J = 17,16$ Hz, 1 H), 7,32 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 7,44$ Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,19-8,31 (m, 1H), 8,79-8,82 (m, 1H); LC-MS (m/z): = 514,90 (M+H).

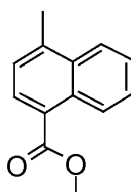
Preparación 49: (2-oxoetil)-amida de ácido 4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico

Preparado a partir del compuesto de la Preparación 48 de acuerdo con el procedimiento de Preparación 9.

Ejemplo 25: (E/Z)-4-[5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida

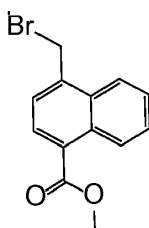
- 20 Preparado a partir del compuesto de la Preparación 49, de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 3. Rendimiento de 14%. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ : (Mezcla de isómero E y Z) 3,84 (s, 2H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,28-4,37 (m, 3H), 6,38-6,50 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,27-8,34 (m, 1H), 8,81 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,04$ Hz, 1H); LC-MS (m/z): = 542,0 (M+H).

Como ha sido descrito anteriormente en el Esquema 1a, el Intermediario 3 también puede ser sintetizado de acuerdo con las siguientes preparaciones.

Preparación 50: éster metílico de ácido 4-metilnaftaleno-1-carboxílico

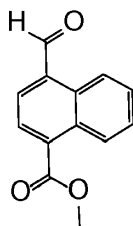
A una solución agitada de ácido 4-metilnaftaleno-1-carboxílico (10g, 53,70 mmol) en DMF seco (50 ml) es añadido carbonato de potasio (11,14g, 80,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción es enfriada a 0°C y es añadido gota a gota yoduro de metilo (11,44 g, 3,04 ml, 80,55 mmol). La mezcla de reacción resultante es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC usando 10% de EtOAc en hexano. R_f del nuevo punto y el material de partida fue de 0,7 y 0,1 respectivamente. Una vez consumido el material de partida, la mezcla de reacción es inactivada con agua helada (150 ml) y extraída con EtOAc (2x 150 ml). La capa orgánica combinada es lavada con agua (300 ml), salmuera (200 ml) y es secada sobre sulfato de sodio. La capa orgánica es evaporada al vacío para dar un aceite espeso de color naranja. El compuesto bruto es purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. El compuesto deseado es eluido en 9% en EtOAc en hexano para dar un líquido incoloro (10,85g, 99%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,73 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 7,34 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,54-7,63 (m, 2 H), 8,04 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 7,44$ Hz, 1 H), 8,95 (d, $J = 8,12$ Hz, 1 H); LC-MS (m/z): = 201,10 (M+H).

Preparación 51: éster metílico de ácido 4-bromometil-naftaleno-1-carboxílico



A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-metil-naftaleno-1-carboxílico (Preparación 50, 10,85 g, 54,18 mmol) en CCl_4 (500 ml) es añadido N-bromosuccinamida (9,93 g, 55,81 mmol) seguido de AIBN (0,1 g, 0,612 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante es calentada a reflujo durante 3 horas. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC usando 5% de EtOAc en hexano. R_f del nuevo punto y del material de partida es de 0,8 y 0,7 respectivamente. Una vez consumido el material de partida, la mezcla de reacción es concentrada al vacío al residuo. El residuo es disuelto en EtOAc (300 ml) y es lavado con agua (2x300 ml), salmuera (300ml), es secado sobre sulfato de sodio y es evaporado al vacío para dar un semisólido de color amarillo pálido. El producto bruto es purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. El producto deseado es eluido en 4% de EtOAc en hexano para dar un sólido blanco (10,5g, 69,39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,00 (s, 3 H), 4,93 (s, 2 H), 7,56 (d, $J = 7,48$ Hz, 1 H), 7,62-7,68 (m, 2 H), 8,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 8,17-8,20 (m, 1 H), 8,90-8,93 (m, 1 H).

Preparación 52: éster metílico de ácido 4-formilnaftaleno-1-carboxílico



A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-bromometil-naftaleno-1-carboxílico (Preparación 51, 10,5 g, 37,63 mmol) en DMSO (99,36 ml) es añadido bicarbonato de sodio (6,32 g, 75,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante es calentada a 95°C durante 3 horas. El progreso de la reacción es monitorizado por TLC usando 10% de EtOAc en hexano. R_f del nuevo punto y de material de partida es de 0,7 y 0,8 respectivamente. Una vez consumido el material de partida, la mezcla de reacción es inactivada con agua (400 ml) y extraída con EtOAc (2x300 ml). La capa orgánica combinada es secada sobre sulfato de sodio y es evaporada al vacío para obtener una masa gruesa de color marrón. El compuesto bruto es purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. El producto deseado es eluido en 4,5% de EtOAc en hexano para dar un sólido verde tenue (4,2g, 52,17%). El compuesto es el mismo que el de la Preparación 3.

Ensayos biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención es probada contra pulgas y moscas de los cuernos mediante los procedimientos de prueba descritos a continuación.

Ensayo de alimentación de la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*)

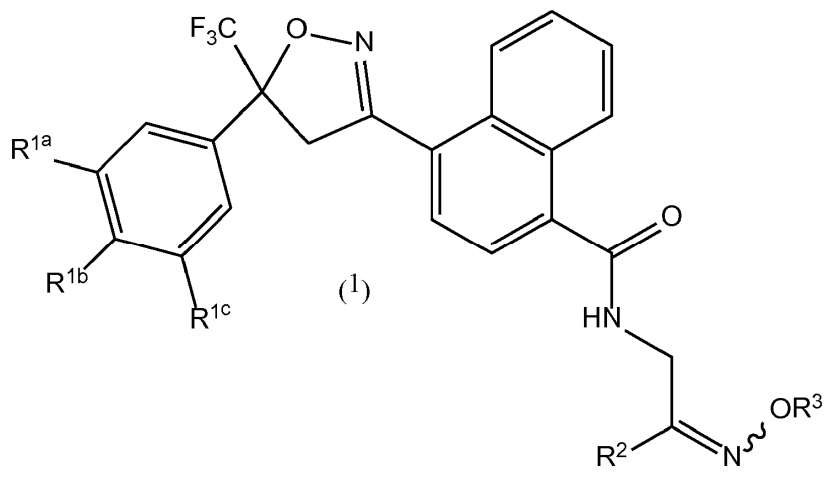
- 5 Los compuestos de la Fórmula (1) son disueltos en DMSO y son añadidas alícuotas a sangre bovina citratada en una placa de Petri revestida con membrana. Aproximadamente diez moscas de los cuernos son colocadas en cada placa de Petri y son revestidas. A las moscas les es permitido alimentarse de las células sanguíneas tratadas. Las moscas son mantenidas a aproximadamente 26,67°C con un mínimo de aproximadamente 50% de humedad relativa. Las moscas son examinadas para determinar su capacidad de derribo y mortalidad en aproximadamente 2 y 24 horas.
- 10 Los datos del punto final son registrados como una dosis letal de 90% (LD⁹⁰) en µg/ml. En este ensayo, los Ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 12, 21 y 23-25 demostraron una LD⁹⁰ de 1 µg/ml; los Ejemplos 11, 13-15, 17-20 y 22 demostraron una LD⁹⁰ de 3 µg/ml; y el Ejemplo 10 demostró una LD⁹⁰ de 10 µg/ml.

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

- 15 Los compuestos de la Fórmula (1) son disueltos en DMSO y son añadidas alícuotas a sangre bovina citratada en una placa de Petri revestida con membrana precalentada a 37°C. Son colocados tubos de alimentación que contienen aproximadamente 30-35 pulgas adultas en las placas de Petri. A las pulgas les se permitido alimentarse durante aproximadamente 2 horas. Las pulgas son observadas para su derribo y/o muerte en aproximadamente 2 y 24 horas. Los datos del punto final son registrados como una dosis eficaz de 80% (ED⁸⁰) en µg/ml. En este ensayo, los Ejemplos 3 y 16-17 demostraron una ED⁸⁰ de 1 µg/ml; los Ejemplos 5, 6 y 11 demostraron una ED⁸⁰ de 3 µg/ml; los Ejemplos 1,
- 20 2 y 10 demostraron una ED⁸⁰ de 10 µg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (1)



5 en el que

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son seleccionados cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo y haloalquilo C_1-C_6 ;

R^2 es H o metilo;

R^3 es H, metilo, etilo, isopropilo, $-CH_2$ ciclopropilo, $-CF_3$ o $-CH_2CH_2F$; y

10 es un enlace que representa los isómeros geométricos E y Z;

estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son seleccionados cada uno de forma independiente de hidrógeno, cloro, flúor y $-CF_3$; estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

- 15 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son seleccionados cada uno de forma independiente de hidrógeno, cloro y flúor; y estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

20 (E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(isopropoxiimino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(hidroxiimino)etil)-1-naftamida;

25 (Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)propil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-((2-fluoroetoxi)imino)etil)-1-naftamida;

30 (E/Z)-4-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida;

(E/Z)-4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida; y

(E/Z)-4-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metoximino)etil)-1-naftamida; estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.

5. Una composición que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de la Fórmula (1) definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo.
6. La composición de la reivindicación 5 que comprende además un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico o veterinario.
7. La composición de la reivindicación 5 o 6 que comprende además al menos un agente veterinario adicional.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que dicho agente veterinario adicional es seleccionado del grupo que consiste en eprinomectina, avermectina, abamectina, ivermectina, selamectina, moxidectina, doramectina, oxima de milbemicina, antihelmíntico, DEET, derquantel, demiditraz, amitraz, fipronil, S-metopreno, piriproxifeno, imidacloprid, indoxacarb, derivados o metabolitos de indoxacarb, metaflumizona, permetrina, aminoacetoniitrilo, piretrina y spinosad, o mezclas de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho agente veterinario adicional es seleccionado de ivermectina, avermectina, abamectina, doramectina, selamectina, moxidectina u oxima de milbemicina, y mezclas de los mismos.
10. Un compuesto de la Fórmula (1) definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, estereoisómeros del mismo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario, o una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, para uso en el tratamiento de una infestación parasitaria en un animal.
11. Un compuesto de la Fórmula (1) definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, estereoisómeros del mismo, y sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario del mismo, o una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, para uso como un medicamento.
12. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el animal es un animal de compañía o ganado.
13. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto o composición es formulado para administración oral, tópica o subcutánea.