

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041013**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.30(21) Номер заявки
201892245(22) Дата подачи заявки
2017.04.05(51) Int. Cl. **C07D 261/04** (2006.01)
C07D 453/04 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО-ОБОГАЩЕННЫХ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**(31) **62/319,207**(32) **2016.04.06**(33) **US**(43) **2019.07.31**(86) **PCT/US2017/026245**(87) **WO 2017/176948 2017.10.12**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮэсЭй ИНК. (US)**(72) Изобретатель:
**Ян Чуньхуа, Лё Ир Де Фалуа Лонг
Патрик, Менг Чарльз К., Лонг Алан
(US), Горте Де Ври Ролоф Йоан, Байон
Брюно, Лафон Сильвен, Ге Де Сен
Мишель Мириам, Козлович Стефан
(FR)**(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) KAZUTAKA MATOBA ET AL.: "Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 2-Isoxazolines: Asymmetric Hydroxylamine/Enone Cascade Reaction", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 49, no. 33, 2010, pages 5762-5766, XP055003070, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201002065 the whole document schemes 1-4; figure 1; table 2

WO-A1-2011104089

WO-A1-2012120399

WO-A1-2014090918

FABIO MORANA ET AL.: "Organocatalytic Asymmetric Synthesis of [beta]-Aryl-[beta]-isocyano Esters", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 354, no. 11-12, 2012, pages 2199-2210, XP055371404,

ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201200140 schemes 2, 3, 5; figure 1; table 4; compound 10e

PATRICIA MAZON ET AL.: "Unexpected metal base-dependent inversion of the enantioselectivity in the asymmetric synthesis of alpha-amino acids using phase-transfer catalysts derived from cinchonidine", TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 13, no. 20, 2002, pages 2181-2185, XP004390575, ISSN: 0957-4166, DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00611-0 scheme 1; table 1; compound 3a

MASAYUKI MATSUSHITA ET AL.: "High-Throughput Screening by Using a Blue-Fluorescent Antibody Sensor", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 42, no. 48, 2003, pages 5984-5987, XP055388731, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.200352793 schemes 2, 3; compounds CD5, QN5; figure 1

ROBERTO CECCARELLI ET AL.: "Organocatalytic regioselective Michael additions of cyclic enones via asymmetric phase transfer catalysis", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 4, no. 23, 2006, pages 4281-4284, XP055371328, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/b612606e schemes 1, 2; tables 1-3; compounds 3l, 3n

BILGE BAYTEKIN ET AL.: "Dendrimer Disassembly in the Gas Phase: A Cascade Fragmentation Reaction of Fréchet Dendrons", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 15, no. 29, 2009, pages 7139-7149, XP055388726, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.200900403 compounds Q-B1, Q-N1

AURÉLIE CLARAZ ET AL.: "Chiral Quaternary Ammonium Aryloxide/N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide Combination as Efficient Organocatalytic System for the Direct Vinylogous Aldol Reaction of (5H)-Furan-2-one Derivatives", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 355, no. 5, 2013, pages 841-846, XP055388724, ISSN: 1615-4150, DOI: 10.1002/adsc.201201041 scheme 1; figures 2-4; tables 1, 2; compound QN+5

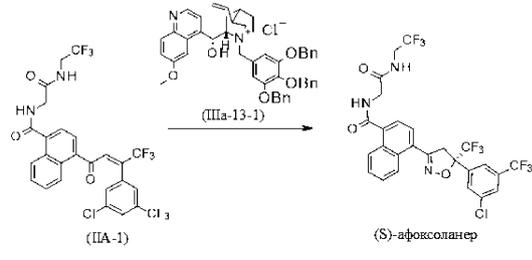
WO-A2-2009002809

(57) Настоящее изобретение касается способов получения противопаразитарных изоксазолиновых соединений, обогащенных одним энантиомером, с применением хиинового хирального катализатора межфазного переноса.

041013 B1

041013 B1

041013 B1



041013 B1

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны стереоселективные способы получения изоксазолиновых соединений, обогащенных одним энантиомером. В настоящем изобретении описаны также новые хининовые хиральные катализаторы межфазного переноса и способы получения новых катализаторов.

Предшествующий уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к паразитарным инфеcтациям/инфекциям. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как насекомые, и эндопаразитами, такими как нематоды и другие черви. Одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто инфицируются одним или несколькими из следующих эктопаразитов:

блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.);

паразитиформные клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. и т.п.);

акариформные клещи (например, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., и т.п.);

вши (например, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. и т.п.);

москиты (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. и т.п.);

мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. и т.п.).

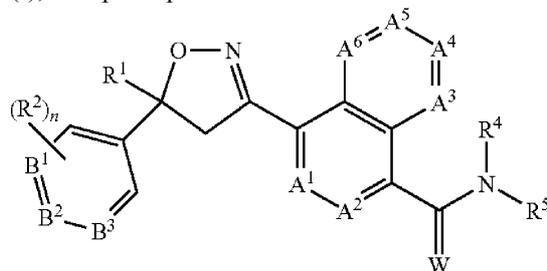
Блохи являются особенной проблемой, потому что они не только отрицательно воздействуют на здоровье животного или человека, но также вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также передают животным и людям патогенные агенты, такие как ленточный червь (*Dipylidium caninum*).

Сходным образом для физического и/или психологического здоровья животного или человека также вредны клещи. Однако наиболее серьезная проблема, связанная с клещами, заключается в том, что они являются переносчиками патогенных агентов, действующих как на людей, так и на животных. Основные болезни, которые могут передаваться клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia* spp.) и риккетсиозы (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор). Клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич у хозяина. Иногда эти токсины могут быть фатальными для хозяина.

Аналогично сельскохозяйственные животные также восприимчивы к паразитарным инфеcтациям. Например, крупный рогатый скот может стать жертвой большого числа паразитов. Доминирующим паразитом крупного рогатого скота являются клещи рода *Rhipicephalus* (*Boophilus*), особенно относящиеся к виду *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*. Клещи, такие как *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, с трудом поддаются контролю, так как они живут на пастбищах для сельскохозяйственных животных.

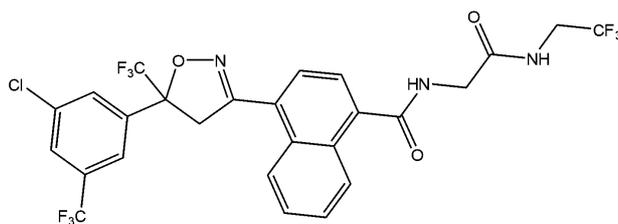
Животные и люди также страдают от эндопаразитических инфекций, включая, например, гельминтоз, вызванных группой паразитических червей, классифицированных как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты негативно влияют на питание животного и наносят большой экономический урон при выращивании свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, а также негативно влияют на домашних животных и домашнюю птицу. Другие паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и людей, включают представителей рода *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, и паразитов, которые обнаруживаются в крови или других тканях и органах, таких как филярийные черви и дополнительные кишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Недавно было показано, что изоксазол- и изоксазолин-содержащие соединения эффективны против паразитов, которые поражают животных. Например, в патентах США 7964204 и 8410153 (DuPont, оба включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны изоксазолиновые соединения, имеющие приведенную ниже формулу (I), которые проявляют активность в отношении эктопаразитов.



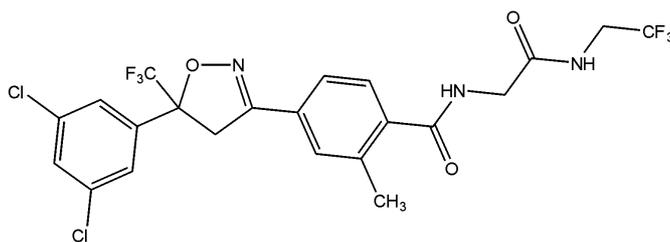
(I)

Особенно активное изоксазолиновое соединение, 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид, известно под непатентованным названием афоксоланер. Афоксоланер имеет следующую химическую структуру:

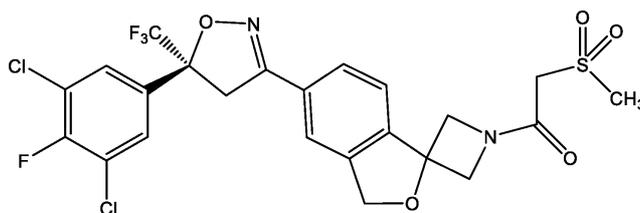


Афоксоланер

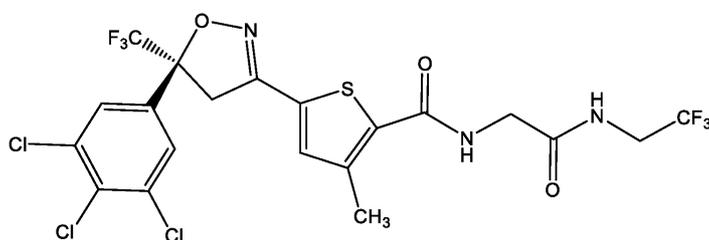
Другие изоксазолиновые соединения, которые показали высокую активность против паразитических насекомых и паукообразных, известны под запатентованными названиями флуруланер (см. патент США 7662972, который включен в настоящий текст посредством ссылки), сароланер (см. патент США 846615, который включен в настоящий текст посредством ссылки) и лотиланер (см., например, патент США 8383659, который включен в настоящий текст посредством ссылки). Структуры этих соединений показаны ниже:



Флуруланер



Сароланер



Лотиланер

Кроме того, в опубликованных заявках на патент US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 и WO 2007/075459 A2, и в патенте США 7951828 (все включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения.

В данной области известно, что изоксазолиновые соединения, содержащие хиральный четвертичный атом углерода, такой как атом углерода, соседний с кислородом в изоксазолиновом цикле описанных выше соединений, имеют по меньшей мере два оптических изомера (энантиомеры), представляющие собой зеркальные отражения друг друга. Кроме того, в случае биологически активных соединений иногда один из энантиомеров более активен, чем другой энантиомер. Кроме того, в случае биологически активных соединений иногда один из энантиомеров менее токсичен, чем другой энантиомер. Поэтому в случае оптически активных соединений желательно применять энантиомер, являющийся более активным и менее токсичным (эутомер). Однако, выделение наиболее активного энантиомера из смеси может быть дорогим и приводит к утилизации до половины полученного рацемического продукта.

Описаны способы получения определенных изоксазолиновых соединений, обогащенных энантиомером, с применением некоторых межфазных катализаторов на основе цинхоновых алкалоидов. Например, в US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, WO 2013/116236 A1 и WO 2014/081800 A1 (включены в настоящий текст посредством ссылки) описан синтез некоторых изоксазолиновых действующих веществ, обогащенных энантиомером, с применением межфазных катализаторов на основе цинхоновых

алкалоидов. Кроме того, в работе Matoba et al., Angew. Chem. 2010, 122, 5898-5902 описан хиральный синтез некоторых пестицидных изоксазолиновых действующих веществ. Однако в указанных документах не описаны способы и катализаторы, описанные в настоящем тексте.

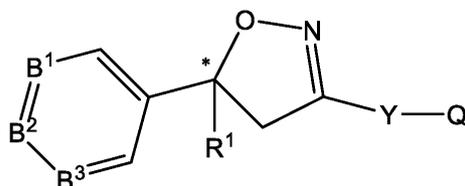
Включение посредством ссылки

Любые вышеупомянутые заявки и все документы, процитированные в них или в ходе их рассмотрения ("документы, процитированные в заявке"), и все документы или ссылки в документах, процитированных в заявке, и все документы, процитированные или упоминаемые в настоящем документе («документы, процитированные в настоящем документе»), и все документы, процитированные или упомянутые в документах, процитированных в настоящем документе, вместе со всеми инструкциями производителя, описаниями, техническими описаниями изделия и технологическими картами для любых продуктов, упомянутых в настоящем документе, или в любом документе, включенном посредством ссылки в настоящий документ, включены в настоящий документ посредством ссылки и могут быть использованы при практическом осуществлении изобретения.

Цитирование или упоминание какого-либо документа в настоящей заявке не является признанием того, что такой документ рассматривается как предшествующий уровень техники для настоящего изобретения.

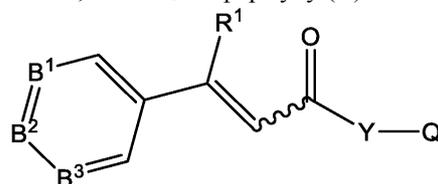
Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение касается способов получения энантиомерно обогащенных противопаразитарных изоксазолиновых соединений и новых межфазных катализаторов, которые могут применяться в данных способах. В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего приведенную ниже формулу (I), которое обогащено одним энантиомером



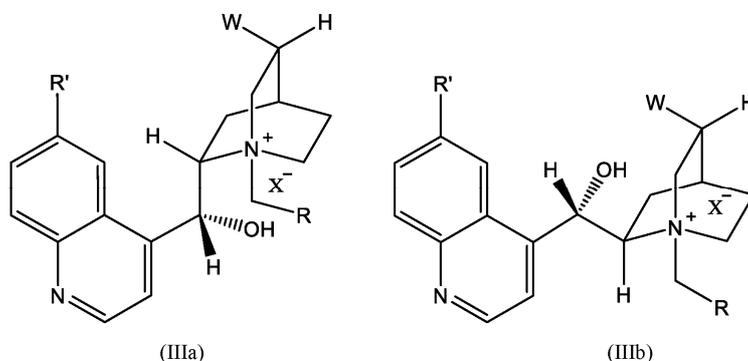
(I)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют указанные в настоящем тексте значения и где звездочка означает, что данный атом углерода представляет собой хиральный четвертичный атом углерода, включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb)



(IIIa)

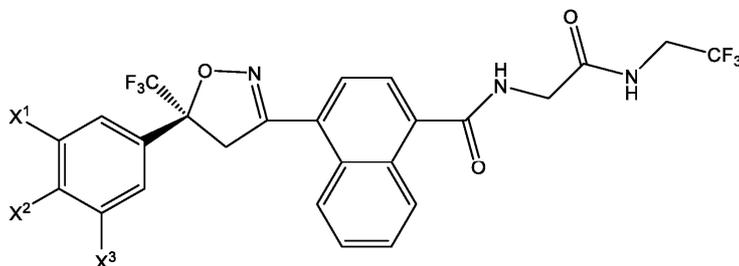
(IIIb)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше аралкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой противоион, включая галогеновый, мезилатный, тозилатный, трифлат, брозилатный, нонилатный, трезилатный противоион и т.п.

Было показано, что (S)-энантиомер противопаразитарных соединений, имеющих формулу (I), более

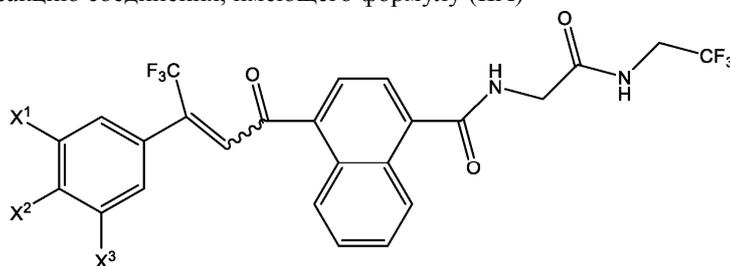
активен против эктопаразитов (например, блох и клещей), чем (R)-энантиомер. (S)-энантиомер описанных в настоящем тексте соединений образуется как главный продукт при применении межфазного катализатора, имеющего формулу (IIIa), и (R)-энантиомер образуется как главный продукт при применении (IIIb).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, которое обогащено (S)-энантиомером



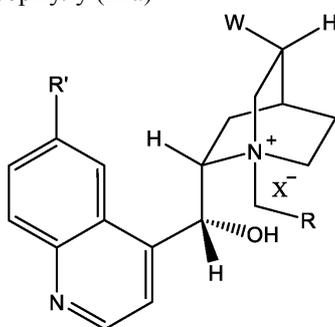
(S)-IA

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIa)



(IIa)

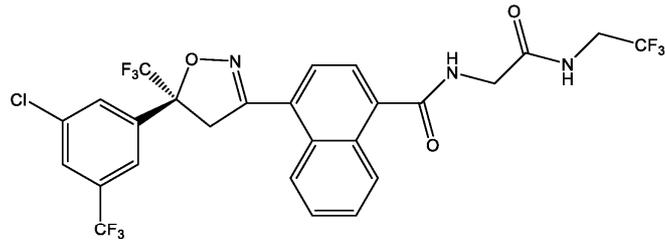
где X^1 , X^2 и X^3 имеют значения, указанные выше для формулы IA, с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



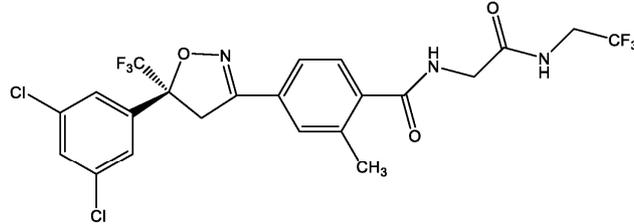
(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами, диалкиламино-группами или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион.

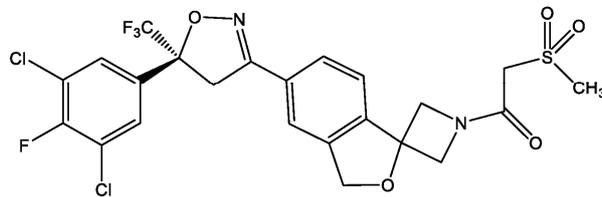
В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны способы получения указанных ниже соединений, обогащенных (S)-энантиомером, с применением хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



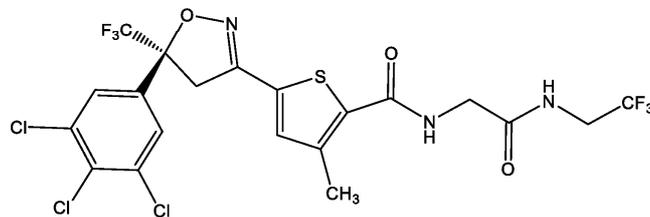
(S)-афоксоланер



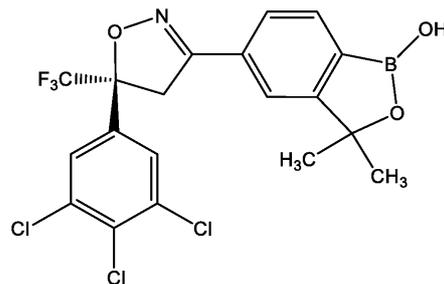
(S)-флуруаланер



Сароланер



Лотиланер



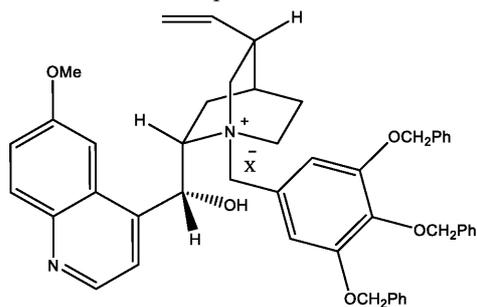
(S)-ID-1

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, полученные с применением хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa), очищают и далее обогащают (S)-энантиомером путем кристаллизации с применением ароматического растворителя, включая (но не ограничиваясь только ими), толуол, этилбензол, ксилол, хлорбензол, о-дихлорбензол, фторбензол, анизол и мезитилен.

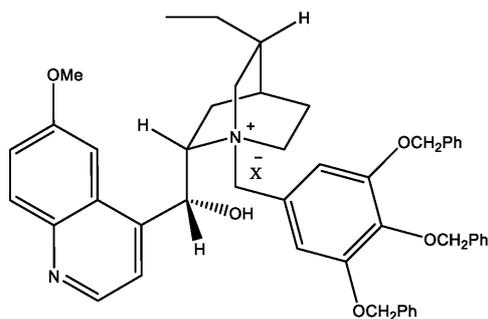
В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны паразитицидные ветеринарные композиции, содержащие соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, и способы и применения указанных соединений и композиций для лечения и профилактики паразитических инфеcтаций и инфекций у животных. Также входят в объем настоящего изобретения сельскохозяйственные композиции, способы и применения, включающие соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, для борьбы с вредителями животных и защиты урожая и растений от этих вредителей.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан новый и инновационный межфазный катализатор, имеющий формулу (IIIa-13-1), формулу (IIIa-13-2), формулу (IIIa-13-3), или форму-

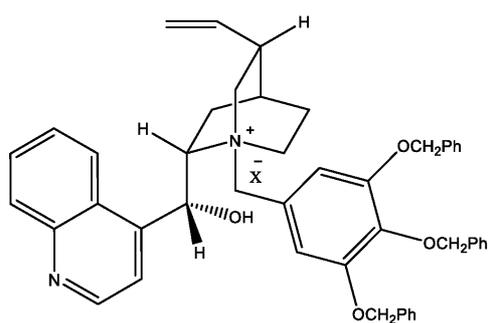
лу (Ша-13-4), или смесь любых из этих катализаторов



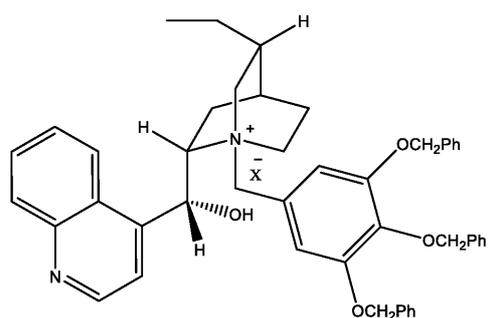
(Ша-13-1)



(Ша-13-2)



(Ша-13-3)



(Ша-13-4)

где X представляет собой противоион. В одном варианте катализаторов, имеющих формулу (Ша-13-1), (Ша-13-2), (Ша-13-3) или (Ша-13-4), X представляет собой галогеновый противоион, такой как хлорид.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны новые и инновационные способы получения описанных в настоящем тексте хиральных катализаторов межфазного переноса.

Целью настоящего изобретения является не включать в настоящее изобретение никакой ранее известный продукт, способ получения или способ применения продукта, так что Заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ или метод. Также следует отметить, что настоящее изобретение не включает в свой объем никакой продукт, способ получения продукта или способ применения продукта, который не соответствует письменному описанию и требовани-

ям USPTO (35 U.S.C. §112, первый абзац) или ЕРО (Статья 83 в ЕРС), так что заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ получения продукта или способ применения продукта.

Эти и другие варианты осуществления описаны в следующем далее подробном описании или являются очевидно следующими из него.

Краткое описание чертежей

Следующее далее подробное описание, приведенное в качестве примера, а не ограничивающее настоящее изобретение только описанными частными вариантами осуществления, будет более понятно в связке с прилагающимися чертежами.

Фиг. 1 представляет собой ^1H ЯМР спектр хирального катализатора межфазного переноса (Ша-13-1), полученного в примере 1.

Фиг. 2 представляет собой LCMS (ВЭЖХ-Масс) спектр хирального катализатора межфазного переноса (Ша-13-1), полученного в примере 1.

Фиг. 3 представляет собой ^1H ЯМР спектр сольвата (S)-афоксоланер-толуол, полученного в примере 7, в ДМСО- d_6 .

Фиг. 4 представляет собой ^1H ЯМР спектр афоксоланера (рацемического) в ДМСО- d_6 .

Фиг. 5 представляет собой хиральную ВЭЖХ-хроматограмму афоксоланера с применением ВЭЖХ метода, описанного в примере 3.

Фиг. 6 представляет собой хиральную ВЭЖХ-хроматограмму (S)-афоксоланера, полученного в примере 7, записанную с применением ВЭЖХ метода, описанного в примере 3.

На фиг. 7 показаны объединенные ТГА и ДСК профили кристаллического сольвата (S)-афоксоланер-толуол, описанного в примере 12.

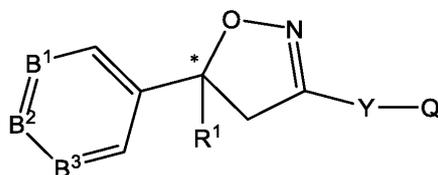
На фиг. 8 показана диаграмма рентгеновской дифракции на порошке для кристаллического толуольного сольвата (S)-афоксоланера, описанного в примере 12.

На фиг. 9 показана определенная методом рентгеноструктурного анализа структура кристаллического сольвата (S)-афоксоланер-толуол.

На фиг. 10 показана молекулярная структура (S)-афоксоланера, полученная с помощью программы Cerius 2.

Подробное описание

В первом аспекте, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего приведенную ниже формулу (I), которое обогащено одним энантиомером



(I)

где

B^1, B^2, B^3 каждый независимо представляют собой C-R или N;

каждый R независимо представляет собой H, галоген, циано-группу, $-\text{NO}_2$, алкил, галогеналкил, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу или алкоксикарбонил;

R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил;

Y представляет собой необязательно замещенный фенилен, нафтилен, инданилен, 5- или 6-членный гетероарил или 8-10-членный сконденсированный гетеробициклический, где необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси-группы, галогеналкокси-группы, алкилтио-группы, галогеналкилтио-группы, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино-группы, диалкиламино-группы, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$ и $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{S})$;

Q представляет собой $\text{T}-\text{NR}^2\text{R}^3$, группу $(-\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}-\text{R}^3$, OH, NH_2 , алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкиламино-группу, галогеналкиламино-группу, диалкиламино-группу, галогендиалкиламино-группу, тиол, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, или необязательно замещенное 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

T представляет собой $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CN})$, $\text{C}(=\text{O})$ или $\text{C}(=\text{S})$;

R^2 представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил;

R^3 представляет собой H, OR^7 , NR^8R^9 или Q^1 ; или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил, алкоксикар-

бонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или

R^2 и R^3 объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца, содержащего 2-6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, -CN, -NO₂ и алкокси-группы;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген; алкил, циклоалкил, алкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, галогеналкиламино-группу, диалкиламино-группу, дигалогеналкиламино-группу, циклоалкиламино-группу, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, галогеналкилкарбонил, галогеналкоксикарбонил, галогеналкиламинокарбонил, дигалогеналкиламинокарбонил, гидрокси-группу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q^2 ;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу, алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R^7 представляет собой H; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогена;

R^8 представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил;

R^9 представляет собой H; Q^3 ; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или

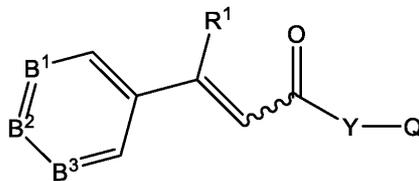
R^8 и R^9 объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца, содержащего 2-6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, -CN, -NO₂ и алкокси-группы;

Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 атома O, до 1 атома S и до 3 атомов N, каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^5 ;

Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

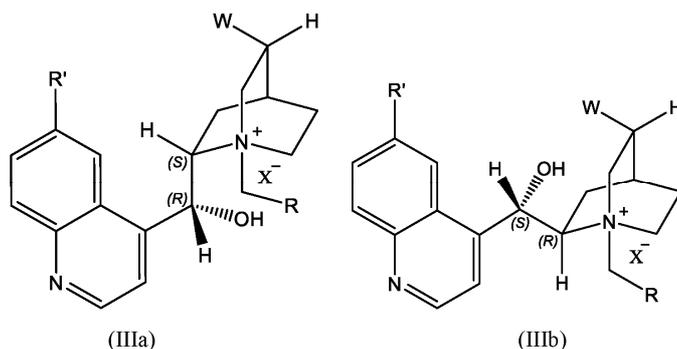
Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ; и n равен 1, 2 или 3;

где звездочка означает, что данный атом углерода представляет собой четвертичный атом углерода; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb)



где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше аралкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион. В приведенных выше структурах (IIIa) и (IIIb) для ясности показана стереохимия. В одном варианте осуществления, X представляет собой галогеновый противоион. В другом варианте осуществления, X представляет собой хлорид или бромид. В другом варианте осуществления, X представляет собой тозилатный, мезилатный, трифлатный, брозилатный, нозилатный или трезилатный противоион и т.п.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (I), которое обогащено одним энантиомером, который включает реакцию соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), с гидроксилмином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb); и выделение продукта кристаллизацией.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (I), которое обогащено одним энантиомером, который включает реакцию соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), с гидроксилмином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb); и выделение продукта кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (I), которое обогащено одним энантиомером, который включает реакцию соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), с гидроксилмином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb); и выделение продукта кристаллизацией из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или их комбинаций, или из смеси растворителей, содержащей один или больше из указанных растворителей.

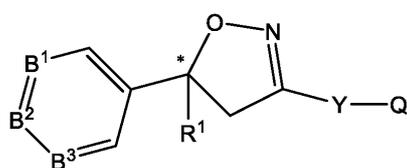
Хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa) или (IIIb), применяющийся по настоящему изобретению, является очень важным фактором для достижения наибольшего возможного обогащения целевым энантиомером. Было неожиданно обнаружено, что когда R в формуле (IIIa) или (IIIb) представляет собой арильный заместитель, включая фенильную группу, тип заместителя и степень замещения оказывают существенный эффект на стереоселективность реакции. Хотя хининовые катализаторы межфазного переноса известны и применялись для получения хиральных изоксазолиновых соединений (см, например, WO 2011/104089 A1, который включен в настоящий текст посредством ссылки), было неожиданно обнаружено, что определенные заместители неожиданно улучшают селективность реакции. Было обнаружено, что электронодонорные заместители, такие как алкокси-группы, у арильной или гетероарильной группы R повышают селективность в пользу (S)-энантиомера, если применяется (IIIa). Кроме того, множественное замещение арильной или гетероарильной группы R электронодонорными группами дополнительно повышает селективность реакции в пользу (S)-энантиомера. Разумеется, если стереохимия хирального катализатора обращенная, и применяется (IIIb), селективность наблюдается в пользу (R)-энантиомера.

Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых обстоятельствах могут применяться смеси межфазных катализаторов, описанных в настоящем тексте, для получения энантиомерно обогащенных изоксазолиновых соединений. Кроме того, следует понимать, что определенный катализатор (например, соответствующий формуле (IIIa-13-1)), может содержать небольшие количества других катализаторов, имеющих другую группу W (этил или винил) или R' (например, метокси-группу или атом водорода). Тем не менее, присутствие небольших количеств катализаторов, замещенных другими группами W и R', все равно приемлемо для получения энантиомерно обогащенных изоксазолиновых соединений, описанных в настоящем тексте.

Было обнаружено, что при применении хининового катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb), где R представляет собой фенильную группу, трижды замещенную аралкокси-группами, достигается неожиданно высокая селективность образования хиральных изоксазолиновых

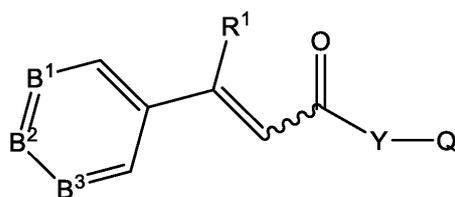
соединений, по сравнению с известными хининовыми катализаторами межфазного переноса, даже превосходящая хининовые катализаторы, в которых группа, соответствующая R, представляет собой арильную группу, замещенную одной или больше алкокси-группами. Так, было обнаружено, что катализаторы межфазного переноса, имеющие формулу (IIIa) или (IIIb), где R представляет собой фенильную группу, замещенную 1, 2, 3, 4 или 5 аралкокси-группами, обеспечивает неожиданную селективность в образовании хиральных изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (I), по сравнению с известными хининовыми катализаторами межфазного переноса. В одном предпочтительном варианте осуществления, хиральные хининовые катализаторы межфазного переноса замещены 1, 2, 3, 4 или 5 бензилокси-группами (-OCH₂Ph). В особенно предпочтительном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны хиральные хининовые катализаторы межфазного переноса, имеющие формулу (IIIa), где W представляет собой этил или винил, R' представляет собой метокси-группу или атом водорода, и R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил. Было показано, что эти катализаторы обеспечивают неожиданно улучшенную селективность в реакции получения изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (I), обогащенных (S)-энантиомерами.

Соответственно в одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ энантиоселективного синтеза противопаразитарного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I), обогащенного энантиомером



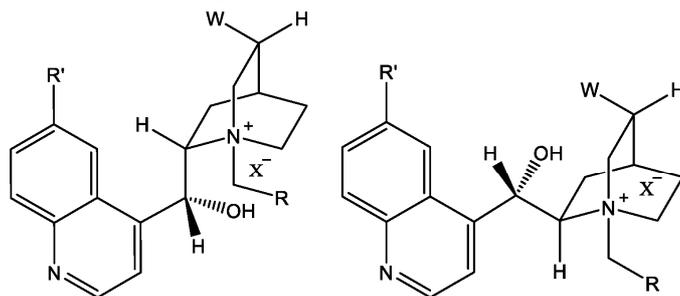
(I)

где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют указанные выше значения, включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb)

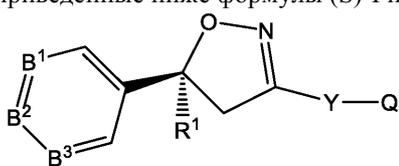


(IIIa)

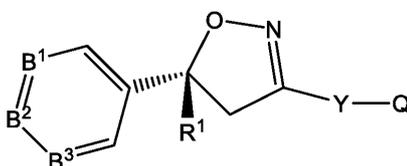
(IIIb)

где R представляет собой арил или гетероарил, который замещен одной или больше аралкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного соединения. В одном варианте осуществления, X представляет собой галогенидный анион. В другом варианте осуществления, X представляет собой хлорид или бромид. В другом варианте осуществления, X представляет собой тозилатный, мезилатный, трифлатный, брозилатный, нозилатный или трезилатный противоион, или т.п. В предпочтительном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения смеси изо-ксазолиновых соединений, имеющих приведенные ниже формулы (S)-I и (R)-I

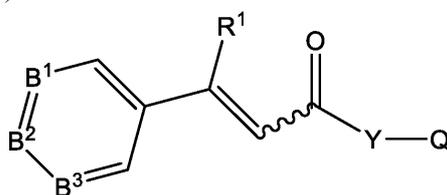


(S)-I



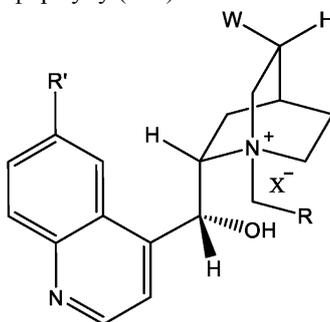
(R)-I

где смесь обогащена (S)-I; и
B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные выше для формулы (I); включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II):



(II)

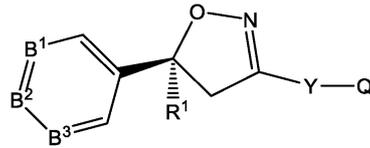
где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa):



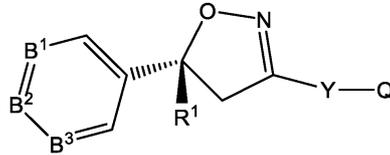
(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше алкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного соединения. В предпочтительном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером, выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером, кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером, кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения смеси изо-ксазолиновых соединений, имеющих приведенные ниже формулы (S)-I и (R)-I

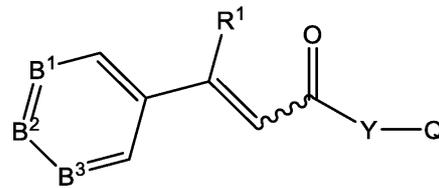


(S)-I



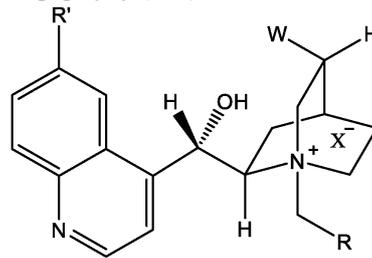
(R)-I

где смесь обогащена (R)-I, и
 B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные выше для формулы (I); включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

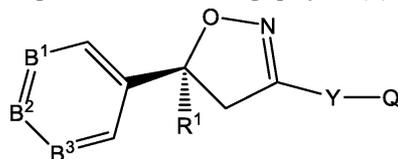
где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIb)



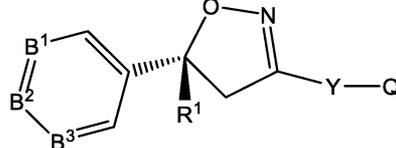
(IIIb)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше алкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения смеси изоксазолиновых соединений, имеющих приведенные ниже формулы (S)-I и (R)-I

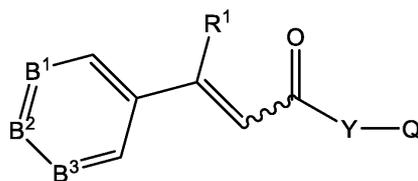


(S)-I



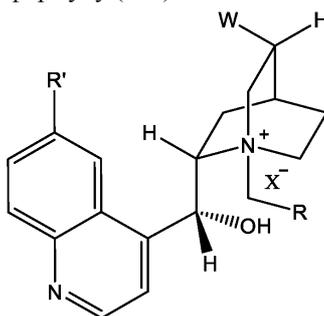
(R)-I

где смесь обогащена (S)-I; и
 B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные выше для формулы (I); включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



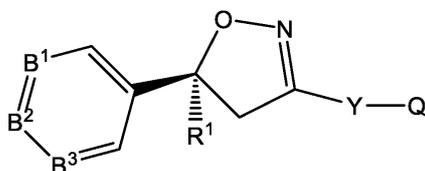
(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), амино-группами, C_1 - C_3 -алкиламино-группами или ди- C_1 - C_3 -алкиламино-группами; R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного соединения. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров, имеющих формулы (S)-I и (R)-I, где смесь обогащена энантиомером в весовом соотношении от примерно 55:45 до примерно 99.9:0.1, (S)-I к (R)-I. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров (S)-I и (R)-I, которая обогащена (S)-I в весовом соотношении от примерно 65:35 до примерно 99:1, (S)-I к (R)-I. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров (S)-I и (R)-I, где смесь обогащена (S)-I в весовом соотношении от примерно 70:30 до примерно 99:1, от примерно 80:20 до примерно 99:1, или от примерно 90:10 до примерно 99:1, (S)-I к (R)-I.

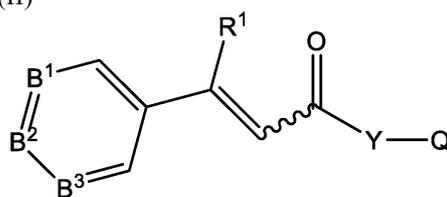
В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров (S)-I и (R)-I, где смесь обогащена (S)-I в весовом соотношении от примерно 85:15 до примерно 95:5, (S)-I к (R)-I. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров (S)-I и (R)-I, где смесь обогащена (S)-I в весовом соотношении от примерно 87:13 до примерно 93:7, (S)-I к (R)-I. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ синтеза смеси энантиомеров (S)-I и (R)-I, где смесь обогащена (S)-I в весовом соотношении от 95:5 до 99:1, (S)-I к (R)-I.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу (S)-I, в практически чистой энантиомерной форме ($\geq 99:1$, (S)-I к (R)-I)



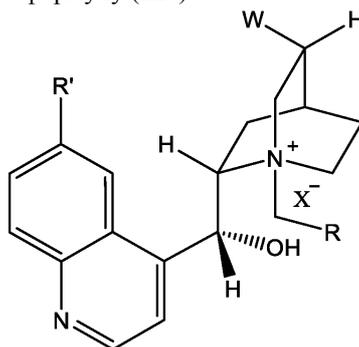
(S)-I

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные выше для формулы (I); включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси ($-OCH_2Ph$) группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение продукта кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (S)-I, кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, *o*-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, соединение, имеющее формулу (S)-I, кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте осуществления, выделение продукта кристаллизацией из ароматического растворителя приводит к выделению кристаллической сольватной твердой формы целевого энантиомера с ароматическим растворителем, что обеспечивает неожиданное выделение целевого энантиомера в чистом виде из реакционной смеси, поскольку рацемическое соединение не образует сольватной формы.

В одном варианте указанного способа, R в формуле (IIIa) или (IIIb) представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной аралкокси-группой. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный двумя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный тремя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный четырьмя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный пятью аралкокси-группами.

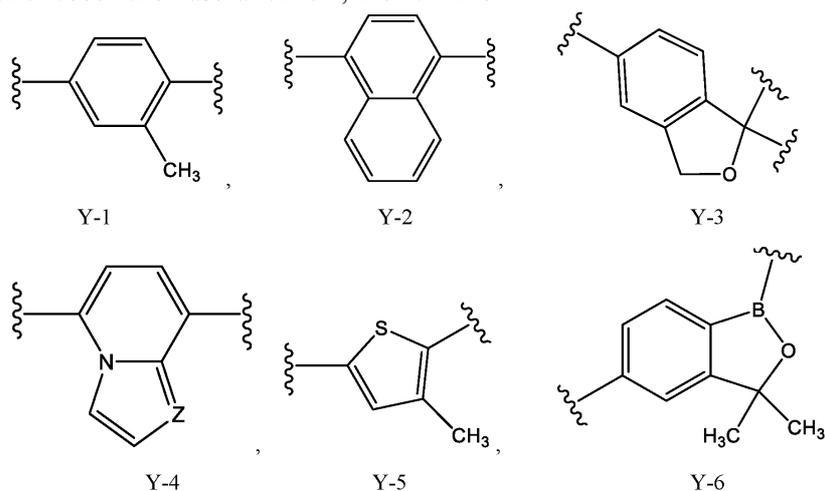
В другом варианте указанного способа, R в формуле (IIIa) или (IIIb) представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной бензилокси-группой ($-OCH_2Ph$), и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный двумя бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный тремя бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный четырьмя бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный пятью бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу.

В другом варианте указанного способа, R в формуле (IIIa) или (IIIb) представляет собой фенил, замещенный одной аралкокси-группой. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный двумя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный тремя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный четырьмя аралкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный пятью аралкокси-группами.

галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил. В другом варианте осуществления, B^1 , B^2 , B^3 в формуле (I) или формуле (II) представляют собой C -R, и каждый R независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. В одном варианте осуществления, B^1 , B^2 , B^3 в формуле (I) или формуле (II) представляют собой C -R, и каждый R независимо представляет собой H, Cl, F, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -фторалкил. В другом варианте осуществления, B^1 , B^2 , B^3 в формуле (I) или формуле (II) представляют собой C -R, и каждый R независимо представляет собой H, Cl, F или CF_3 .

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, Y в формуле (I) и формуле (II) представляет собой необязательно замещенный фенилен. В другом варианте осуществления, Y представляет собой необязательно замещенный нафтилен. В другом варианте осуществления, Y представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарилен содержащий 1, 2 или 3 атома, выбранных из S, N и O. В другом варианте осуществления, Y представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарилен, содержащий 1, 2 или 3 атома, выбранных из S, N и O.

В другом варианте указанного способа по настоящему изобретению, Y выбран из Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, где Z представляет собой атом азота или CH, Y-5 или Y-6



В одном варианте осуществления настоящего изобретения, группа Q в формуле (I) или формуле (II) представляет собой $T-NR^2R^3$. В другом варианте осуществления, Q представляет собой $T-NR^2R^3$, где R^2 представляет собой H или C_1 - C_3 -алкил, и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно имеющий заместитель R^4 . В другом варианте осуществления, Q представляет собой $T-NR^2R^3$, где R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный алкилтио-группой, галогеналкилтио-группой, алкилсульфинилом, галогеналкилсульфинилом, алкилсульфонилом, галогеналкилсульфонилом, алкилкарбонилем, алкоксикарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, галогеналкилкарбонилем, галогеналкоксикарбонилем, галогеналкиламинокарбонилем или дигалогеналкиламинокарбонилем. В другом варианте осуществления, Q представляет собой $T-NR^2R^3$, где R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный алкилтио-группой, галогеналкилтио-группой, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, галогеналкиламинокарбонилем или дигалогеналкиламинокарбонилем. В другом варианте осуществления, Q представляет собой $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. В другом варианте осуществления, Q представляет собой $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$. В другом варианте осуществления, Q представляет собой $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. В другом варианте осуществления, Q представляет собой группу $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

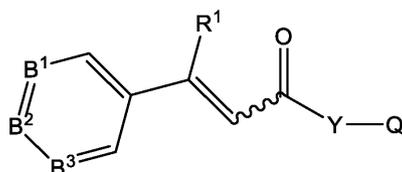
B^1 и B^3 независимо представляют собой C -Cl или C - CF_3 ;

B^2 представляет собой C -H, C -Cl или C -F;

R^1 представляет собой CF_3 ,

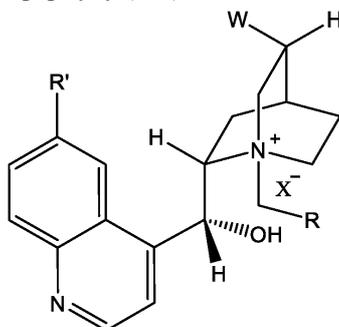
Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-4 или Y-5; и

Q представляет собой $-C(O)NR^2R^3$, где R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный алкилтио-группой, галогеналкилтио-группой, алкилсульфинилом, галогеналкилсульфинилом, алкилсульфонилом, галогеналкилсульфонилом, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, галогеналкиламинокарбонилем или дигалогеналкиламинокарбонилем; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси ($-OCH_2Ph$) группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

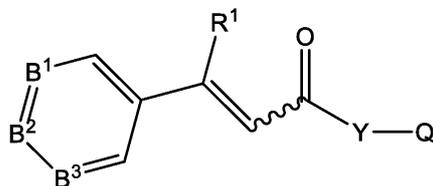
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

B^1 и B^3 независимо представляют собой $C-Cl$ или $C-CF_3$;

B^2 представляет собой $C-H$, $C-Cl$ или $C-F$; R^1 представляет собой CF_3 ,

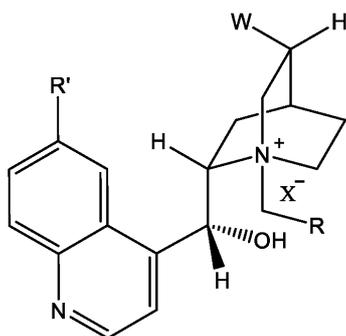
Y представляет собой $Y-1$, $Y-2$, $Y-4$ или $Y-5$; и

Q представляет собой $-C(O)-NR^2R^3$, где R^2 представляет собой H , и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилтио-группой, C_1 - C_3 -галогеналкилтио-группой, C_1 - C_3 -алкилсульфинилом, C_1 - C_3 -галогеналкилсульфинилом, C_1 - C_3 -алкилсульфонилом, C_1 - C_3 -галогеналкилсульфонилом, C_1 - C_3 -алкиламинокарбонил, C_1 - C_3 -диалкиламинокарбонил, C_1 - C_3 -галогеналкиламинокарбонил или C_1 - C_3 -дигалогеналкиламинокарбонил; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

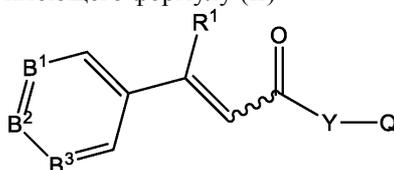
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

B¹ и B³ независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

B² представляет собой C-H, C-Cl или C-F; R¹ представляет собой CF₃;

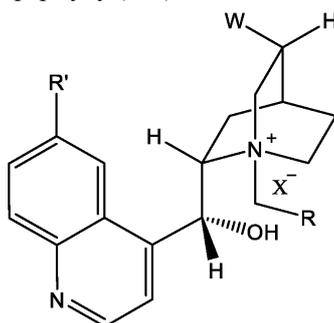
Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-4 или Y-5; и

Q представляет собой -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃ или -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси (-OCH₂Ph) группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

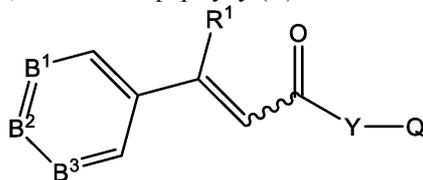
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

B^2 представляет собой C-H, C-Cl или C-F; R^1 представляет собой CF₃,

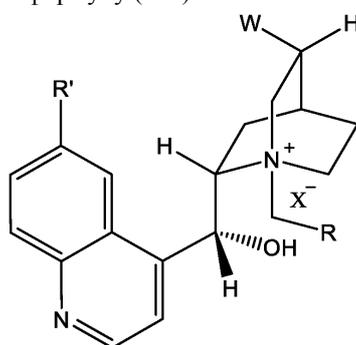
Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-4 или Y-5; и

Q представляет собой -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃ или -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

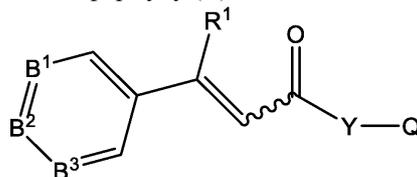
B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃;

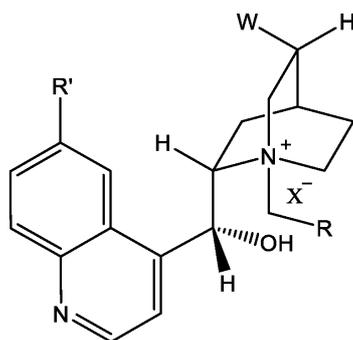
Y представляет собой Y-2; и

Q представляет собой -C(O)-NR²R³, где R² представляет собой H, и R³ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный алкилтио-группой, галогеналкилтио-группой, алкилсульфинилом, галогеналкилсульфинилом, алкилсульфонилом, галогеналкилсульфонилом, алкиламинокарбонилом, диалкиламинокарбонилом, галогеналкиламинокарбонилом или дигалогеналкиламинокарбонилом; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси (-OCH₂Ph) группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

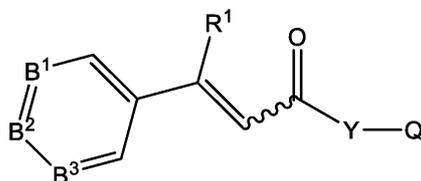
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

V¹ и V³ независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃; V² представляет собой C-H или C-F;

R¹ представляет собой CF₃,

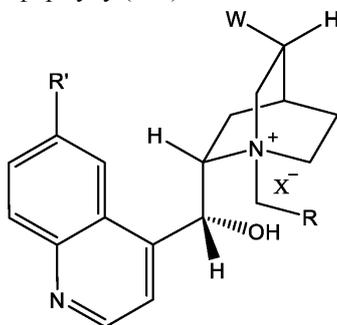
Y представляет собой Y-2; и

Q представляет собой -C(O)-NR²R³, где R² представляет собой H, и R³ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный алкилтио-группой, галогеналкилтио-группой, алкилсульфинилом, галогеналкилсульфинилом, алкилсульфонилом, галогеналкилсульфонилом, алкиламинокарбонилом, диалкиламинокарбонилом, галогеналкиламинокарбонилом или дигалогеналкиламинокарбонилом; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где V¹, V², V³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C₁-C₃-алкокси-группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или ме-

зитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

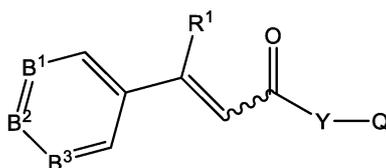
B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃,

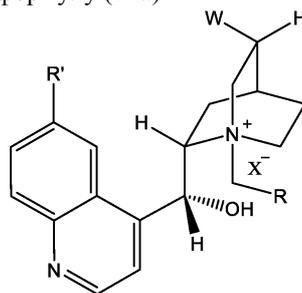
Y представляет собой Y-2; и

Q представляет собой -C(O)-NR²R³, где R² представляет собой H, и R³ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный C₁-C₃-алкилтио-группой, C₁-C₃-галогеналкилтио-группой, C₁-C₃-алкилсульфинилом, C₁-C₃-галогеналкилсульфинилом, C₁-C₃-алкилсульфонилом, C₁-C₃-галогеналкилсульфонилом, C₁-C₃-алкиламинокарбонилем, C₁-C₃-диалкиламинокарбонилем, C₁-C₃-галогеналкиламинокарбонилем или C₁-C₃-дигалогеналкиламинокарбонилем; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

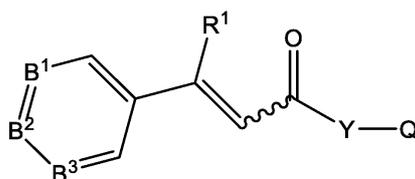
B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃,

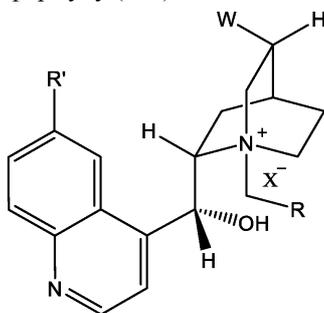
Y представляет собой Y-2; и

Q представляет собой -C(O)-NR²R³, где R² представляет собой H, и R³ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный C₁-C₃-алкилтио-группой, C₁-C₃-галогеналкилтио-группой, C₁-C₃-алкилсульфинилом, C₁-C₃-галогеналкилсульфинилом, C₁-C₃-алкилсульфонилом, C₁-C₃-галогеналкилсульфонилом, C₁-C₃-алкиламинокарбонилем, C₁-C₃-диалкиламинокарбонилем, C₁-C₃-галогеналкиламинокарбонилем или C₁-C₃-дигалогеналкиламинокарбонилем; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой фенильное кольцо, независимо замещенное в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

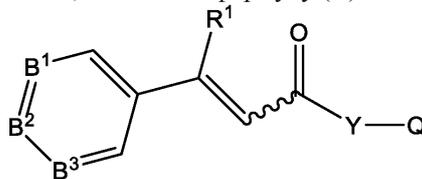
B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃,

Y представляет собой Y-2; и

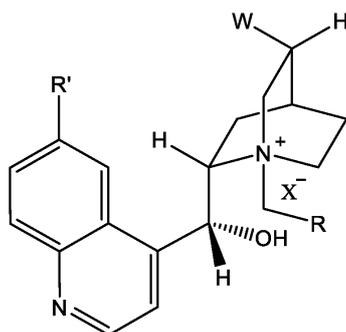
Q представляет собой -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ или -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной, двумя или тремя C₁-C₃-алкокси-группами, W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, где

B¹ и B³ независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

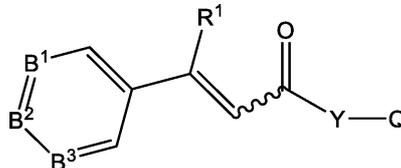
B² представляет собой C-H или C-F;

R¹ представляет собой CF₃,

Y представляет собой Y-2; и

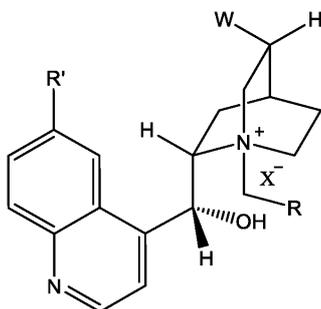
Q представляет собой -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ или -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочти-

тельном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантимером, где

B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

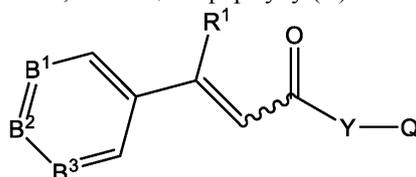
B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃,

Y представляет собой Y-2; и

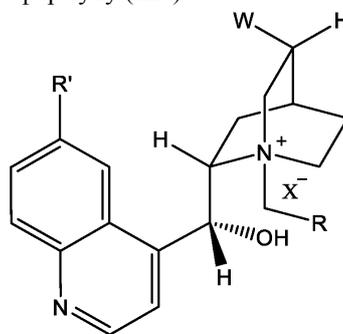
Q представляет собой -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ или -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной, двумя или тремя бензилокси (-OCH₂Ph) группами, W представляет собой этил или винил, R^1 представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или метилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описан способ синтеза соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантимером, где

B^1 и B^3 независимо представляют собой C-Cl или C-CF₃;

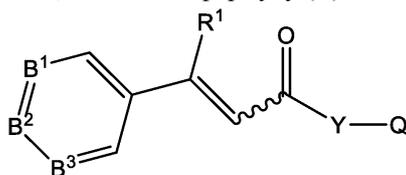
B^2 представляет собой C-H или C-F;

R^1 представляет собой CF₃,

Y представляет собой Y-2; и

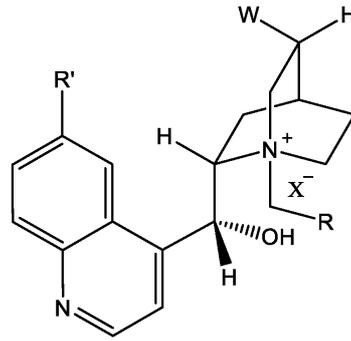
Q представляет собой -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ или -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



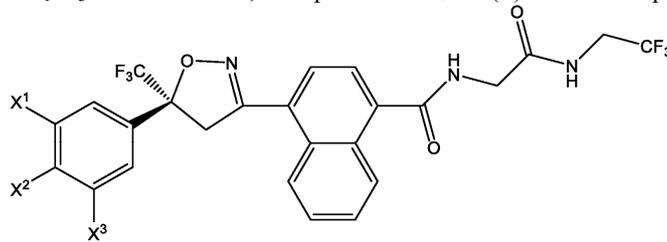
(IIIa)

где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил;

W представляет собой этил или винил, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

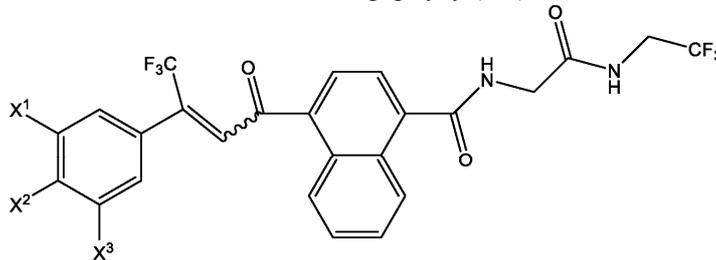
Как описано выше, антипаразитарные соединения афоксоланер, флураланер, сароланер и лотиланер все имеют асимметрический четвертичный атом углерода в изоксазолиновом цикле. Один из энантиомеров каждого из указанных соединений значительно более активен против эктопаразитов, таких как блохи и клещи, чем другой энантиомер. В случае афоксоланера, (S)-энантиомер является более активным энантиомером. Сароланер представляет собой чистый (S)-энантиомер, лотиланер представляет собой чистый (S)-энантиомер, и считается, что (S)-энантиомер флураланера представляет собой более активный энантиомер.

Таким образом, во втором аспекте, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IA, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, которое обогащено (S)-энантиомером



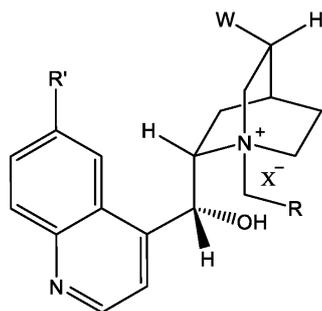
(S)-IA

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA)



(IIA)

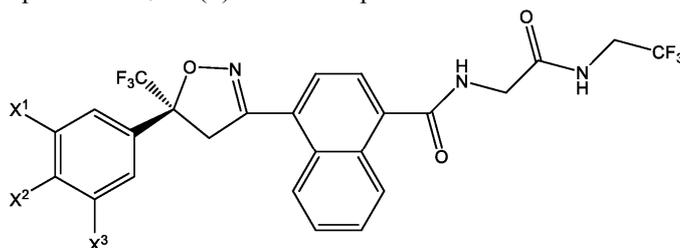
где X¹, X² и X³ имеют значения, указанные выше для формулы IA, с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

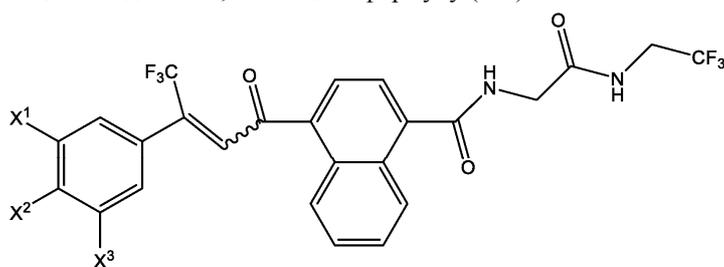
где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C₁-C₃ алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IA, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, которое обогащено (S)-энантиомером



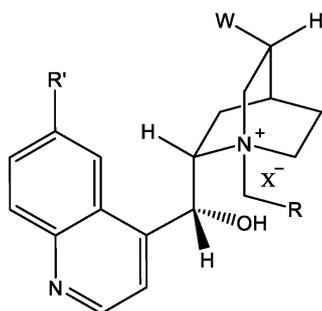
(S)-IA

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA)



(IIA)

где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C₁-C₃

алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-IA, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C₁-C₆-алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

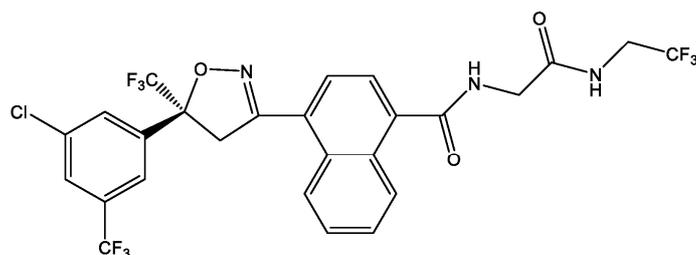
В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу IA, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C₁-C₆-алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси- или этокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу IA, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу IA, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

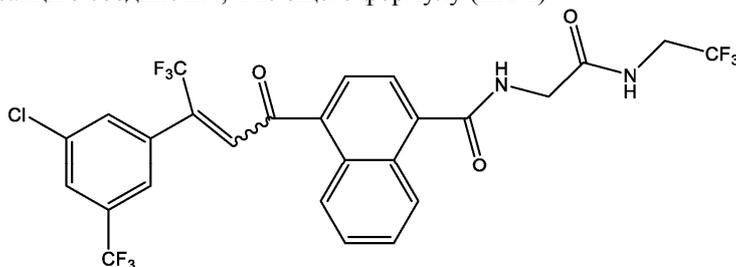
В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу IA, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером



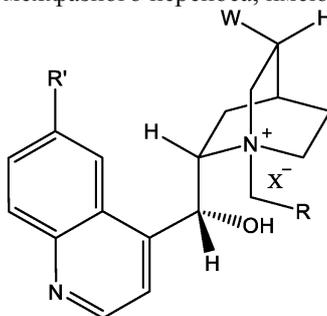
(S)-афоксоланер

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA-1)



(IIA-1)

с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изо-бутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси- или этокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фе-

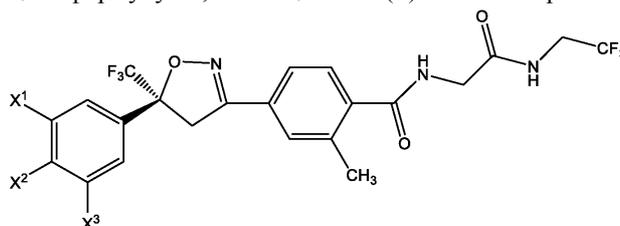
нил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

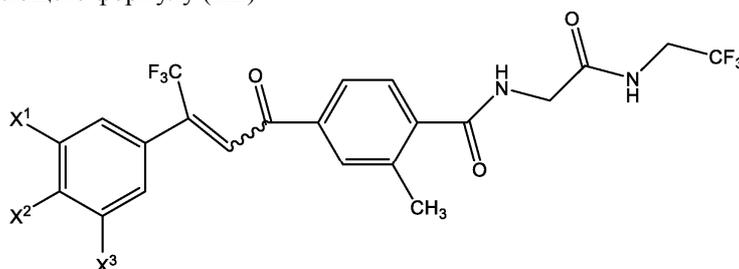
В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IV, обогащенного (S)-энантиомером



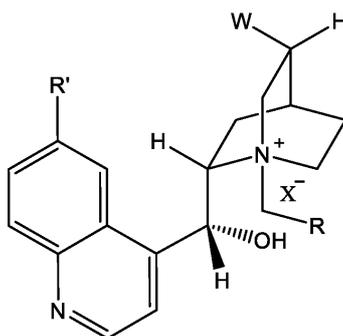
(S)-IV

где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃; включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IVB)



(IVB)

где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

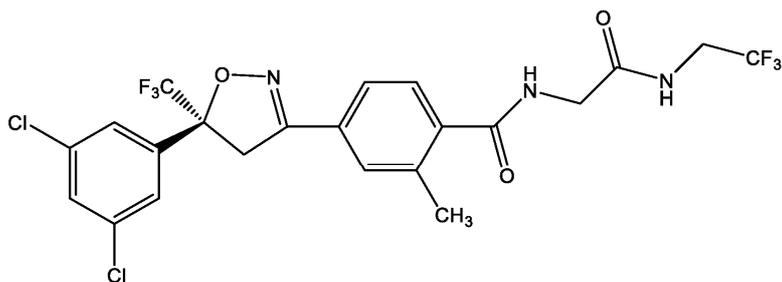
где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси-группами, амино-группами, C_1 - C_3 -алкиламино-группами, C_1 - C_3 диалкиламино-группами или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-IB, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте способа получения (S)-IB, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IB, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

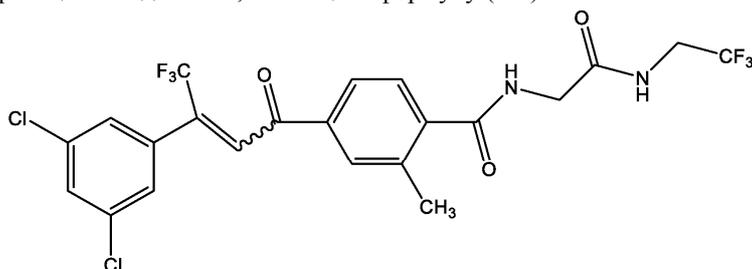
В другом варианте способа получения (S)-IB, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IB, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения флуранлана, обогащенного (S)-энантиомером



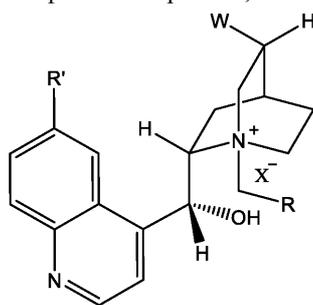
(S)-флураланер

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIВ)



(IIВ-1)

с гидроксилмином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIа)



(IIIа)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIа), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте способа получения флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIа), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом

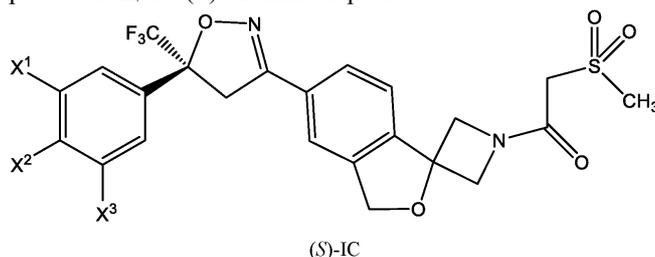
варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

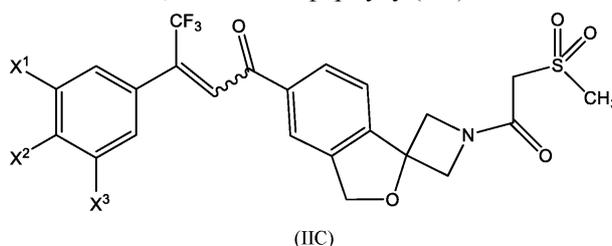
В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза флураланера, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

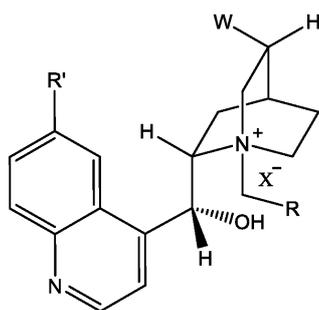
В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IC, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, которое обогащено (S)-энантиомером



включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIС)



где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

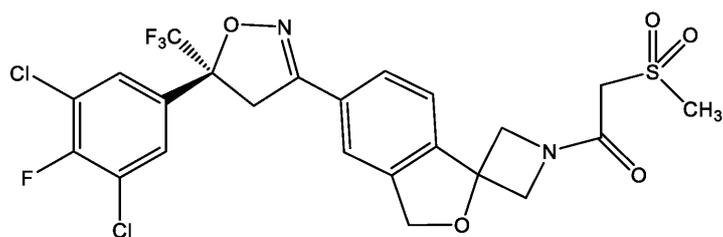
где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C₁-C₃-алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-IC, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C₁-C₆-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

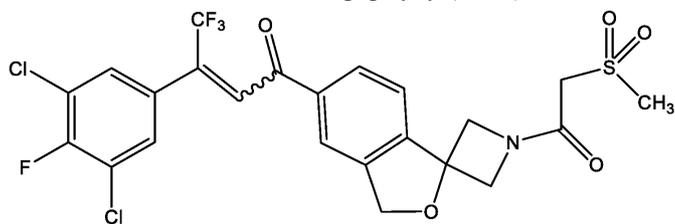
В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу (S)-IC, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C₁-C₆-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IC, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IC, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения сароланера

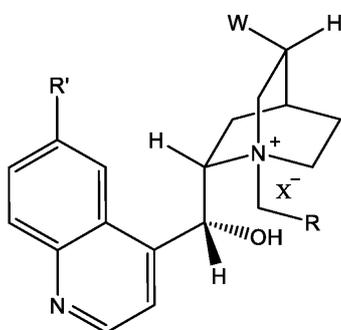


включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIС-1)



(IIС-1)

с гидроксиламином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

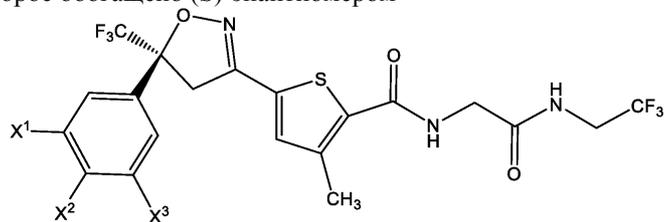
В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa),

представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

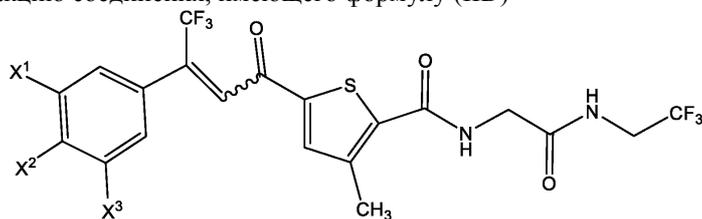
В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза сароланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу ID, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, которое обогащено (S)-энантиомером



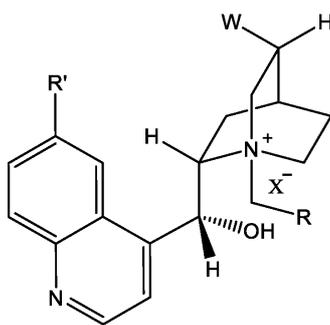
(S)-ID

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IID)



(IID)

где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

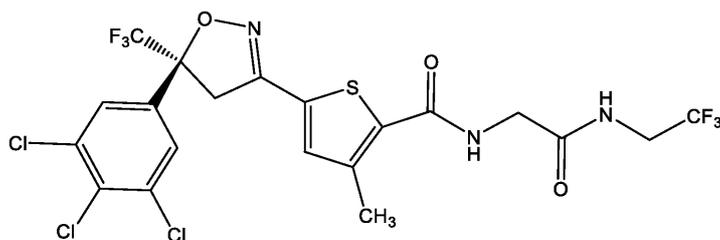
где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-ID, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления (S)-ID, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

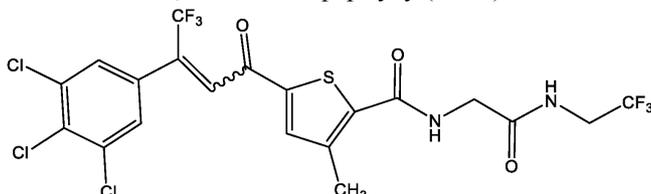
В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу ID, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-ID, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения лотиланера



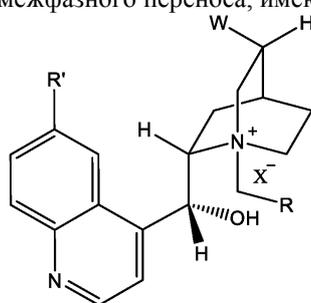
Лотиланер

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IID-1)



(IID-1)

с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

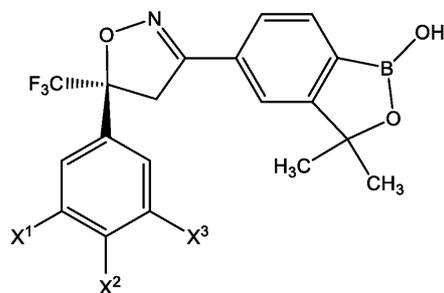
В другом варианте способа получения лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопро-

покси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

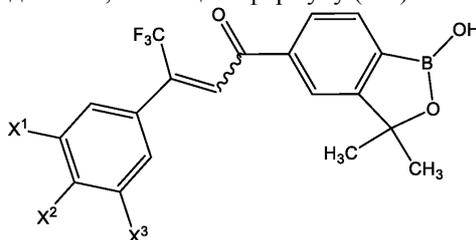
В другом варианте способа получения лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза лотиланера, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IE, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, которое обогащено (S)-энантиомером:



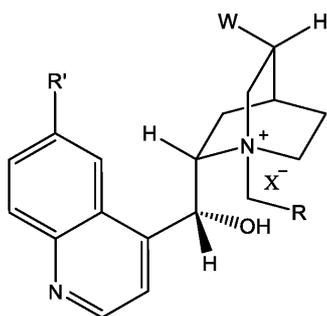
(S)-IE

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA)



(IIA)

где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидросиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

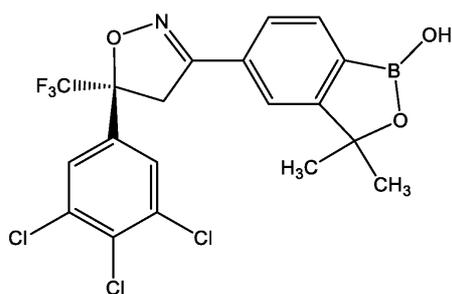
где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси- или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-IE, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C_1 - C_6 -группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу III, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C_1 - C_6 -группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IE, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

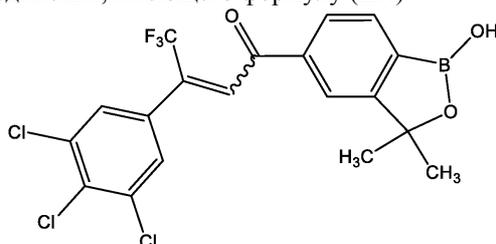
В другом варианте способа получения соединения, имеющего формулу III, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил. В другом варианте получения (S)-IE, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу или атом водорода; и W представляет собой винил или этил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IE-1, которое обогащено (S)-энантиомером



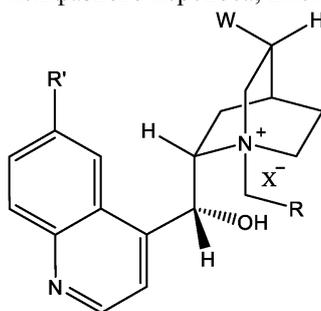
(S)-IE-1

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIА)



(IIA)

с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIа)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C₁-C₃-алкокси- или аралкокси-группами, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного продукта. В предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления, продукт выделяют кристаллизацией из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель. В одном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола или мезитилена, или из их смеси, или из смеси растворителей, содержащей один из указанных растворителей. В предпочтительном варианте осуществления, продукт кристаллизуют из толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол.

В одном варианте способа получения (S)-IE-1, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIа), представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше C₁-C₆-алкокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группами. В другом варианте осуществления, R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 C₁-C₆-алкокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси-, этокси- или изопропокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, независимо замещенный в положениях 3, 4 и 5 метокси-, этокси- или изопропокси-группами; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

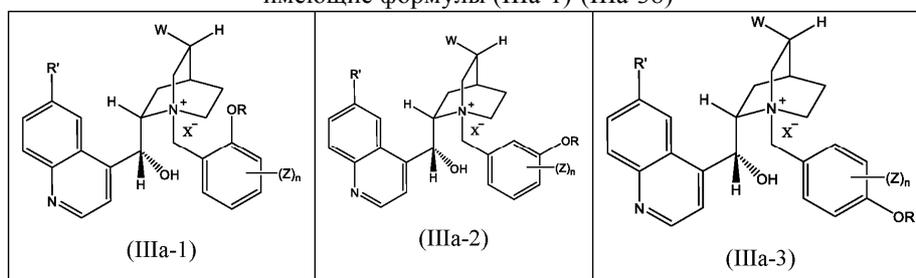
В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления, R представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

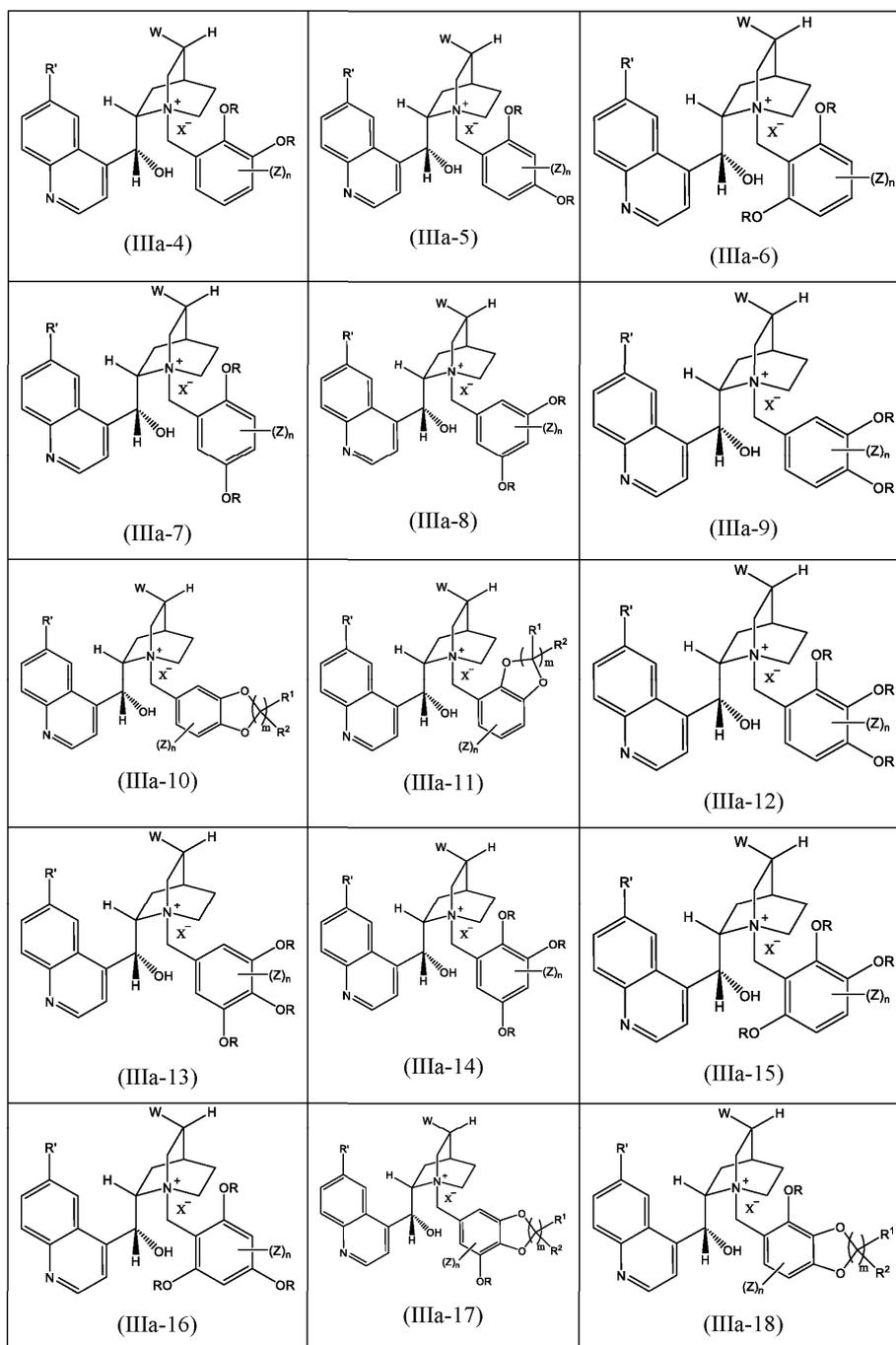
В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил;

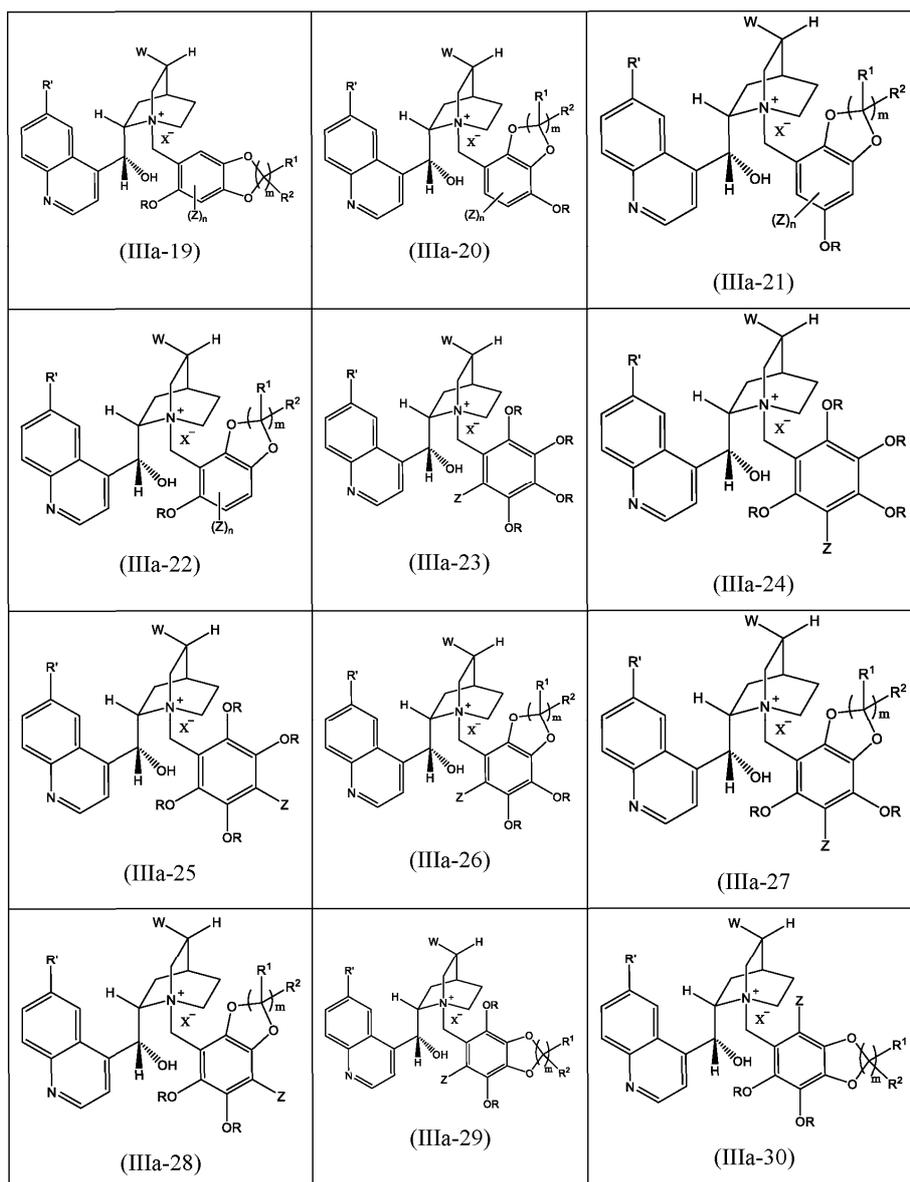
R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой винил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой метокси-группу, и W представляет собой этил. В другом варианте осуществления синтеза соединения, имеющего формулу IE-1, обогащенного (S)-энантиомером, R в катализаторе, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил; R' представляет собой атом водорода, и W представляет собой этил.

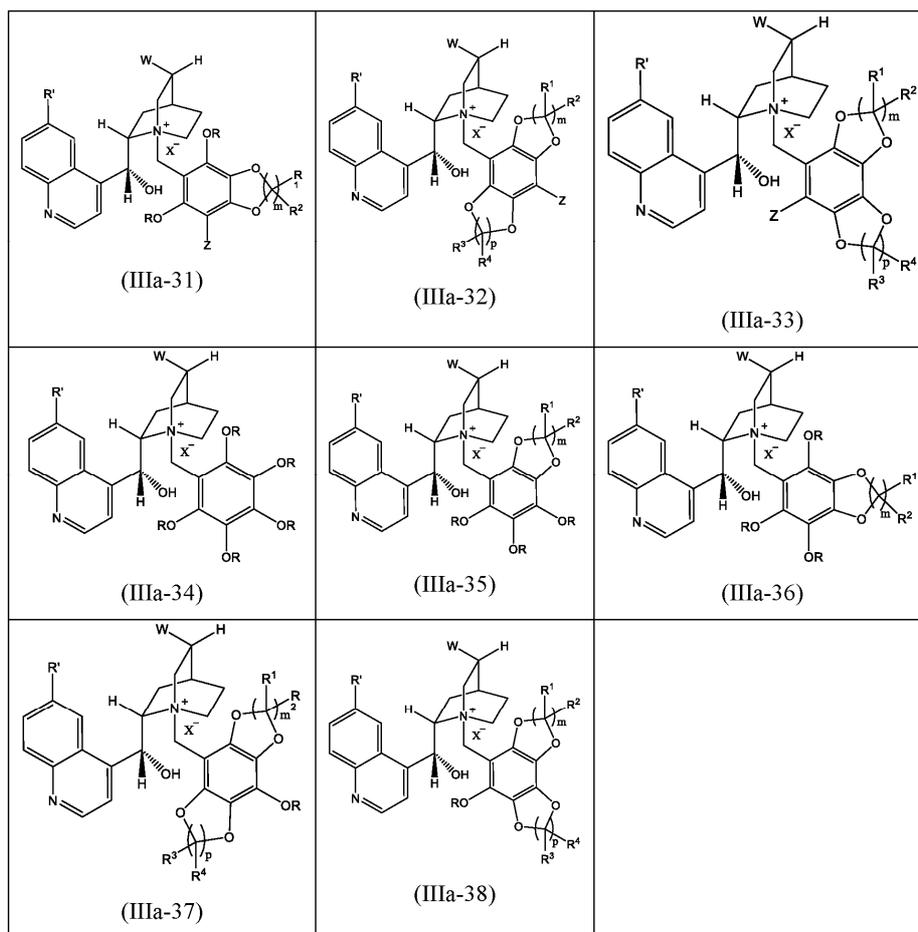
В любом из описанных выше вариантов осуществления настоящего изобретения, хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa), может иметь структуры, соответствующие формулам (IIIa-1)-(IIIa-38) в приведенной ниже табл.1, где W представляет собой этил или винил, X представляет собой галогеновый, мезилатный, тозилатный, трифлатный, брозилатный, нозилатный или трезилатный противоион; каждый R независимо представляет собой метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил или CH_2Ph ; R' представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси-группу; Z представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галогеналкил; n равен 0, 1, 2, 3 или 4; m равен 1 или 2; p равен 1 или 2; и $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ и R^4 независимо представляют собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил.

Таблица 1. Хиральные катализаторы межфазного переноса, имеющие формулы (IIIa-1)-(IIIa-38)







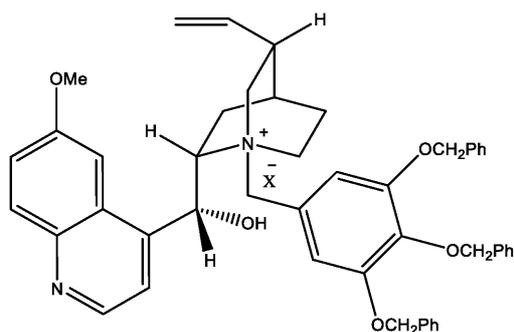


В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны хиральные катализаторы межфазного переноса, имеющие формулы (IIIb-1)-(IIIb-38), где соединения имеют структуры, показанные выше в табл.1, за исключением того, что данные соединения имеют обратную стереохимию относительно изображенной для углеродного атома, несущего гидроксигруппу, и для углеродного атома, соседнего с атомом азота в хинуклидиновом ядре.

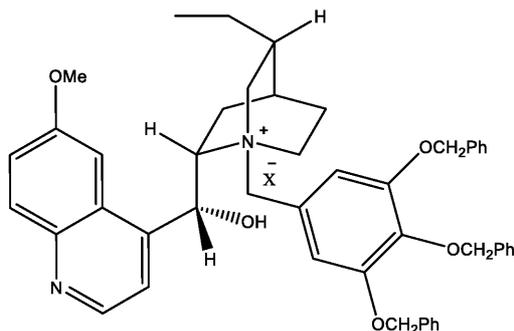
В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны хиральные катализаторы межфазного переноса, имеющие формулы (IIIa-39)-(IIIa-76), где хиральные катализаторы межфазного переноса имеют формулы соединений, имеющих формулу (IIIa-1)-(IIIa-38), за исключением того, что группы OR заменены на группы -NHR, где R имеет то же значение.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны хиральные катализаторы межфазного переноса, имеющие формулы (IIIa-77)-(IIIa-114), где хиральные катализаторы межфазного переноса имеют формулы соединений, имеющих формулу (IIIa-1)-(IIIa-38), за исключением того, что группы OR заменены на группы -NR^aR^b, где R^a и R^b имеют такое же значение, как R в табл.1.

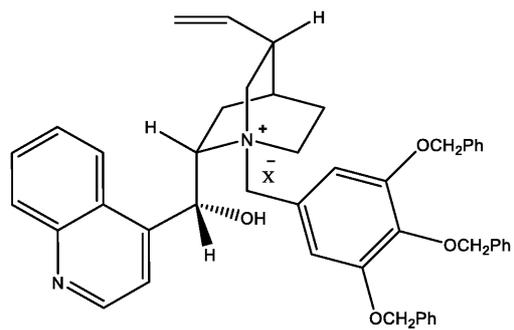
В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) или (IIIa-13-4), или их смесь, где X представляет собой противоион, или смесь двух или больше из катализаторов



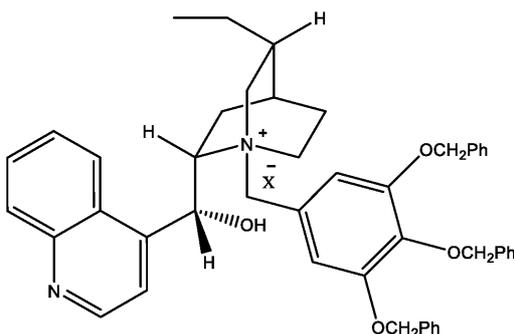
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



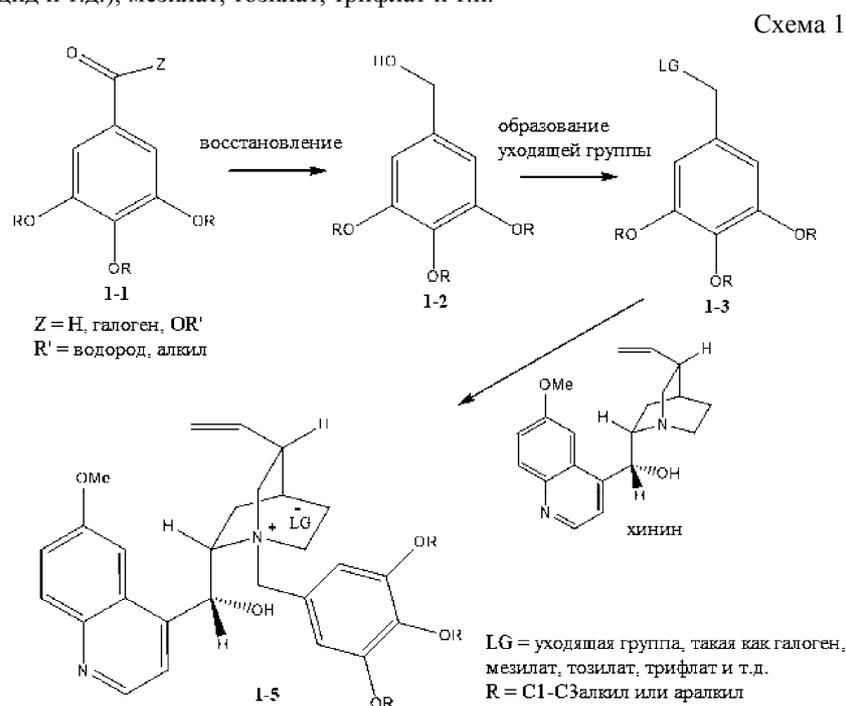
(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) или (IIIa-13-4), где X представляет собой галогеновый противоион. В другом варианте осуществления, X представляет собой хлоридный противоион. В другом варианте осуществления, X представляет собой мезитатный, тозилатный, трифлатный, брозилатный, нозилатный или трезилатный противоион. Новый межфазный катализатор можно применять для получения энантиомерно-обогащенных противопаразитарных изоксазолинов, как описано в настоящем тексте; однако, квалифицированному специалисту будет также понятно, что данный катализатор можно применять для катализа других межфазных реакций для получения энантиомерно-обогащенных соединений. Синтез хиральных катализаторов межфазного переноса Хиральные катализаторы межфазного переноса по настоящему изобретению можно получить реакцией подходящим образом замещенных арилметильных или гетероарилметильных интермедиатов, имеющих подходящую уходя-

щую группу на метильном фрагменте, с хинином или дигидрохином в растворителе. Репрезентативные примеры данной реакции получения других хининовых хиральных катализаторов межфазного переноса можно найти, например, в US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Дополнительные примеры получения и применения хининовых хиральных катализаторов межфазного переноса можно найти в Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266; Tetrahedron Letters 1998, 8775; и Chem. Commun. 2009, 7090. Например, хлорметил-замещенные арильные или гетероарильные интермедиаты могут реагировать с хинином, давая целевые катализаторы. На схеме 1 ниже приведен пример получения хиральных катализаторов межфазного переноса на основе хинина, которые можно применять в способе по настоящему изобретению, где R представляет собой C₁-C₃-алкил или аралкил, и LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген (например, хлорид, иодид и т.д.), мезилат, тозилат, трифлат и т.п.



Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что другие межфазные катализаторы можно получить, например, реакцией цинхоновых алкалоидов с интермедиатом 1-3. Другие подходящие для применения цинхоновые алкалоиды включают цинхонидин, цинхонин и хинидин. Аналогично, дигидрохинин, дигидроцинхонидин, дигидроцинхонин и дигидрохинидин могут реагировать с интермедиатом 1-3 с получением соответствующего хирального катализатора межфазного переноса 1-5.

Кроме того, квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что восстановление интермедиата 1-1 до спирта 1-2 можно провести с широким рядом подходящих восстановителей и в условиях, известных в данной области, поскольку это очень общая реакция в органической химии. Например, восстановление 1-1 можно осуществить рядом восстановителей, таких как боргидрид натрия (NaBH₄), триацетоксиборгидрид натрия, натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид (Red-Al), литий-алюминийгидрид (LiAlH₄) и т.п. Кроме того, восстановление можно осуществить, применяя комбинацию восстановителя с кислотой Льюиса, такой как NaBH₄/AlCl₃ и другие (см., например, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3rd edition, by Jerry March, John Wiley & Sons, New York, 1985 ("March")).

Кроме того, следует понимать, что галогенирование спиртов тоже представляет собой хорошо известное превращение в органической химии (например, с помощью тионилхлорида (SOCl₂), см. March), и квалифицированным специалистам в данной области известны различные реагенты и условия его проведения. Реакция хинина с галогенметил-замещенной ароматической группой проходит при нагревании реагентов в инертном органическом растворителе, таком как толуол, при повышенных температурах (см., например, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1).

Квалифицированным специалистам в данной области будет также понятно, что хинин может реагировать с подходящим образом замещенными арильными или гетероарильными группами, содержащими другие уходящие группы в арилметильной или гетероарилметильной группе. Они включают, например, тозилаты, мезилаты, трифлаты и т.п.

Получение соединений, имеющих формулу (II), известно в данной области техники. Например, в патентах США 8,217,180; 8,952,175 и публикациях US 2014/0206633 и WO 2014/081800 (все включены в настоящий текст посредством ссылки), среди прочих, описаны способы синтеза этих соединений. Кроме

того, квалифицированные специалисты, основываясь на описанных в этих и других публикациях способах, в комбинации с предшествующим уровнем техники, смогут легко получить другие соединения, имеющие формулу (II), с различным расположением заместителей.

Получение хиральных изоксазолиновых соединений

Получение изоксазолиновых действующих веществ, имеющих формулу (I), реакцией соединений, имеющих формулу (II), с гидроксиламином и основанием в присутствии хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb), можно проводить в двухфазной смеси воды и подходящего инертного органического растворителя, несмешивающегося с водой. В некоторых вариантах осуществления, когда соединение, имеющее формулу (II), образует несмешивающуюся жидкую фазу с водой, органический растворитель может не потребоваться. В некоторых других вариантах осуществления, где реакция может работать в единой фазе, реакцию можно проводить без воды или с небольшим количеством воды. Предпочтительно, процесс проводят в двухфазной смеси воды и органического растворителя, не смешивающегося с водой.

Подходящие органические растворители включают (но не ограничиваются только ими) ароматические растворители, алифатические растворители и галогенированные алифатические растворители, простозэфирные растворители и т.п. Предпочтительные растворители не смешиваются с водой и имеют низкую растворимость в воде. В одном варианте осуществления, в способе по настоящему изобретению применяют ароматический растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) толуол, ксилол, фторбензол, хлорбензол, о-дихлорбензол, анизол и мезитилен. В одном предпочтительном варианте осуществления, алифатические растворители, необязательно замещенные галогеном, можно применять для реакции соединения, имеющего формулу (II), с гидроксиламином в присутствии хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb). Алифатические растворители, необязательно замещенные галогеном, включают (но не ограничиваются только ими), н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклопентан, циклогексан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и метилциклогексан. В предпочтительном варианте осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (II), с гидроксиламином в присутствии хирального катализатора межфазного переноса проводят в галогенированном алифатическом растворителе, таком как дихлорметан, или ароматическом растворителе, таком как толуол.

В некоторых вариантах осуществления, простозэфирные растворители можно применять в способе по настоящему изобретению для получения энантиомерно-обогащенных изоксазолиновых соединений, включая (но не ограничиваясь только ими), диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, трет-бутил-метиловый эфир и трет-бутил-этиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления, можно применять тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан, тетрагидропиран, метилтетрагидрофуран, включая 2-метилтетрагидрофуран, диэтоксиметан, ацетонитрил или их комбинацию. В различных вариантах осуществления, можно применять комбинацию описанных выше растворителей.

Количество органического растворителя, применяемого в реакции, не является критичным и зависит от имеющегося оборудования, применяющегося для процесса, при условии, что количество растворителя достаточно для проведения целевой реакции с разумной скоростью. Однако понятно, что использование меньших объемов органического растворителя предпочтительно с экономической и экологической точки зрения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в реакции соединения, имеющего формулу (II), с хиральным катализатором межфазного переноса, имеющим формулу (IIIa) или (IIIb), можно применять объем органического растворителя от примерно 1 до примерно 100 объемов относительно количества исходного количества соединения, имеющего формулу (II), принимая плотность равной 1 г/мл (исключая воду в реакционной смеси). Например, если в реакции используют 100 г соединения, имеющего формулу (II), 10 объемов растворителя составляют 1000 мл. В других вариантах осуществления, реакцию можно проводить с количеством растворителя от примерно 1 до примерно 80 объемов. В другом варианте осуществления, реакцию можно проводить с количеством растворителя от примерно 1 до примерно 50 объемов. В другом варианте осуществления, реакцию можно проводить с количеством растворителя от примерно 1 до примерно 30 объемов, или от примерно 1 до примерно 20 объемов. В другом варианте осуществления, реакцию можно проводить с количеством растворителя от примерно 1 до примерно 15, или от примерно 5 до примерно 15 объемов. В другом варианте осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (II), с гидроксиламином в присутствии основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb), с образованием соединения, имеющего формулу (I), проводят примерно с 10 объемами растворителя.

Реакцию можно проводить при температурах от примерно -78°C до примерно 60°C в зависимости от применяемых растворителей и других факторов. В более типичном случае, реакцию с образованием изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (I), проводят при температуре от примерно -30°C до примерно 40°C . В одном варианте осуществления, реакцию проводят при температуре от примерно -20°C до примерно 25°C . В другом варианте осуществления, реакцию проводят при температуре от примерно -15°C до примерно 20°C . В другом варианте осуществления, реакцию проводят при температуре

от примерно -15°C до примерно 10°C , или от примерно -15°C до примерно 5°C . В другом варианте осуществления, реакцию можно проводить при температуре от примерно -15°C до примерно -5°C . В другом варианте осуществления, реакцию проводят при температуре от примерно -15°C до примерно 0°C , или от примерно -10° до примерно 0°C . В другом варианте осуществления, реакцию проводят при температуре от примерно -13°C до примерно 3°C .

Разумеется, на реакцию может потребоваться меньше или больше времени, в зависимости от температуры и концентрации реакционной смеси. Протекание реакции можно отслеживать, определяя количество оставшегося исходного соединения (например, соединения, имеющего формулу (II)) хроматографическими методами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ) или ВЭЖХ, и реакцию можно остановить после достижения приемлемой степени конверсии. В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 30 мин до примерно 48 ч. В одном варианте осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 1 до примерно 48 ч, или от примерно 1 до примерно 24 ч. В других вариантах осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 1 до примерно 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 1 до примерно 5 ч. В другом варианте осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 10 до примерно 30 ч. В другом варианте осуществления, реакцию проводят в течение периода времени от примерно 15 до примерно 25 ч для достижения целевой степени конверсии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гидроксилламин можно применять в избытке относительно соединения, имеющего формулу (II), включая диапазон от примерно 1 и примерно 50 мольных эквивалентов (в пересчете на свободное основание). В одном варианте осуществления, количество гидроксилламина может составлять от примерно 1 до примерно 20 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 1 до примерно 15 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 1 до примерно 10 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 1 до примерно 5 эквивалентов, или от примерно 1 до примерно 6 эквивалентов. В других вариантах осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 4 до примерно 8 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 5 до примерно 7 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве примерно 5 или примерно 6 эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 1 до примерно 3 мольных эквивалентов. В другом варианте осуществления, можно применять гидроксилламин в количестве от примерно 1.5 до примерно 3, или от примерно 1.5 до примерно 2.5 мольных эквивалентов на моль соединения, имеющего формулу (II). В частном варианте осуществления, применяют примерно 2.2 мольных эквивалента гидроксилламина (в пересчете на свободное основание) на моль соединения, имеющего формулу (II).

Гидроксилламин можно применять в форме свободного основания или можно применять в виде соли с кислотой, такой как гидроксилламина сульфат, гидрохлоридная соль, фосфатная соль, оксалат, нитрат или ацетат. Однако, поскольку гидроксилламин опасен в виде свободного основания, может оказаться предпочтительным хранить и использовать его в виде соли и генерировать свободное основание *in situ* путем добавления основания. Тем не менее, количество мольных эквивалентов гидроксилламина относительно соединения, имеющего формулу (II), вычисляют из расчета на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления, гидроксилламин применяют в виде раствора в воде. Концентрация водного раствора гидроксилламина (в виде свободного основания или в виде соли) не ограничивается. Однако для безопасности предпочтительны более низкие концентрации, включая концентрации примерно 50% (вес./вес.) или ниже. В некоторых вариантах осуществления, в способе по настоящему изобретению применяют водный раствор гидроксилламина с концентрацией от 5 до примерно 50% (вес./вес.). В другом варианте осуществления, концентрация гидроксилламина составляет от примерно 10 до примерно 30% (вес./вес.), или от примерно 15 до примерно 25% (вес./вес.). В другом варианте осуществления, концентрация гидроксилламина составляет от примерно 15 до примерно 20% (вес./вес.). В одном варианте осуществления, концентрация гидроксилламина (свободное основание или соль) составляет примерно 18% (вес./вес.) или примерно 20% (вес./вес.).

Любое подходящее основание можно применять в рассматриваемой реакции, включая (но не ограничиваясь только ими) гидроксиды или алкоксиды щелочных металлов, или гидроксиды или алкоксиды щелочно-земельных металлов. В некоторых вариантах осуществления, можно применять карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов. В одном варианте осуществления, реакцию проводят с гидроксидом щелочного металла, включая (но не ограничиваясь только ими) гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид цезия. В одном варианте осуществления, основание имеет вид водного раствора.

В других вариантах осуществления, в реакции можно применять органическое основание. Органические основания включают (но не ограничиваются только ими) аминные основания, такие как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, 1,5,7-триазабицикло(4.4.0)дец-5-ен (TBD), 7-метил-1,5,7-

триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (MTBD), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG), хинуклидин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP), пемпидин (PMP), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (TED), коллидин, 2,6-лутидин (2,6-диметилпиридин), N,N,N',N''-тетраметил-1,8-нафталиндиамин (Proton Sponge®) и т.п. В другом варианте осуществления, можно применять фосфазеновые основания в способе по настоящему изобретению.

Основание можно применять в количестве от примерно 1 до 100 мольных эквивалентов относительно соединения, имеющего формулу (II). В типичном случае, применяют избыток основания относительно гидроксиламинового реагента, в особенности если применяется соль гидроксилamina с кислотой. В других вариантах осуществления, применяют от примерно 1 до примерно 50 эквивалентов основания относительно соединения, имеющего формулу (II). В других вариантах осуществления, применяют от примерно 1 до примерно 30, или от 1 до примерно 20 эквивалентов основания. В более типичном случае, применяют от примерно 1 до примерно 10 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, в реакции применяют от примерно 2 до примерно 8 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, применяют от примерно 3 до примерно 6 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, применяют примерно 5 эквивалентов или 6 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, применяют от примерно 3 до примерно 5 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, применяют от примерно 4 до примерно 5 эквивалентов основания. В другом варианте осуществления, применяют примерно 4.4 эквивалентов основания.

В одном варианте осуществления хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (III), можно применять в количестве от примерно 0.1 мол.% до примерно 20 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II) (например, от 0.001 моль до примерно 0.2 моль на моль). В другом варианте осуществления, хиральный катализатор межфазного переноса применяют в количестве от примерно 0.5 мол.% до примерно 10 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II). В другом варианте осуществления, количество применяемого катализатора составляет от примерно 0.5 до примерно 10 мол.% или от примерно 0.5 мол.% до примерно 5 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II). В другом варианте осуществления, количество хирального катализатора межфазного переноса составляет от примерно 1 мол.% до примерно 5 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II). В другом варианте осуществления, количество хирального катализатора межфазного переноса составляет от примерно 3 мол.% до примерно 7 мол.%. В другом варианте осуществления, количество применяемого хирального катализатора межфазного переноса составляет от примерно 1 мол.% до примерно 3 мол.% или от примерно 2 мол.% до примерно 4 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II). В другом варианте осуществления, количество применяемого хирального катализатора межфазного переноса составляет от примерно 1 мол.%, до примерно 1.5 мол.%, примерно 3 мол.%, примерно 5 мол.% или примерно 10 мол.% на моль соединения, имеющего формулу (II).

После того как реакция прошла в достаточной степени, реакционную смесь обрабатывают по методикам, известным квалифицированным специалистам в данной области. Например, добавляют в реакционную смесь воду и водный раствор кислоты, и полученную смесь немного нагревают при перемешивании. Добавление разбавленной кислоты нейтрализует основание, давая примерно нейтральную смесь (целевое значение pH 7-8). Можно применять любую подходящую кислоту для нейтрализации основной реакционной смеси, включая разбавленные галогеноводороды (например, HCl), карбоновые кислоты/карбоксилаты (например, уксусную кислоту, лимонную кислоту, муравьиную кислоту и т.д.), соли аммония (например, хлорид аммония), одноосновные фосфаты (например, KH_2PO_4), гидросульфатные соли (например, KHSO_4) и т.п. Двухфазным смесям дают отстояться, органическую фазу отделяют и промывают разбавленным кислым раствором (например, KH_2PO_4 или похожим) для дополнительной нейтрализации смеси. Далее реакционную смесь можно промыть насыщенным раствором хлорида натрия, дать отстояться и разделить два слоя. Можно в конце промыть водой. Органический слой собирают как сырую смесь продуктов, которую можно дополнительно очистить перед выделением.

Продукт можно выделить из смеси в чистом виде методами, известными в данной области техники. В одном варианте осуществления, раствор реакционной смеси можно кристаллизовать из подходящего растворителя, получая очищенный продукт. Чистый продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовать известными способами, включая (но не ограничиваясь только ими) охлаждение раствора сырого продукта в подходящем растворителе (или в смеси растворителей) до начала кристаллизации продукта, добавление антирастворителя (или смеси растворителей), в котором продукт имеет низкую растворимость, и т.п. В одном варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать добавлением желаемого кристаллизационного растворителя к сырой смеси продуктов, одновременно отгоняя смесь, необязательно в вакууме, для замены реакционного растворителя на кристаллизационный растворитель, до момента, когда достаточное количество реакционного растворителя/смеси растворителей будет удалено и заменено на желаемый кристаллизационный растворитель (или смесь растворителей). Полученную смесь можно затем еще сконцентрировать до достижения подходящей концентрации. Как известно в данной области, желательно создать такую концентрацию продукта в кристаллизационном растворителе/смеси растворителей, чтобы концентрация была выше насыщенной концентрации при температуре, при которой

продукт будет кристаллизоваться (например, после охлаждения), но ниже насыщенной концентрации при повышенной температуре (например, в растворе). Когда присутствует достаточное количество кристаллизационного растворителя, и концентрация продукта является подходящей, можно добавить затравочный кристалл в смесь при подходящей температуре, для индуцирования кристаллизации по мере охлаждения смеси. Эти методы хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из ароматического растворителя. Для кристаллизации или перекристаллизации продукта можно применять различные ароматические растворители. Эти растворители включают ароматические растворители, известные в данной области как приемлемые для применения в производстве фармацевтических действующих веществ, включая (но не ограничиваясь только ими) толуол, этилбензол, хлорбензол, ксилол (смесь изомеров или чистые изомеры), анизол и т.п. В одном предпочтительном варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из толуола. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из этилбензола. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из хлорбензола. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из анизола. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из ксилола. Можно также кристаллизовать продукт из бензола, хотя это не является предпочтительным вариантом из-за проблем с токсичностью, связанных с этим растворителем.

В одном варианте осуществления продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси растворителей, содержащей полярный растворитель, в котором продукт растворяется, и неполярный растворитель, в котором продукт растворяется не очень хорошо. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из гексана, гептана, циклогексана и т.п. В одном варианте осуществления, можно перекристаллизовывать продукт, выделенный в виде сольвата с ароматическим растворителем (например, сольват с толуолом), из комбинации полярного и неполярного растворителей для дальнейшей очистки продукта и/или для удаления ароматического растворителя, являющегося компонентом сольвата. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси растворителей, включая смесь, содержащую ароматический растворитель, алифатический растворитель, спиртовой растворитель, простоэфирный растворитель, сложнэфирный растворитель и т.п. или их смесь. Подходящие спирты включают (но не ограничиваются только ими), C₁-C₆-алифатические спирты, такие как этанол, изопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, вторбутанол и т.п.

В одном варианте осуществления продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси ароматического растворителя и алифатического растворителя. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси алифатического растворителя и спиртового растворителя. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси ароматического растворителя и спиртового растворителя. В одном варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси циклоалкильного растворителя и спиртового растворителя. В другом варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси циклоалкильного растворителя и C₁-C₆-спиртового растворителя. В одном варианте осуществления, продукт можно кристаллизовать или перекристаллизовывать из смеси гексан/этанол, толуол/циклогексан, толуол/гексан, толуол/гептан, циклогексан/этанол или толуол/этанол и т.п. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что доля каждого растворителя в комбинации растворителей должна быть подобрана таким образом, чтобы получилась комбинация растворителей, в которой продукт заметно растворим при повышенных температурах, но не очень хорошо растворим при охлаждении смеси. Соотношение растворителей можно подбирать для уменьшения растворимости продукта в нужное время. Например, можно добавить дополнительное количество плохого растворителя в смесь, когда твердая фаза растворилась, чтобы подвести раствор ближе к точки насыщения. Разумеется, квалифицированному специалисту будет понятно, что продукт можно перекристаллизовывать один или больше раз из подходящего растворителя/смеси растворителей для повышения чистоты продукта, если это необходимо.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, (S)-энантиомер афоксоланера, полученный способом по настоящему изобретению, кристаллизуют из толуола для получения кристаллов очень высокой чистоты. Было неожиданно обнаружено, что (S)-энантиомер афоксоланера формирует кристаллический сольват с толуолом (см. пример 12) в то время как рацемический афоксоланер его не формирует. Благодаря этим свойствам, кристаллизация целевого (S)-энантиомера из толуола приводит к значительному повышению энантиомерной чистоты продукта, по сравнению с соотношением энантиомеров в реакционной смеси после завершения реакции. Была также достигнута селективная кристаллизация (S)-афоксоланера с другими ароматическими растворителями (например, анизол, хлорбензол и т.д.). Это неожиданно, поскольку в типичном случае не происходит обогащения одним энантиомером относительно другого энантиомера, за исключением случая, когда кристаллизацию проводят с использованием хиральной системы, в которой существует предпочтение к одному из энантиомеров относительно другого. Кристаллизация такого типа известна, например, в случае хиральных оснований, когда хиральный про-

дукт представляет собой кислоту. Однако очень неожиданно, что кристаллизация одного энантиомера из нехирального растворителя, такого как толуол, приводит не только к очистке продукта (например, удалению нехиральных реакционных примесей и исходного соединения), но также к обогащению целевым энантиомером.

Кристаллизацию целевых энантиомерно чистых изоксазолиновых соединений по настоящему изобретению из подходящего растворителя, включая (но не ограничиваясь только ими) описанные выше, можно осуществить заменой растворителя с реакционного растворителя на растворитель, используемый для кристаллизации, в надлежащем объеме посредством отгонки, необязательно в вакууме, как известно квалифицированным специалистам в данной области. В одном варианте осуществления, обрабатываемую реакционную смесь можно упарить до объема, например, от примерно 0.5 до 30 объемов относительно соединения, имеющего формулу (II). В более типичном случае, обрабатываемую реакционную смесь можно упарить до объема от примерно 1 до примерно 20, или от примерно 2 до 10 объемов. В других вариантах осуществления, реакционную смесь упаривают до объема от примерно 1 до примерно 5 объемов, от примерно 1 до примерно 3 объемов, или от примерно 1 до примерно 1 до примерно 2 объемов.

После удаления надлежащего количества реакционного растворителя, добавляют необходимое количество кристаллизационного растворителя, и объем смеси регулируют отгонкой (необязательно в вакууме) до нужного объема (необязательно с дополнительным добавлением кристаллизационного растворителя), так что продукт кристаллизуется из раствора при охлаждении. В принципе, объем, из которого кристаллизуют продукт, не критичен; однако, присутствие слишком большого количества растворителя при кристаллизации может привести к повышенным потерям продукта в маточном растворе. С другой стороны, кристаллизация продукта из смеси со слишком высокой концентрацией может привести к более низкому качеству продукта. Объем смеси перед кристаллизацией зависит от растворимости продукта в кристаллизационном растворителе. В одном варианте осуществления, объем смеси перед кристаллизацией может составлять от примерно 1 объема до примерно 30 объемов. В некоторых вариантах осуществления, объем смеси перед кристаллизацией может составлять от примерно 1 объема до примерно 20 объемов, или от примерно 1 объема до примерно 10 объемов. В более типичном случае, объем смеси перед кристаллизацией может составлять от примерно 2 объемов до примерно 10 объемов, от примерно 3 объемов до примерно 8 объемов, или от примерно 4 объемов до примерно 7 объемов. В одном варианте осуществления, объем смеси перед кристаллизацией (перед охлаждением смеси) может составлять примерно 5-6 объемов.

Когда смесь, подлежащую перекристаллизации, медленно охлаждают, целевой продукт кристаллизуется из раствора, и его можно отделить фильтрованием. Поскольку всегда присутствует некоторое количество нежелательного энантиомера, в случае некоторых изоксазолиновых соединений возможно, что нежелательный энантиомер или рацемическое соединение кристаллизуется из раствора быстрее, чем целевой энантиомер. Например, было обнаружено, что в одном варианте синтеза (S)-афоксоланера по настоящему изобретению рацемический афоксоланер кристаллизуется (несольватированный) из раствора в толуоле быстрее, чем чистый (S)-энантиомер. Кристаллы рацемического афоксоланера имеют более высокую температуру плавления, чем кристаллы сольвата (S)-энантиомера. Таким образом, кристаллы рацемического соединения можно удалить доведением температуры смеси до температуры, при которой рацемическое соединение кристаллизуется из раствора, и затем отфильтровать твердый осадок, получая целевой энантиомер в растворе. Можно добавить затравочные кристаллы нежелательного энантиомера или рацемического соединения для стимулирования кристаллизации этих соединений. После того, как большая часть рацемического соединения удалена, объем фильтрата можно далее изменить (например, путем отгонки или добавления дополнительного количества кристаллизационного растворителя) и охладить раствор для стимулирования кристаллизации целевого соединения.

В одном варианте осуществления, кристаллизацию рацемического соединения можно проводить путем добавления затравочных кристаллов рацемического соединения при низкой температуре для индукции кристаллизации этого соединения, выдерживания смеси нужное количество времени, нагревания для растворения большей части целевого энантиомера, выдерживания при повышенной температуре и фильтрования смеси для удаления нерастворившегося осадка. В одном варианте осуществления, добавление затравочных кристаллов и кристаллизацию рацемического соединения проводят при температуре от примерно -10°C до примерно 30°C . В других вариантах осуществления, добавление затравочных кристаллов проводят при температуре от примерно 0°C до примерно 20°C , от примерно 0°C до примерно 15°C , или от примерно 5°C до примерно 15°C . В другом варианте осуществления, добавление затравочных кристаллов и кристаллизацию проводят посредством добавления затравочных кристаллов рацемического соединения при температуре от примерно 7°C до примерно 13°C и выдерживания в течение времени, достаточного для кристаллизации большей части рацемического соединения.

Затем смесь нагревают до повышенной температуры для растворения целевого энантиомера, в то же время сохраняя кристаллы рацемического соединения нерастворенными. В одном варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 30°C до примерно 100°C . В более типичном случае, смесь нагревают до температуры от примерно 30°C до примерно 80°C и выдерживают в течение

времени, достаточного для растворения целевого энантиомера, в то же время сохраняя рацемическое соединение в твердом виде. В еще более типичном случае, смесь нагревают до температуры от примерно 40°C до примерно 70°C, от примерно 50°C до примерно 70°C, или от примерно 55°C до примерно 65°C. В другом варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 57°C до примерно 63°C и выдерживают нужное количество времени. Полученную смесь затем фильтруют для удаления твердой фазы, содержащей нежелательное рацемическое соединение.

Полученный фильтрат кристаллизуют, снова доводя объем раствора до желательного с использованием отгонки и/или добавления дополнительного количества кристаллизационного растворителя, последующего медленного охлаждения до нужной температуры для индуцирования кристаллизации целевого энантиомера. В одном варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры от примерно -10°C до примерно 30°C. В других вариантах осуществления, стадию добавления затравочных кристаллов проводят при температуре от примерно 0°C до примерно 20°C, от примерно 0°C до примерно 15°C, или от примерно 5°C до примерно 15°C. В другом варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры от примерно 7°C до примерно 13°C. Когда смесь достигает целевой температуры, в нее можно добавить затравочные кристаллы целевого энантиомера и выдержать нужное количество времени. Продукт выделяют фильтрованием или центрифугированием, и осадок промывают кристаллизационным растворителем. Полученный твердый продукт затем сушат, при необходимости в вакууме.

В некоторых вариантах осуществления, продукт можно перекристаллизовать, используя тот же кристаллизационный растворитель или альтернативный растворитель, для дальнейшей очистки продукта. Можно применять способ, аналогичный описанному выше, за исключением того, что не требуется предварительная кристаллизация нежелательного энантиомера или рацемического соединения. В одном варианте осуществления, целевой энантиомер изоксазолинового соединения можно перекристаллизовать из смеси алифатического растворителя и спиртового растворителя. В другом варианте осуществления, изоксазолиновое соединение можно перекристаллизовать из смеси алифатического растворителя и C₁-C₆-спиртового растворителя. В другом варианте осуществления, изоксазолиновое соединение можно перекристаллизовать из смеси циклоалкильного растворителя и C₁-C₆ спиртового растворителя. В другом варианте осуществления, изоксазолиновое соединение можно перекристаллизовать из смеси циклогексан/этанол.

В одном варианте осуществления с применением комбинации алифатического и спиртового растворителя, смесь, содержащую твердый продукт и кристаллизационный растворитель, нагревают для растворения твердого продукта, и затем охлаждают до подходящей температуры для внесения в раствор затравочных кристаллов продукта, при необходимости. Внесение затравочных кристаллов является обязательным, но может оказаться желательным для формирования кристаллов целевой формы большего размера. В другом варианте осуществления, продукт сначала растворяют в растворителе, в котором соединение лучше растворимо (например, в спиртовом растворителе), и остальной растворитель добавляют при повышенной температуре.

В одном варианте осуществления, в котором для кристаллизации продукта применяют смесь растворителей, состоящую из спиртового растворителя и алифатического растворителя, можно применять соотношение объемов примерно от 1:10 до 1:99, объемов спирта относительно объемов алифатического растворителя. В более типичном случае, можно применять соотношение объемов от примерно 1:5 до примерно 1:40, или от примерно 1:5 до примерно 1:30, объемов спирта относительно объемов алифатического растворителя. В другом варианте осуществления, соотношение объемов спиртового растворителя и алифатического растворителя в смеси может составлять от примерно 1:5 до примерно 1:15, от примерно 1:8 до примерно 1:13, или от примерно 1:10 до примерно 1:13, объемов спирта относительно объемов алифатического растворителя. В другом варианте осуществления, соотношение объемов спиртового растворителя и алифатического растворителя в смеси растворителей может составлять от примерно 1:10 до примерно 1:30, или от примерно 1:15 до примерно 1:25. В другом варианте осуществления, соотношение объемов спиртового растворителя и алифатического растворителя в смеси растворителей может составлять примерно 1:20.

Количество алифатического растворителя, применяемого при кристаллизации изоксазолиновых соединений по настоящему изобретению как часть системы растворителей со спиртовым растворителем, зависит также от того, какой конкретно алифатический растворитель используется, и от природы изоксазолинового соединения. В одном варианте осуществления, количество алифатического растворителя может составлять от примерно 5 до примерно 30 объемов относительно объема перекристаллизуемого продукта или объема исходного соединения, если кристаллизуют сырой продукт синтеза. В других вариантах осуществления, можно применять от примерно 5 до примерно 20 объемов алифатического растворителя. В более типичном случае, можно применять от примерно 10 до примерно 20 объемов алифатического растворителя. В одном варианте осуществления, можно применять от примерно 13 до примерно 16 объемов алифатического растворителя.

В одном варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 40°C до примерно 70°C для растворения твердого вещества. В более типичном случае, смесь нагревают до температуры от

примерно 50°C до примерно 70°C, или от примерно 55°C до примерно 65°C. В одном варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 57°C до примерно 63°C для растворения твердого вещества.

После растворения твердого вещества можно добавить дополнительное количество растворителя для доведения смеси до точки насыщения или немного выше нее. Обычно добавляют растворитель, в котором продукт хуже растворим. Полученную смесь можно немного охладить для доведения смеси до точки насыщения, и затем при необходимости добавляют затравочные кристаллы целевого энантиомер. Полученную смесь после этого медленно охлаждают до необходимой температуры и выдерживают нужное время. Продукт выделяют фильтрованием или центрифугированием, и затем полученный продукт при необходимости сушат в вакууме.

Температура, при которой в смесь вносят затравочные кристаллы (если это применяется), зависит от изоксазолинового соединения и растворителей, применяемых для кристаллизации. В одном варианте осуществления, внесение затравочных кристаллов в смесь при кристаллизации проводят при температуре от примерно 10°C до примерно 80°C, или от примерно 20°C до примерно 70°C. В другом варианте осуществления, внесение затравочных кристаллов в смесь при кристаллизации проводят при температуре от примерно 40°C до примерно 65°C. В других вариантах осуществления, внесение затравочных кристаллов в смесь при кристаллизации проводят при температуре от примерно 45°C до примерно 65°C, или от примерно 50°C до примерно 60°C. В одном варианте осуществления, в смесь вносят затравочные кристаллы целевого продукта при температуре от примерно 52°C до примерно 58°C и перемешивают необходимое количество времени. В другом варианте осуществления, смесь со внесенными затравочными кристаллами нагревают по меньшей мере 30 мин или по меньшей мере 1 ч.

После внесения затравочных кристаллов целевого продукта, в некоторых вариантах осуществления смесь охлаждают до промежуточной температуры (например, между финальной температурой кристаллизации и температурой внесения затравочных кристаллов) и оставляют выдерживаться. Полученную смесь можно также снова нагреть до температуры, близкой или несколько более высокой, чем температура, при которой в смесь вносят затравку, и затем медленно охлаждают. Этот процесс проводят для того, чтобы образовавшиеся кристаллы выросли перед финальным охлаждением и кристаллизацией.

Смесь со внесенными затравочными кристаллами затем финально охлаждают до более низкой температуры для завершения процесса кристаллизации. В одном варианте осуществления, смесь со внесенными затравочными кристаллами охлаждают до температуры ниже примерно 30°C для кристаллизации целевого продукта. В другом варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры от примерно -10°C до примерно 30°C. В других вариантах осуществления, стадию внесения затравочных кристаллов проводят при температуре от примерно 0°C до примерно 20°C, от примерно 0°C до примерно 15°C, или от примерно 5°C до примерно 15°C. В другом варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры от примерно 7°C до примерно 13°C. В другом варианте осуществления, смесь со внесенными затравочными кристаллами охлаждают до температуры ниже примерно 20°C или ниже примерно 15°C и выдерживают для завершения кристаллизации продукта. Полученную смесь выдерживают, и затем твердый осадок отделяют фильтрованием или центрифугированием. Продукт сушат, необязательно в вакууме, получая целевой продукт.

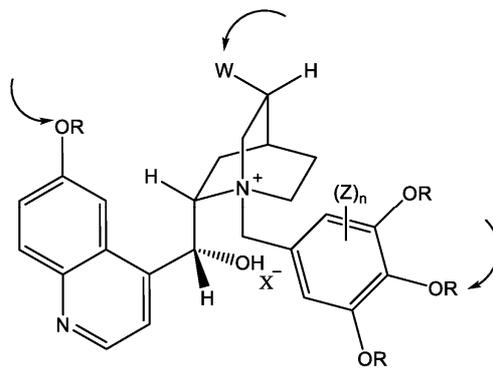
Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что скорость охлаждения очень важна в процессе кристаллизации. Если скорость охлаждения слишком большая, растворимость соединения в растворителе будет падать слишком быстро, и кристаллы не смогут расти и дать продукт в целевой кристаллической форме и с нужным качеством. В некоторых вариантах осуществления, кристаллизуемую смесь охлаждают со скоростью примерно от 20°C/ч до 1°C/ч, чтобы кристаллы целевого продукта могли расти с подходящей скоростью, гарантируя чистоту продукта. В более типичном случае, кристаллизуемую смесь охлаждают со скоростью примерно от 15°C/ч до 1°C/ч, или примерно от 10°C/ч до 5°C/ч. В одном варианте осуществления, кристаллизуемую смесь охлаждают до целевой температуры со скоростью примерно от 8°C/ч до 3°C/ч.

Продукт сушат при температуре примерно от комнатной температуры до 80°C, необязательно в вакууме. В других вариантах осуществления, продукт сушат при температуре от примерно 30°C до примерно 70°C, необязательно в вакууме. В других вариантах осуществления, продукт сушат при температуре от примерно 40°C до примерно 60°C, необязательно в вакууме. В одном варианте осуществления, продукт сушат при температуре от примерно 45°C до примерно 55°C, необязательно в вакууме.

В другом варианте осуществления, сырой продукт можно очищать методом хроматографии для получения чистого продукта. Методы очистки с применением хиральных неподвижных фаз хорошо известны в данной области. Например, целевой энантиомер соединения, имеющего формулу (I), можно выделить с применением препаративной ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой, такой как колонка Chiralpak® AD. Другие хиральные колонки и хроматографические методы хорошо известны в данной области.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa) или (IIIb), можно присоединять к полимерной подложке, так что ката-

лизатор можно легко выделить из реакционной смеси и использовать повторно. Катализатор, имеющий формулу (IIIa) или (IIIb), можно присоединять к подходящему полимеру по нескольким точкам, включая точки в арильной или гетероарильной группе R, в группе W или в хинолиновой группе, как показано ниже для формулы (IIIa-13)



(IIIa-13)

Катализатор можно присоединять к подходящей полимерной подложке по замещенной фенильной группе, например, реакцией гидроксильной группы в исходном катализаторе с электрофилом. Другие способы присоединения катализатора включают, например, реакцию хинолинового катализатора, в котором W представляет собой винильную группу, по механизму олефинового метатезиса или другими методами, в которых задействована реакционная способность винильной группы.

В другом варианте осуществления, катализатор можно присоединять к подходящему полимеру по хинолиновой группе посредством защиты свободной гидроксильной группы, деметилирования и алкилирования с присоединением к полимеру.

В настоящем описании и в формуле изобретения такие термины, как "содержит", "содержащий", "имеющий" и тому подобные, имеют значения, предписанные им в Патентном законодательстве США, т.е. могут означать "включает" "включая" и тому подобные; термины "состоит главным образом из" и "состоящий главным образом из" также имеют значение, предписанное в патентном законодательстве, и данные термины являются не исключающими, допуская присутствие большего, чем перечислено, при условии, что основные или новые характеристики того, что перечислено, не меняются вследствие присутствия большего, чем перечислено, но исключая варианты, известные в предшествующем уровне техники.

Следует также отметить, что в настоящем описании и в формуле изобретения соединения по настоящему изобретению включают все стереоизомеры и кристаллические формы (которые включают гидратированные формы, полиморфные формы и аморфные формы).

Определения

Применяемые в настоящем тексте термины имеют общепринятое в данной области значение, если не указано иное. Органические фрагменты, указанные в определениях переменных, присутствующих в формуле (I), являются - как термин "галоген"-собирательными терминами для списков отдельных членов групп. Приставка C_n-C_m в каждом случае указывает возможное число атомов углерода в группе.

Термин "животное" применяется в настоящем тексте для включения всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает всех позвоночных животных. Животные включают (но не ограничиваются только ими) кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков. Они также включают отдельное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональную и внутриутробную стадии. В некоторых вариантах осуществления, "животное" означает животных, не являющихся людьми.

Термин "алифатический растворитель", при использовании в настоящем тексте, означает растворители, состоящие из линейных, разветвленных, циклических, первичных, вторичных или третичных углеводородов. Распространенные алифатические растворители включают (но не ограничиваются только ими) пентан, гексан, гептан, октан, циклопентан, циклогексан, и т.п., и их смесь. При использовании в настоящем тексте, термин "алифатический растворитель" не включает ароматические растворители, такие как толуол.

Термин "ароматический растворитель", при использовании в настоящем тексте, означает растворители, состоящие из углеводородных молекул, имеющих ароматический характер, необязательно замещенные галогенами. Распространенные ароматические растворители включают (но не ограничиваются только ими), бензол, толуол, о-ксилол, п-ксилол или их смесь (ксилол), фторбензол, хлорбензол, о-дихлорбензол, анизол и мезитилен, их смесь.

Термин "алкил" относится к насыщенным линейным, разветвленным, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая углеводороды, содержащие от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления, алкильные группы включают C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ или C₁-C₄-алкильные группы. Примеры C₁-C₁₀-алкилов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-

метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил, и их изомеры. C₁-C₄-алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы или "циклоалкил", которые входят в термин "алкил", включают группы с 3-10 атомами углерода, содержащие один или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильные группы включают C₄-C₇ или C₃-C₄ циклические алкильные группы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Термины, включающие термин "алкил", такие как "алкилциклоалкил", "циклоалкилалкил", "алкиламино-группа" или "диалкиламино-группа" следует понимать, как содержащие алкильную группу, определение которой дано выше, связанную с другой функциональной группой, где указанная группа связана с остальной частью соединения через последнюю из перечисленных групп, как будет понятно квалифицированному специалисту в данной области.

Термин "алкенил" относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, алкенильные группы могут включать C₂-C₂₀-алкенильные группы. В других вариантах осуществления, "алкенил" включает C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ или C₂-C₄-алкенильные группы. В одном варианте алкенила, число двойных связей составляет 1-3, в другом варианте алкенила число двойных связей равно одному или двум. Другие количества двойных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкенильного фрагмента в молекуле. "C₂-C₁₀-алкенильные" группы могут содержать больше одной двойной связи в цепи. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-этенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

Термин "алкинил" относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте алкинила, число тройных связей составляет 1-3; в другом варианте алкинила число тройных связей равно одному или двум. В некоторых вариантах осуществления, алкинильные группы включают C₂-C₂₀-алкинильные группы. В других вариантах осуществления, алкинильные группы могут включать C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ или C₂-C₄-алкинильные группы. Другие количества тройных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкинильного фрагмента в молекуле. "C₂-C₁₀-алкинил" при использовании в настоящем тексте относится к линейным или разветвленным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим от 2 до 10 атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну тройную связь, таким как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-бут-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена. Например, C₁-C₄-галогеналкил включает (но не ограничивается только ими) хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "галогеналкенил" относится к алкенильной группе, определение которой дано в настоящем

тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин "галогеналкинил" относится к алкинильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин "алкокси" относится к группе алкил-О-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины "алкенилокси", "алкинилокси", "галогеналкокси", "галогеналкенилокси", "галогеналкинилокси", "циклоалкокси", "циклоалкенилокси", "галогенциклоалкокси" и "галогенциклоалкенилокси" относятся к группам алкенил-О-, алкинил-О-, галогеналкил-О-, галогеналкенил-О-, галогеналкинил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О-, галогенциклоалкил-О- и галогенциклоалкенил-О-, соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогенциклоалкил и галогенциклоалкенил имеют указанные выше значения. Примеры C₁-C₆-алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, н-бутокси, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

Термин "алкилтио" относится к группе алкил-S-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины "галогеналкилтио", "циклоалкилтио" и т.п. относятся к группам галогеналкил-S- и циклоалкил-S-, где галогеналкил и циклоалкил имеют указанные выше значения.

Термин "алкилсульфинил" относится к группе алкил-S(O)-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкилсульфинил" относится к группе галогеналкил-S(O)-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термин "алкилсульфонил" относится к группе алкил-S(O)₂-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкилсульфонил" относится к группе галогеналкил-S(O)₂-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины "алкиламино" и "диалкиламино" относятся к группам алкил-NH- и (алкил)₂N-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкиламино" относится к группе галогеналкил-NH-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины "алкилкарбонил", "алкоксикарбонил", "алкиламинокарбонил" и "диалкиламинокарбонил" относятся к группам алкил-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкиламино-C(O)- и диалкиламино-C(O)-, где алкил, алкокси, алкиламино и диалкиламино имеют указанные выше значения. Аналогично, термины "галогеналкилкарбонил", "галогеналкоксикарбонил", "галогеналкиламинокарбонил" и "дигалогеналкиламинокарбонил" относятся к группам галогеналкил-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкиламино-C(O)- и дигалогеналкиламино-C(O)-, где галогеналкил, галогеналкокси, галогеналкиламино и дигалогеналкиламино имеют указанные выше значения.

Термин "арил" относится к одновалентной карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей один цикл или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, арильные группы включают C₆-C₁₀-арильные группы. Арильные группы включают (но не ограничиваются только ими) фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или быть замещены одним или более заместителями, выбранными из следующих: атом галогена, циано-группа, нитро-группа, гидроксигруппа, меркапто-группа, амино-группа, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группа, алкенилокси-группа, алкинилокси-группа, галогеналкокси-группа, галогеналкенилокси-группа, галогеналкинилокси-группа, циклоалкокси-группа, циклоалкенилокси-группа, галогенциклоалкокси-группа, галогенциклоалкенилокси-группа, алкилтио-группа, галогеналкилтио-группа, циклоалкилтио-группа, галогенциклоалкилтио-группа, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, галогеналкилсульфинил, галогеналкенилсульфинил, галогеналкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкилсульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, алкиламино-группа, алкениламино-группа, алкиниламино-группа, ди(алкил)амино-группа, ди(алкенил)-амино-группа, ди(алкинил)амино-группа или триалкилсиллил.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, которая связана с остальной частью соединения через дирадикальный алкиленовый мостик, (-CH₂)_n, где n равно 1-12 и где "арил" имеет указанное выше значение.

Термин "гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе, содержащей 1-15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, содержащей один или более гетероатомов кислорода, азота и серы в цикле, предпочтительно 1-4 гетероатома или 1-3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены. Такие гетероарильные группы могут иметь один цикл (например, пиридил или фурил) или несколько конденсированных циклов, при условии, что точка присоединения находится на атоме гетероарильного цикла. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, цинно-

линил, хиनाзолинил, хиноксалинил, фталазинил, 1,2,3-бензотриазинил, 1,2,4-бензотриазинил, фуранил, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, пиразолил, бензофуранил и бензотиенил. Гетероарильные циклы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, определенными выше для термина "арил".

Термины "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикло" относятся к полностью насыщенным или ненасыщенным циклическим группам, например, 3-7-членным моноциклическим или 4-7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим системам, которые могут содержать по меньшей мере один гетероатом в цикле, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждый цикл гетероциклической группы, содержащий гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода в цикле или в циклической системе, и может быть незамещенной или замещенной одним или больше заместителями, как описано выше для арильных групп.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил, триазолил, триазинил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромолил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил) или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолинил и т.п.

Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Термин "галоген" означает атомы фтора, хлора, брома и иода. Обозначение "галоген" (например, как в термине "галогеналкил") относится ко всем степеням замещения от однократного замещения до пергалоген-замещения (например, можно проиллюстрировать для метила: хлорметил (-CH₂Cl), дихлорметил (-CHCl₂), трихлорметил (-CCl₃)).

Термин "аморфный" применительно к афоксоланеру в настоящем тексте относится к твердому состоянию, в котором молекулы афоксоланера находятся в беспорядочном окружении и не формируют выраженной кристаллической решетки или элементарной ячейки. При анализе методом рентгеноструктурного анализа, аморфный афоксоланер не дает каких-либо характеристичных кристаллических пиков.

Термин "химическая чистота" означает общее содержание целевого продукта. Если соединение присутствует в энантиомерных формах, "химическая чистота", в контексте настоящего изобретения, включает обе энантиомерные формы при расчете общего содержания целевого продукта. Если соединение присутствует в сольватной форме, "химическая чистота", в контексте настоящего изобретения, включает сольват в подсчет общего содержания целевого продукта. Примеси могут быть в форме, например, нежелательных реагентов, применяющихся в процессе, промежуточных продуктов, продуктов разложения или продуктов окисления. В частных вариантах осуществления, химическая чистота высокая, то есть химическая чистота выше 90%, в особенности выше 92.5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% и включает 100%. Чистоту можно определить различными методами, включая анализ методом ВЭЖХ.

Термины "энантиомер" и "энантиомерный" означают молекулу, которая не совмещается со своим зеркальным отражением и поэтому обладает оптической активностью, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а соединение, являющееся его зеркальным отражением, вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин "энантиомерный избыток" или "е.е.", при использовании в настоящем тексте, означает разность между количеством одного энантиомера и количеством другого энантиомера, присутствующих в смеси продуктов. Значение энантиомерного избытка, приведенное ниже в каждом примере, указывает относительное содержание каждого энантиомера. Это значение определяется как разность между относительным процентным содержанием двух энантиомеров. Так, например, когда процентное содержание (S)-энантиомера соединения по настоящему изобретению составляет 97.5%, а процентное содержание (R)-энантиомера составляет 2.5%, энантиомерный избыток (S)-энантиомера равен 95%.

При использовании в настоящем тексте, термин "хиральная чистота" или "энантиомерная чистота" означает процент площади под пиком ВЭЖХ для рассматриваемого энантиомера соединения относительно площади под пиком ВЭЖХ для комбинации обоих энантиомеров в смеси, при анализе методом хиральной ВЭЖХ, исключая другие соединения и примеси. Например, хиральная чистота (S)-

энантиомера афоксоланера вычисляется по уравнению $S/(S+R) \times 100\%$, где S и R - это площади пиков, соответствующих (S)-афоксоланеру и (R)-афоксоланеру соответственно, при анализе методом хиральной ВЭЖХ.

Термин "выделенный", при использовании в настоящем тексте в отношении твердых форм афоксоланера по настоящему изобретению, относится к твердым формам афоксоланера, физически отделенных от реакционной смеси, в которой они сформировались.

Термин "несольватный полиморф" или "несольватная кристаллическая форма" означают кристаллическую форму, которая не содержит молекул растворителя, связанных в кристаллической решетке. Однако кристаллы могут содержать следовое количество растворителя, несвязанного в кристаллической решетке.

Термин "полиморф", при использовании в настоящем тексте, относится к различным кристаллическим структурам (сольватированных или несольватированных форм), в которых соединение может кристаллизоваться.

Термин "рацемический" или "рацемат" и другие подобные термины относятся к эквимольным соотношениям двух энантиомеров соединения. Например, афоксоланер представляет собой рацемат, содержащий эквимольные количества (S)- и (R)-энантиомеров этого соединения.

Термин "затравка" при использовании в настоящем тексте может применяться как существительное для описания одного или больше кристаллов кристаллического соединения (например, рацемического афоксоланера), применяемым для индуцирования кристаллизации данного соединения. Например, если нужно получить кристаллический афоксоланер (рацемический), затравочными кристаллами для усиления процесса кристаллизации могут служить кристаллы рацемического афоксоланера. Термин "внесение затравочных кристаллов" может также применяться для обозначения действия, заключающегося во внесении указанных одного или больше кристаллов соединения в среду (включая (но не ограничиваясь только ими), например, раствор, смесь, суспензию или дисперсию), что приводит к образованию большего количества таких же кристаллов соединения (например, образованию рацемического афоксоланера).

Термин "гидрат", "гидратный полиморф" или "гидратная кристаллическая форма" относится к кристаллической форме соединения, которая содержит одну или больше молекул воды, связанных в кристаллической решетке.

Термин "сольват", "сольватный полиморф" или "сольватная кристаллическая форма" относится к кристаллической форме соединения, которая содержит одну или больше молекул растворителя, связанных в кристаллической решетке.

Стереизомеры и полиморфные формы

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или более хиральных центров, такие как изоксазолиновые действующие вещества по настоящему изобретению, могут присутствовать в виде единственных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Хиральные центры в молекуле могут включать атом серы. Например, хорошо известно, что сульфоксидные соединения могут быть оптически активными и могут существовать в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут включать другие хиральные центры, помимо хирального атома углерода в изоксазолиновом цикле, которые приводят к существованию теоретического числа оптически активных изомеров. Там, где соединения в составе композиций по настоящему изобретению включают п хиральных центров, соединения могут иметь до 2^n оптических изомеров. Настоящее изобретение охватывает частные энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по настоящему изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в настоящем документе.

Соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут также присутствовать в различных твердых формах, таких как различные кристаллические формы или форме аморфного твердого вещества. Настоящее изобретение охватывает различные кристаллические формы, а также аморфные формы соединений по настоящему изобретению. Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Композиции по настоящему изобретению могут включать гидраты и сольваты действующих веществ.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение охватывает кристаллическую сольватированную твердую форму изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (I), с ароматическим растворителем. В особенно предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение охватывает кристаллическую сольватированную твердую форму (S)-афоксоланера с ароматическим растворителем. В особенно предпочтительном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера. Как описано выше, кристаллизация (S)-энантиомера афоксоланера из смеси (S)- и (R)-энантиомеров афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, полученной при реакции соединения (IIA-1) с гидроксиламином в присутствии основания и хирального катализатора

межфазного переноса, имеющего формулу (Ша-13-1), приводит к неожиданной очистке продукта и обогащению целевого (S)-энантиомера. В зависимости от предполагаемого применения твердой формы афоксоланера, процесс может предполагать предпочтительное выделение конкретной твердой формы или конкретной комбинации таких твердых форм. Применение сольватированной кристаллической формы, такой как кристаллическая толуольная сольватная форма, вместо несольватированных форм в композиции может исключить стадию обработки, а именно десольватирование, для процессов, которые в ином случае проходили бы с десольватированием сольватированной кристаллической формы. E. Shefter и T. Higuchi измерили относительные скорости растворения нескольких кристаллических сольватированных и несольватированных форм важных фармацевтических соединений, см. J. Pharm. Sci., 52 (8), (1963), 781-91.

Было обнаружено, что кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера содержит две молекулы соединения и две молекулы толуола, как показана на фиг. 9 и описано в примере 12. Толуольный сольват (S)-афоксоланера можно получить кристаллизацией (S)-афоксоланера из чистого толуола или из смеси растворителей, содержащей толуол (например, циклогексан/толуол), методами, известными в данной области, включая способы, описанные в примерах 7, 8 и 12. Кристаллизацию можно также проводить путем растворения (S)-афоксоланера или образца афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, в концентрации, которая обеспечивает образование суспензии при температуре, при которой соединение кристаллизуется (например, комнатная температура или ниже), и раствора при повышенной температуре, и последующего медленного охлаждения до целевой температуры для стимулирования кристаллизации целевого толуольного сольвата (S)-афоксоланера.

В одном варианте осуществления, (S)-афоксоланер растворяют в толуоле (необязательно в присутствии второго растворителя) при повышенной температуре и затем охлаждают для индуцирования кристаллизации. В другом варианте осуществления, (S)-афоксоланер растворяют в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, путем нагревания полученной комбинации до температуры от примерно 30°C до температуры кипения растворителя. В другом варианте осуществления, (S)-афоксоланер растворяют в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, путем нагревания полученной комбинации до температуры от примерно 30°C до примерно 100°C. В более типичном случае, (S)-афоксоланер растворяют в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, путем нагревания полученной комбинации до температуры от примерно 30°C до примерно 80°C, от примерно 50°C до примерно 80°C, от примерно 40°C до примерно 70°C, или от примерно 50°C до примерно 70°C. В другом варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 55°C до примерно 65°C, или от примерно 50°C до примерно 60°C. В другом варианте осуществления, смесь нагревают до температуры от примерно 30°C до примерно 50°C.

После перевода в раствор смеси (S)-афоксоланера в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера получают медленным охлаждением смеси. В одном варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры ниже примерно 30°C или ниже примерно 20°C. В других вариантах осуществления, смесь медленно охлаждают до температуры ниже примерно 15°C или ниже примерно 10°C. В другом варианте осуществления, смесь охлаждают до температуры ниже примерно 5°C.

Когда кристаллизацию проводят в присутствии второго растворителя, соотношение толуола и второго растворителя может составлять от примерно 20:80 до примерно 99:1, толуол/второй растворитель по объему. В других вариантах осуществления, соотношение объемов толуола и второго растворителя может составлять от примерно 30:70 до примерно 99:1, от примерно 40:60 до примерно 99:1, или от примерно 50:50 до примерно 99:1. В других вариантах осуществления, соотношение толуола и второго растворителя может составлять от примерно 40:60 до примерно 90:10, от примерно 50:50 до примерно 90:10, или от примерно 50:50 до примерно 80:20. В других вариантах осуществления, соотношение может составлять от примерно от примерно 40:60 до примерно 80:20, примерно от 50:50 до примерно 75:25, толуол/второй растворитель по объему. В одном варианте осуществления, второй растворитель представляет собой алифатический растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими), пентан, гексан, гептан, октан, циклопентан, циклогексан и т.п.

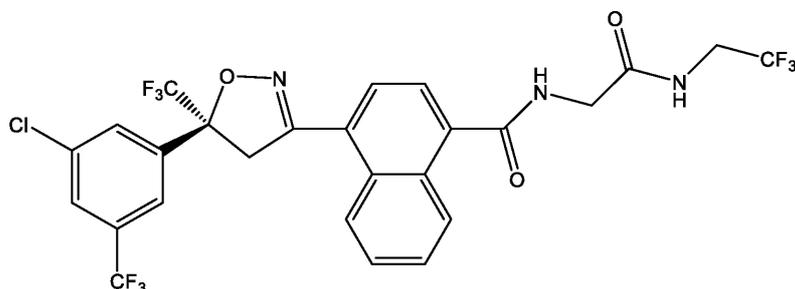
В некоторых вариантах осуществления, кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера можно получить путем растворения соединения в толуоле или в смеси растворителей, содержащей толуол, и добавления в смесь растворителя, в котором (S)-афоксоланер имеет низкую растворимость (например, антирастворитель). В одном варианте осуществления, кристаллизацию кристаллического толуольного сольвата (S)-афоксоланера можно индуцировать добавлением алифатического растворителя, такого как описанные выше.

Когда кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера сформирован, его можно выделить фильтрованием или другими известными в данной области методами (например, центрифугированием) и высушить, необязательно в вакууме, для удаления избытка растворителя.

Источником (S)-афоксоланера для кристаллизации может быть другая твердая форма (S)-

афоксоланера (например, аморфная или другая кристаллическая форма) или раствор, содержащий (S)-афоксоланер в другом растворителе, как в примерах 7 и 8. Можно применять другие методы кристаллизации, известные в данной области.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера (структура показана ниже)



охарактеризованный методом рентгеноструктурного анализа в порошке (XRPD) и/или дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как описано в примере 12.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий один или больше характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, приведенных ниже в табл.2 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

Таблица 2

	Угол
	2-тета °
1	4,859
2	8,516
3	8,823
4	9,735
5	10,778
6	11,644
7	12,161
8	12,746
9	14,591
10	15,136
11	16,694
12	16,999
13	17,616
14	18,411
15	18,838
16	19,540
17	19,894
18	20,937
19	21,484
20	21,859
21	22,236
22	22,985
23	23,431
24	24,540
25	25,291
26	25,643
27	26,359
28	27,143
29	28,472
30	29,223
31	29,776
32	30,638
33	32,865
34	33,120
35	33,782
36	34,529
37	37,046
38	38,405
39	39,648

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий один или больше характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, приведенных ниже в табл.3 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

Таблица 3

	Угол
	2-тета °
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746
11	23,431
12	16,999
13	10,778
14	14,591
15	27,143
16	12,161
17	17,616
18	15,136
19	9,735
20	11,644

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий один или больше характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, приведенных ниже в табл.4 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

Таблица 4

	Угол
	2-тета °
1	4,859
2	22,236
3	18,838
4	8,516
5	25,643
6	25,291
7	21,859
8	18,411
9	19,894
10	12,746

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий по меньшей мере семь из характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, в одном или больше положениях, приведенных выше в табл.2, табл.3 или табл.4 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий по меньшей мере пять из характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, в одном или больше положениях, приведенных выше в табл.2, табл.3 или табл.4 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий по меньшей мере три из характеристичных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) \pm 0.2, в одном или больше положениях, приведенных выше в табл.2, табл.3 или табл.4 и на фиг. 8, и полученный методом, описанным в примере 12.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму в интервале от примерно 70°C до примерно 90°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму в интервале от примерно 75°C до примерно 90°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный

сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму в интервале от примерно 80°C до примерно 90°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму в интервале от примерно 83°C до примерно 87°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму примерно при 85°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, имеющий эндотерму примерно при 84.7°C, как описано в примере 12 и показано на фиг. 7.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, где по меньшей мере 90% твердой формы представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, где по меньшей мере 80% твердой формы представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, где по меньшей мере 70% твердой формы представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера, где по меньшей мере 60% твердой формы представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные или паразитицидные композиции, содержащие кристаллическую толуольную сольватированную форму (S)-афоксоланера в отдельности или в комбинации с другими действующими веществами, вместе с сельскохозяйственными или фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные или паразитицидные композиции, содержащие кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера в отдельности или в комбинации с одним или больше дополнительными действующими веществами, и сельскохозяйственные или фармацевтически приемлемые носители или разбавители, где по меньшей мере 80% твердой формы (S)-афоксоланера представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму (S)-афоксоланера.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные или паразитицидные композиции, содержащие кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера в отдельности или в комбинации с одним или больше дополнительными действующими веществами, и сельскохозяйственные или фармацевтически приемлемые носители или разбавители, где по меньшей мере 70% твердой формы (S)-афоксоланера представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму (S)-афоксоланера.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные или паразитицидные композиции, содержащие кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера в отдельности или в комбинации с одним или больше дополнительными действующими веществами, и сельскохозяйственные или фармацевтически приемлемые носители или разбавители, где по меньшей мере 60% твердой формы (S)-афоксоланера представляет собой кристаллическую толуольную сольватированную форму (S)-афоксоланера.

Соли

Также в объем настоящего изобретения входят соли описанных в настоящем тексте соединений с кислотами и основаниями, в тех случаях, где это возможно.

Термин "кислота" охватывает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, такие как бромистоводородная кислота и хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота. Органические кислоты включают все фармацевтически приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты и жирные кислоты. В одном варианте, кислоты представляют собой линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C₁-C₂₀ алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогенами или гидроксильными группами, или C₆-C₁₂ ароматические карбоновые кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α-гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикар-

боновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, содержащие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, вторбутановую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, глюкононовую кислоту и лактобионовую кислоту.

Термин "основание" охватывает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические основания, включая гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов или щелочно-земельных металлов. Соли, сформированные с такими основаниями, включают, например, соли щелочных или щелочно-земельных металлов, включая (но не ограничиваясь только ими) соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Соли, сформированные с органическими основаниями, включают соли с общеизвестными углеводородными и гетероциклическими аминами, которые включают, например, соли аммония (NH_4^+), соли алкил- и диалкиламмония, и соли с циклическими аминами, такие как соли морфолина и пиперидина.

Ветеринарные композиции

Соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, и композиции, содержащие эти соединения, можно применять для профилактики и лечения паразитических инфеcтаций/инфекций у животных. Композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем и, необязательно, с другими неактивными вспомогательными веществами и, необязательно, в комбинации с одним или больше дополнительными действующими веществами. В предпочтительном варианте осуществления, ветеринарные паразитицидные композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество изоксазолина, имеющего приведенную выше формулу IA, обогащенного (S)-энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 . В другом предпочтительном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны ветеринарные паразитицидные композиции, содержащие афоксоланер, обогащенный (S)-энантиомером, как описано выше.

Композиции могут быть в различных твердых и жидких формах, подходящих для разных способов введения животному. Например, ветеринарные композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, могут находиться в составе композиций, подходящих для перорального введения, инъекционного введения, включая подкожное и парентеральное введение, и местного применения (например, точечное нанесение или обливания). Композиции предназначены для введения животному, включая (но не ограничиваясь только ими) млекопитающих, птиц и рыб. Примеры млекопитающих включают (но не ограничиваются только ими) людей, крупный рогатый скот, овец, коз, лам, альпаков, свиней, лошадей, ослов, собак, кошек и других сельскохозяйственных или домашних животных. Примеры птиц включают индеек, цыплят, страусов и других сельскохозяйственных или домашних птиц. Особенно полезно применение соединений, имеющих формулу (I), обогащенных (S)-энантиомером, для защиты животных-компаньонов, таких как собаки и кошки, и сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот и овцы, от эктопаразитов.

Сельскохозяйственные композиции

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны сельскохозяйственные композиции, содержащие соединения, имеющие формулу (I), формулу IA, обогащенные (S)-энантиомером, включая (S)-афоксоланер. Композиции можно применять для борьбы с вредителями, повреждающими растения, материал для размножения растений и урожай, или материалы на основе дерева. Согласно настоящему изобретению, соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, можно вводить в распространенные виды композиций, такие как, например, растворы, эмульсии, суспензии, пудры, порошки, пасты, гранулы и растворы для распыления непосредственно на обрабатываемую область. Форма применения зависит от конкретной цели и способа введения. Вид препарата и способ введения в каждом конкретном случае подбирают таким образом, чтобы достичь тонкого и однородного распределения соединения, имеющего формулу (I) по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении описана также сельскохозяйственная композиция для борьбы с животными-вредителями, которая содержит такое количество по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 обогащенного (S)-энантиомером, включая (S)-афоксоланер, или его сельскохозяйственно приемлемой соли, и по меньшей мере один инертный жидкий и/или твердый сельскохозяйственно приемлемый носитель, которое оказывает пестицидное действие, и, при желании, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Такая композиция может содержать единственное действующее вещество, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером, или его соль, или смесь нескольких действующих веществ, имеющих формулу (I), обогащенных (S)-энантиомером, или их солей, по настоящему изобретению.

Композиции готовят известным образом (см., например, US 3060084, EP-A 707445 (для жидких концентратов), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical

Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57, и WO 91/13546, US 4,172,714, US 4144050, US 3920442, US 5180587, US 5232701, US 5208030, GB 2095558, US 3299566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989, и Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Germany), 2001, 2. D. A. Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8, которые все включены в настоящий текст посредством ссылки), например посредством разбавления действующего вещества вспомогательными компонентами, приемлемыми для агрохимических композиций, такими как растворители и/или носители, при необходимости - эмульгаторами, поверхностно-активными веществами и диспергаторами, консервантами, пеногасителями, добавками для понижения температуры замерзания, а в случае композиции для обработки семян - необязательно красителями, и/или связующими веществами, и/или гелеобразователями.

Применение и способы лечения в ветеринарии

Как описано выше, соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, эффективны против эктопаразитов и могут применяться для лечения и профилактики заражения паразитами у животных или на покровах животных. В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения или профилактики заражения эктопаразитами у животных или на покровах животных (например, млекопитающих или птиц), включающий введение животному эктопаразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), обогащенного (S)-энантиомером, или его фармацевтически приемлемых солей, или композиции, содержащей указанное соединение. В другом варианте осуществления, способы по настоящему изобретению включают введение животному эффективного количества соединения, имеющего формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , обогащенного (S)-энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления, способы по настоящему изобретению включают введение животному эффективного количества афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, когда соединения, имеющие формулу (I) или IA, обогащенные (S)-энантиомерами, включая (S)-афоксоланер, вводят в комбинации с другими соединениями, активными против эндопаразитов, в настоящем изобретении описан способ лечения или профилактики эндопаразитарной инфекции и заражения эктопаразитами у животного или на покровах животного. Этот способ включает введение животному композиции, содержащей эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), IA или афоксоланера, обогащенного (S)-энантиомером, в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго действующего вещества, или их фармацевтически приемлемых солей.

Млекопитающие, которые могут подвергаться обработке, включают (но не ограничиваются только ими) людей, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, бизонов, оленей, коз, лошадей, лам, верблюдов, свиней, овец и яков. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, обрабатываемыми животными являются люди, кошки или собаки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение, соединение, имеющее формулу (I) или IA, обогащенное (S)-энантиомером, в комбинации с дополнительным соединением, активным против эндопаразитов, обладают эффективностью против эндопаразитов, резистентных к действующим веществам из класса макроциклических лактонов. В одном варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению эффективны для борьбы с *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* и *Trichostrongylus colubriformis* у млекопитающих или птиц.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения паразитарной инфекции и/или заражения паразитами у животного, включающий введение эффективного количества соединения, имеющего формулу (I) или IA, обогащенного (S)-энантиомером, включая (S)-афоксоланер, в комбинации с эффективным количеством активаторов ГАМК-рецепторов беспозвоночных, включая авермектин или милбемицин, млекопитающему, нуждающемуся в этом. Авермектины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин и селамектин. Милбемицины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) милбемиктин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов.

В одном варианте лечения против эктопаразитов, эктопаразиты принадлежат к роду *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinea*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* и *Felicola*. Подлежащие лечению эктопаразиты включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух, вшей, мясных мух и их комбинации. Частные примеры включают (но не ограничиваются только ими) блох котов и собак (*Stenocephalides felis*, род *Stenocephalides* и т.п.), паразитиформных клещей (род *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma* и т.п.), и акариформных кле-

шей (род *Demodex*, *Sarcoptes*, *Otodectes* и т.п.), вшей (род *Trichodectes*, *Cheyletiella*, *Linognathus* и т.п.), комаров (род *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* и т.п.) и мух (род *Haematobia*, *Musca*, *Stomoxys*, *Dermatobia*, *Cochliomyia* и т.п.). В другом варианте лечения эктопаразитов, эктопаразит представляет собой блоху и/или клеща.

Дополнительные примеры эктопаразитов, с которыми можно бороться с помощью соединений, имеющих формулу (I) и IA, обогащенных (S)-энантиомерами, включают (но не ограничиваются только ими) клеща *Rhipicephalus microplus* (клещ кольчатый), *Rhipicephalus decoloratus* и *Rhipicephalus annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* и *Cochliomyia hominivorax* (падальница зелёная); миазы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известна как падальная муха в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке), собственно мухи, а именно те, чьи взрослые формы являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.п.; и акариформные клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Вышеуказанный перечень не является исчерпывающим, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как опасные для животных и людей. Они включают, например, мигрирующие личинки двукрылых.

В одном варианте осуществления, при введении с другим соединением, активным против эндопаразитов, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения или предотвращения эндопаразитарной инфекции следующих паразитов:

Anaplocephala (*Anaplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Truodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, и их комбинаций. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, паразит представляет собой *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Dirofilaria immitis* и их комбинации.

Неветеринарное применение и способы

Благодаря их прекрасной активности, соединения, имеющие формулу (I), обогащенные (S)-энантиомером, и, в особенности, соединения, имеющие формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , включая (S)-афоксоланер, можно применять для борьбы с вредителями, повреждающими урожай, растения и материалы на основе древесины. Соответственно, в настоящем изобретении описан также способ борьбы с животными-вредителями, включающий обработку вредителей, их пищи, их места обитания или мест размножения, или культурных растений, материала для размножения растений (такого как семена), почвы, площади, материала или среды, в которой вредители растут или могут расти, или материалов, культурных растений, материала для размножения растений (такого как семена), почвы, поверхностей или пространств, которые необходимо защитить от атаки вредителей или заражения вредителями, пестицидно эффективным количеством соединения, имеющего формулу (I), формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , включая (S)-афоксоланер, или его соли, или композиции, содержащей указанное соединение.

В одном варианте осуществления, способ по настоящему изобретению служит для защиты материала для размножения растений (такого как семена) и растения, которое из него вырастает, от атаки или заражения животными-вредителями и включает обработку материала для размножения растений (такого как семена) пестицидно эффективным количеством соединения, имеющего формулу (I), формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , включая (S)-афоксоланер, или его сельскохозяйственно приемлемой соли, описанной выше, или пестицидно эффективным количеством описанной выше и ниже сельскохозяйственной композиции. Способ по настоящему изобретению не ограничивается защитой "субстрата" (растение, материал для размножения растений, почва и т.д.), который подвергается обработке по настоящему изобретению, но оказывает также превентивный эффект, так, например, защищает растение, которое вырастает из обработанного материала для размножения растений (такого как семена), при этом само растение не подвергалось обработке.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, касающемся применения в сельском хозяйстве, "животные-вредители" означают членистоногих и нематод, более предпочтительно вредных насекомых, паукообразных и нематод, и еще более предпочтительно вредных насекомых, клещей и нематод.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно описано с помощью приведенных далее неограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют изобретение, но не ограничивают, и не должны интерпретироваться как ограничивающие, объем настоящего изобретения.

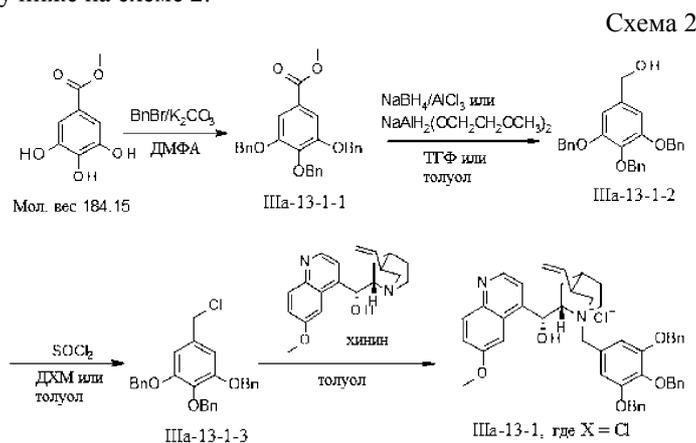
Все температуры приведены в градусах Цельсия; комнатная температура соответствует температуре от 20 до 25°C. Реагенты покупали у коммерческих поставщиков или получали по литературным методикам. Хиральную чистоту определяли методов ВЭЖХ анализа с применением хиральной колонки. Указание объема растворителя или реагента основано на объеме исходного соединения, принимая плотность

за 1 г/мл.

Вп =	бензил
ДХМ =	дихлорметан
ДМФА =	диметилформамид
АСН =	ацетонитрил
экв. =	мольные эквиваленты
ВЭЖХ =	высокоэффективная жидкостная хроматография
ПЭ =	петролейный эфир
Red-Al =	натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид
rt =	комнатная температура
ТЭА =	триэтиламин
ТГФ =	тетрагидрофуран
мин. =	минуты
ч =	часы
об. =	объем растворителя относительно объема исходного соединения, вычисленного с допущением, что плотность равна 1 грамм на миллилитр.

Пример 1. Получение катализатора.

Хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (Ша-131а), получали согласно варианту, показанному ниже на схеме 2.

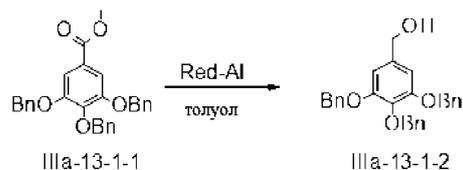


Стадия 1: синтез Ша-13-1-1.



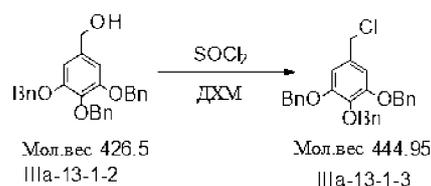
1. Загрузить диметилформамид (ДМФА, 7.0 л, 10 объемов) в 20-литровую 4-горлую колбу.
2. Загрузить в колбу исходное соединение (700.0 г, 1.0 экв.).
3. Загрузить в колбу K_2CO_3 (2622.9 г, 5.0 экв.).
4. ВпВг (2250.3 г, 3.5 экв.) добавляют в смесь по каплям при 0~20°C.
5. Реакционную смесь нагревают до 60±5°C.
6. Перемешивают реакционную смесь 12 ч при 60±5°C.
7. Мониторят протекание реакции до достижения содержания исходного соединения ≤0.5%.
8. Выливают реакционную смесь в 25.0 л ледяной воды.
9. Перемешивают в течение 2 ч при 20±5°C.
10. Отфильтровывают продукт (твердый) и промывают осадок на фильтре 5.0 л воды.
11. Сушат продукт в вакууме при 60°C.
12. После высушивания получают 1500 г продукта. Чистота продукта по ВЭЖХ составляет 99.0%, и выход равен 88.0%.

Стадия 2: синтез IIIa-13-1-2.



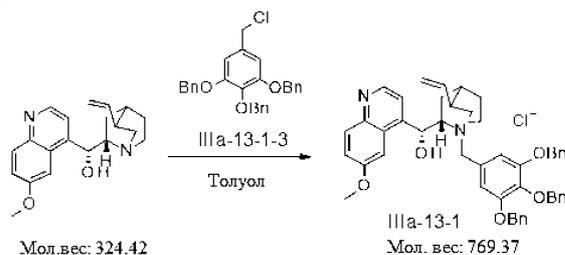
- 1) Загрузить толуол (21.0 л, 10 объемов) в 50-литровый реактор.
- 2) Загрузить IIIa-13-1-1 (2045 г, 1.0 экв.) в реактор.
- 3) Охладить смесь до 0-10°C.
- 4) Натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид (Red-A1, 3000 г, 2.3 экв.) добавляют в смесь по каплям при 0-10°C при перемешивании.
- 5) Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 15-20°C.
- 6) Мониторят протекание реакции методом ВЭЖХ до достижения содержания исходного соединения $\leq 0.5\%$.
- 7) После достижения полной конверсии ($\leq 0.5\%$ исходного соединения) реакционную смесь выливают в 20.0 л 10%-ного раствора NaOH при 10-20°C.
- 8) Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 10-15°C и затем фильтруют через слой диатомовой земли (например, Celite).
- 9) Осадок на фильтре промывают 10.0 л этилацетата, и промывные порции растворителя объединяют с фильтратом.
- 10) Объединенные органические фазы промывают водой (10 л) и насыщенным раствором хлорида натрия (5.0 л) по одному разу.
- 11) Органическую фазу упаривают до примерно 2 объемов.
- 12) Концентрированную органическую фазу затем разбавляют петролейным эфиром (ПЭ, 20 л).
- 13) Разбавленную органическую фазу снова упаривают до примерно 2 объемов и затем фильтруют.
- 14) Осадок на фильтре промывают 5.0 л ПЭ и затем сушат в вакууме при 30-40°C с получением 1660 г IIIa-13-1-2 (86.0% выход) с чистотой 98.7%.

Стадия 3: синтез IIIa-13-1-3.



- 1) Загрузить дихлорметан (ДХМ, 29.0 л, 10 объемов) в 50-литровый реактор.
- 2) Загрузить IIIa-13-1-2 (2.9 кг, 1.0 экв.) в 50-литровый реактор и охладить до температуры примерно от -5 до 0°C.
- 3) Загрузить SOCl₂ (900 г, 1.1 экв.) в реактор при -5-0°C.
- 4) Перемешивают реакционную смесь 5 часов при -5-5°C.
- 5) Мониторят протекание реакции методом ТСХ до полного завершения.
- 6) Упаривают смесь до 2 объемов.
- 7) Разбавляют остаток петролейным эфиром (20 л).
- 8) Снова упаривают смесь до 2 объемов.
- 9) Разбавляют концентрированный остаток петролейным эфиром (20 л).
- 10) Снова упаривают смесь до 2 объемов.
- 11) Фильтруют смесь и промывают осадок на фильтре петролейным эфиром (5.0 л).
- 12) Сушат осадок на фильтре в вакууме при 30-40°C, получая 2.9 кг продукта (93.0% выход).

Стадия 4: синтез IIIa-13-1.



- 1) Загрузить толуол (15 л, 10 объемов) в 50-литровую 4-горлую колбу.
- 2) Загрузить хинин (1500 г, 1.0 экв.) в реактор.
- 3) Загрузить IIIa-13-1-3 (2472 г, 1.2 экв.) в реактор.

- 4) Перемешивают реакционную смесь 12 ч при 60-65°C.
- 5) Мониторят протекание реакции методом ВЭЖХ до достижения содержания исходного соединения $\leq 2.0\%$.
- 6) После окончания реакции согласно данным ВЭЖХ, охлаждают смесь до 25~35°C.
- 7) Фильтруют реакционную смесь и промывают осадок на фильтре 10.0 л толуола.
- 8) Сушат продукт в вакууме при 40~45°C, получая целевой продукт (2.4 кг, чистота 94.9%, 67.5% выход).

Протонные ЯМР спектры и LCMS анализ продукта подтверждают структуру Ша-13-1. На фиг. 1 показан ^1H ЯМР спектр продукта в ДМСО- d_6 , и на фиг. 2 показан спектр LCMS продукта. Чистота продукта согласно данным ВЭЖХ анализа равна 94.9% по площади пика, и хиральная чистота согласно данным хиральной ВЭЖХ равна 100% по площади пика.

Пример 2. Альтернативный способ получения хирального катализатора межфазного переноса Ша-13-1.

Альтернативный способ согласно схеме 2 использовали для получения катализатора, имеющего формулу Ша-13-1.

Стадия 1: синтез Ша-13-1-1.

1. 3,4,5-тригидроксibenзоат (9.6 кг, 1.0 экв.) и ДМФА (76.8 л) загружают в реактор при 10-25°C.
2. В реактор загружают K_2CO_3 (25.1 кг, 3.5 экв.) при той же температуре.
3. Затем медленно добавляют в смесь бензилбромид (28.4 кг, 3.2 экв.) при температуре 20-45°C, и смесь выдерживают при примерно 60°C примерно 4 ч.
4. Анализ реакционной смеси показал, что осталось $\leq 1.0\%$ исходного соединения.
5. Твердый осадок отфильтровывают и дважды промывают ДМФА (1 об.).
6. Отфильтрованный раствор и промывной раствор добавляют в воду (115 л) при 5°C, и смесь перемешивают в течение 2 ч при 5-15°C.
7. Полученную смесь фильтруют и промывают осадок на фильтре водой.
8. Выделенное твердое вещество сушат 12 ч в вакууме при 45°C, получая продукт (22.6 кг не совсем белого твердого вещества).
9. В этом альтернативном способе Ша-13-1-1 получают в виде не совсем белого твердого вещества с чистотой 99.4% и выходом 95.4%.

Стадия 2: синтез Ша-13-1-2.

1. Тетрагидрофуран (177.6 л) загружают в реактор и добавляют AlCl_3 (6.5 кг, 1.0 экв.) при 10-15°C.
2. В полученную смесь загружают соединение Ша-13-1 (22.2 кг, 1.0 экв.) и затем NaBH_4 (1.78 кг, 1.0 экв.) при 10-25°C.
3. Полученную реакционную смесь выдерживают 10 ч при 20-30°C, затем добавляют еще NaBH_4 (1.78 кг, 1.0 экв.), и смесь перемешивают еще 12 ч.
4. Добавляют еще 2 эквивалента NaBH_4 , выдерживают реакционную смесь (12-14 ч), после чего ВЭЖХ анализ показал, что осталось $\leq 2.5\%$ исходного соединения.
5. Реакционную смесь охлаждают до примерно 15°C и медленно добавляют воду (55.5 л).
6. После добавления воды, добавляют в смесь 2М HCl , и полученную смесь перемешивают нужное время при 20°C.
7. Разделяют слои, органический слой отделяют, и водный слой снова экстрагируют этилацетатом.
8. Объединенные органические слои промывают 6%-ным раствором NaHCO_3 и затем 20%-ным насыщенным раствором хлорида натрия.
9. Объединенные органические слои затем упаривают до примерно 2.5 объемов в вакууме при 40-50°C и загружают гептан (примерно 67 л).
10. Смесь упаривают до примерно 3 объемов в вакууме.
11. Смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают гептаном.
12. Осадок сушат в вакууме при 35-45°C, получая 20.1 кг Ша-13-1-2 в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 97.5% и чистотой 96.5%.

Стадия 3: синтез Ша-13-1 без выделения Ша-13-1-3.

1. Толуол (148 л, 10 об.) и Ша-13-1-2 (18.5 кг, 1.0 экв.) загружают в реактор и охлаждают до примерно 15°C.
2. Загружают SOCl_2 (5.27 кг, 1.03 экв.), и полученную смесь перемешивают в течение 3 ч.
3. После подтверждения окончания реакции, медленно добавляют воду (111 л, 6 об.) в реакционную смесь.
4. Слои оставляют разделяться и отделяют органический слой.
5. Органический слой затем промывают раствором NaHCO_3 (8%) и затем K_2HPO_4 (5%).
6. Промытые органические слои затем промывают дважды водой и затем дважды 20%-ным насыщенным раствором хлорида натрия.
7. В промытый органический слой добавляют хинин (11.3 кг, 0.8 экв.) при 15-25°C, и смесь пере-

мешивают в течение 24 часов при 60°C, после чего ВЭЖХ анализ показал, что осталось ≤5% хинина.

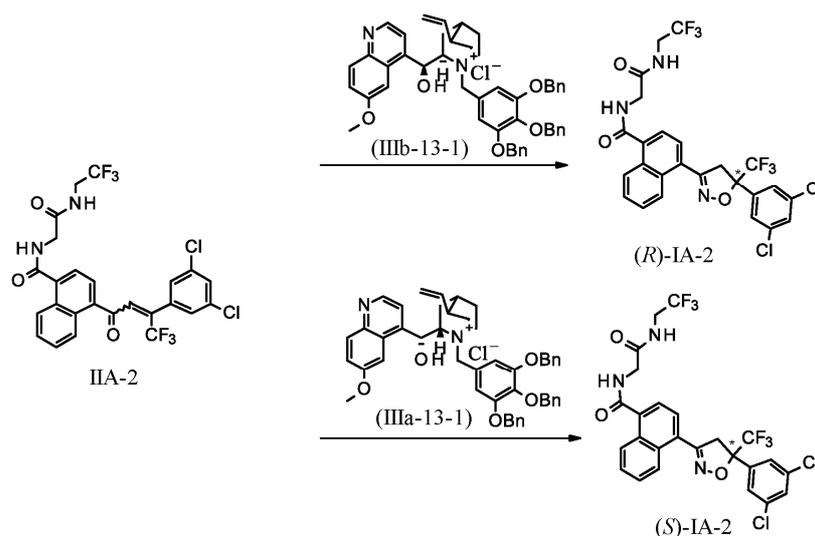
8. Смесь медленно охлаждают до 10°C и затем перемешивают при этой температуре примерно 2 ч.

9. Смесь фильтруют, осадок промывают дважды толуолом и затем сушат в вакууме при 40°C в течение 12 часов, получая 20.1 кг Ша-13-1 в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 79.4% и чистотой 96.6% по данным ВЭЖХ.

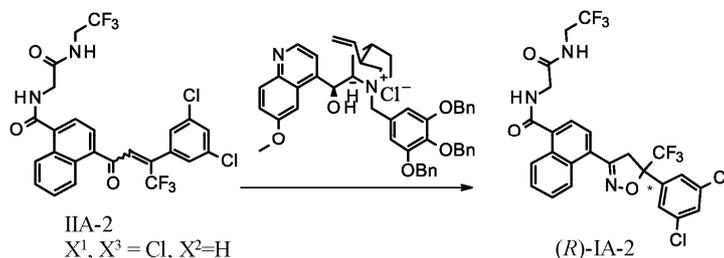
¹H ЯМР и LCMS спектры продукта соответствуют структуре целевого продукта.

Энантиомерно обогащенные изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (R)-IA и (S)-IA, получают согласно примерам 3 и 4, соответственно, как показано ниже на схеме 3. Стереохимия, указанная в названии соединения, соответствует ориентации при четвертичном атоме углерода в изоксазолиновом цикле, вне зависимости от того, изображено это клиновидными связями или нет.

Схема 3



Пример 3. Синтез (R)-IA-2, где хиральный атом углерода в изоксазолиновом кольце имеет (R)-конфигурацию.



- 1) Соединение (IA-2) (45.0 г, 1.0 экв.) и дихлорметан (ДХМ, 1.35 л, 30 объемов) помещали в 2-литровый реактор и перемешивали до тех пор, пока твердое вещество не растворилось полностью.
- 2) Смесь охлаждали до 0°C.
- 3) Добавляли в смесь катализатор (IIIb-13-1) (1.8 г, 3 мол.%).
- 4) Смесь охлаждали до -10°C.
- 5) Гидроксиламин (25.7 г, 5.0 экв, 50%-ный раствор в воде) добавляли в раствор NaOH (18.7 г, 6.0 экв., в 5 объемах воды) в другом реакторе.
- 6) Раствор перемешивали в течение 30 мин.
- 7) Раствор гидроксиламина и NaOH добавляли по каплям в 2-литровый реактор в течение примерно 4 ч.
- 8) Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при -10°C.
- 9) Процесс протекания реакции мониторили методом ВЭЖХ до тех пор, пока содержание исходного вещества не составило ≤1.0%.
- 10) Когда реакция была завершена, смесь нагревали до 10°C.
- 11) В смесь добавляли 200 мл воды, и смесь перемешивали 10 мин.
- 12) Оставляли для разделения водной и органической фазы и отделяли органический слой.
- 13) Органический слой промывали 200 мл 15%-ного раствора K₂HPO₄.
- 14) Оставляли для разделения водной и органической фазы и отделяли органический слой.
- 15) Органический слой снова промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, собирали органический слой.
- 16) Полученный органический слой упаривали в вакууме при 25~30°C до примерно 2 объемов.

17) Добавляли толуол (450 мл, 10 объемов), и смесь упаривали в вакууме при 45~50°C до примерно 3 объемов. Такую процедуру замены растворителя на толуол повторяли дважды.

18) После замены растворителя на толуол, раствор нагревали до 55-60°C.

19) Смесь охлаждали до 40°C в течение 1.5 часов и перемешивали при 40°C в течение 3 ч.

20) Смесь охлаждали до 25°C в течение 2 ч и перемешивали при 25°C 3 ч.

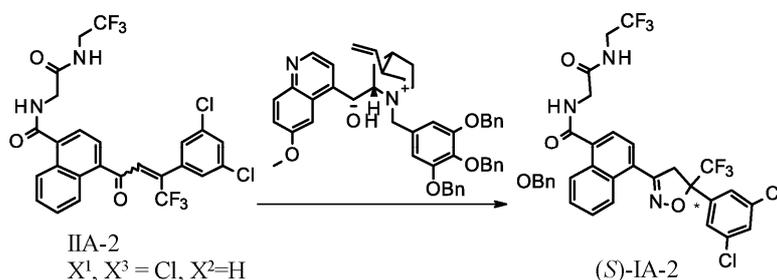
21) Смесь охлаждали до 5~10°C в течение 1 ч и перемешивали при 8°C 12 ч.

22) После выдерживания 12 ч при 8°C, отфильтровывают осадок и промывают его на фильтре холодным толуолом (90 мл, 2 объема).

23) Полученное твердое вещество сушат в вакууме при 85~90°C 24 ч с получением продукта в виде белого твердого вещества (24.0 г, хиральная чистота 98.4%, химическая чистота 99.3%, выход 52.1%).

¹H ЯМР и LCMS продукта соответствовали структуре (R)-IA-2. Кроме того, хиральную чистоту продукта проверяли методом хиральной ВЭЖХ с применением колонки Chiralpak IA 4.6×150 мм, 5 мм, подвижная фаза: н-гексан и изопропанол (90:10), при температуре 30°C детектор с длиной волны 240 нм. Скорость потока 1.0 мл/мин, образец готовили в концентрации 2.0 мг/мл в этаноле.

Пример 4. Синтез (S)-IA, где хиральный атом углерода в изоксазолиновом кольце имеет (S)-конфигурацию.



1) Соединение (ПА-2) (23.0 г, 1.0 экв.) и ДХМ (690 мл, 30 объемов) помещали в 1-литровый реактор. Твердое вещество полностью растворялось.

2) Смесь охлаждали до 0°C, при этом некоторое количество исходного вещества выпадало в осадок.

3) Добавляли в реактор катализатор, имеющий формулу (Ша-13-1) (0.92 г, 3 мол.%), и смесь охлаждали до -10°C.

4) Гидроксиламин (13.15 г, 5.0 экв, 50%-ный раствор в воде) добавляли в раствор NaOH (9.56 г, 6.0 экв., в 5 объемах воды) в другом реакторе.

5) Полученный раствор перемешивали 30 минут.

6) Раствор гидроксиламина и NaOH добавляли по каплям в 1-литровый реактор, содержащий соединение (ПА-2), в течение примерно 3 часов.

7) Полученную смесь перемешивали 16 часов при -10°C.

8) Мониторят протекание реакции методом ВЭЖХ до достижения содержания исходного соединения $\leq 1.0\%$.

9) После окончания реакции смесь нагревали до 10°C, добавляли 100 мл воды и перемешивали полученную смесь 10 минут.

10) Оставляли разделяться водный и органический слой, и отделяли органический слой.

11) Органический слой промывали 100 мл 5%-ного раствора K_2HPO_4 , слои оставляли разделяться и отделяли органический слой.

12) Органический слой промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, слои оставляли разделяться и отделяли органический слой.

13) Органический слой упаривали в вакууме при 25~30°C до примерно 2 объемов.

14) Добавляли толуол (230 мл, 10 объемов) и упаривали в вакууме при 45~50°C до примерно 3 объемов. Процесс замены растворителя проводили еще два раза.

15) После окончания процесса замены растворителя, раствор нагревали до 55-60°C.

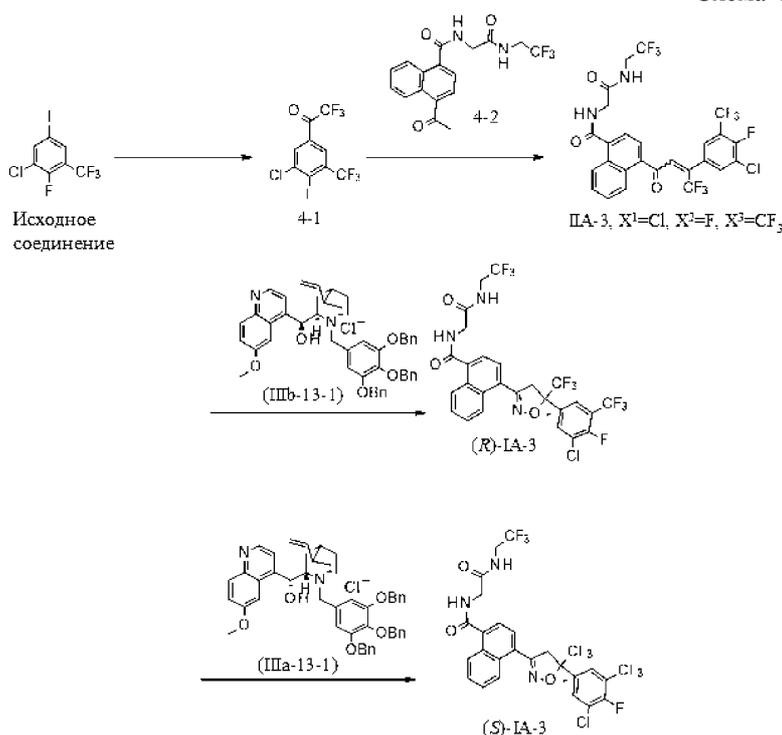
16) Затем смесь охлаждали до 40°C в течение 1.5 ч и перемешивали при 40°C в течение 3 ч.

17) Затем смесь охлаждали до 25°C в течение 2 ч и перемешивали при 25°C в течение 3 ч.

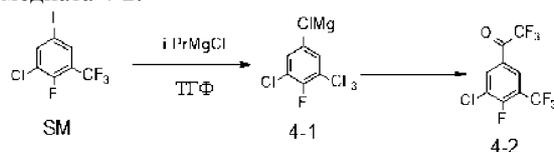
18) Смесь охлаждали далее до 5-10°C в течение 1 ч и перемешивали при 8°C в течение 12 ч, после чего отфильтровывали твердую фазу.

19) Осадок на фильтре промывали холодным толуолом (460 мл, 2 объема) и затем сушили в вакууме при 85-90°C 24 часа, получая продукт в виде белого твердого вещества (13.0 г, хиральная чистота: 99.0% по данным хиральной ВЭЖХ согласно описанному в примере 3 методу, химическая чистота: 98.7% по площади пика (ВЭЖХ), выход: 52.1%). ¹H ЯМР и LCMS спектры соответствовали структуре продукта.

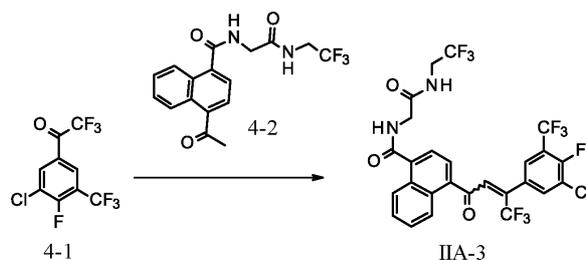
В примерах 5 и 6 описано получение (R)-IA-3 и (S)-IA-3 соответственно, как показано ниже на схеме 4.



Пример 5. Синтез (R)-IA-3 с применением хирального катализатора межфазного переноса (IIIb-13-1). Стадия 1: синтез интермедиата 4-2.

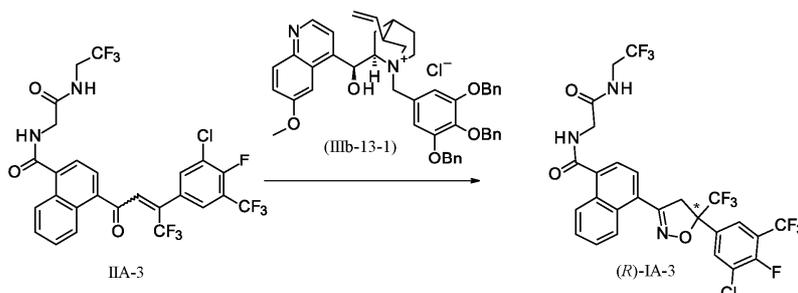


- 1) Исходное соединение, представляющее собой замещенный иодбензол (200.0 г, 1.0 экв.), и ТГФ (400 мл, 10 объемов) помещали в 1-литровый реактор, и смесь охлаждали до температуры между -10 и -5°C.
 - 2) *i*-PrMgCl (340 мл, 1.1 экв.) добавляли в смесь по каплям в течение 1.5 ч при температуре между -10 и -5°C.
 - 3) После окончания добавления смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре между -10 и -5°C.
 - 4) ТСХ анализ показал полное исчезновение исходного соединения (образец гасили 1М раствором HCl).
 - 5) CF₃COOMe (94.7 г, 1.2 экв.) добавляли в реакционную смесь в течение часа при температуре -10~-5°C.
 - 6) Смесь перемешивали еще 12 ч при температуре -10~-5°C.
 - 7) ТСХ анализ показал почти полное исчезновение интермедиата 4-1 (образец гасили 1М раствором HCl).
 - 8) 1000 мл 1М раствора HCl медленно добавляли по каплям в реакционную смесь при 0~5°C в течение 2 ч.
 - 9) Реакционную смесь дважды экстрагировали гексаном (1000 мл, 500 мл).
 - 10) Добавляли 1.0 г *p*-толуолсульфокислоты в органический слой и затем смесь кипятили 30 мин.
 - 11) Полученную смесь упаривали в вакууме при 20~25°C для удаления гексана.
 - 12) Добавляли бикарбонат натрия (NaHCO₃, 300 мг), и смесь упаривали в вакууме, получая соединение 4-2 при 80~82°C, в виде красной жидкости (85.0 г, чистота 92.5% согласно данным ВЭЖХ, и выход составил 47.0%).
- Стадия 2: получение соединения, имеющего формулу (IIA-3).



- 1) Соединение 4-2 (70.0 г, 1.0 экв.) и ацетонитрил (ACN, 350 мл, 5 объемов) помещали в 1-литровый реактор. Твердое вещество полностью растворялось.
- 2) Затем в смесь добавляли соединение 4-1 (70.2 г, 1.2 экв.), и смесь нагревали до 90-95°C.
- 3) Азеотроп ACN/вода удаляли отгонкой (т.кип.79°C).
- 4) Добавляли в смесь K₂CO₃ (2.0 г, 0.1 экв.).
- 5) Продолжали отгонку для удаления смеси ACN/вода при 90~95°C примерно 6 ч.
- 6) После этого оставалось примерно 28% соединения 4-2, согласно данным ВЭЖХ.
- 7) Смесь охлаждали до 15~20°C в течение 1.5 ч, выпадал осадок.
- 8) Добавляли воду (50 мл), и смесь охлаждали до 0°C в течение 40 мин.
- 9) Смесь выдерживали при 0°C 40 мин.
- 10) Смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают 100 мл холодной смеси ACN/вода (ACN/вода, 25:6 об/об) с получением 75.0 г желтого твердого вещества после высушивания (чистота: 95.1%, выход: 50.0%).

Стадия 3: получение (R)-IA-3 с применением хирального катализатора межфазного переноса ШБ-13-1.

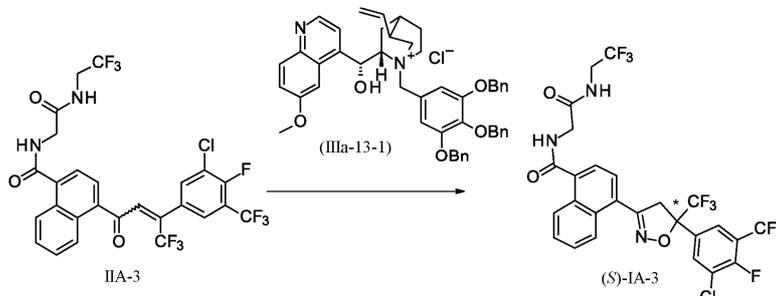


- 1) Соединение, имеющее формулу IA-3 (40.0 г, 1.0 экв.), и ДХМ (1.2 л, 30 объемов) помещали в 2-литровый реактор; твердое вещество полностью растворялось.
- 2) Смесь охлаждали до 0°C, и некоторое количество исходного вещества выпадало в осадок.
- 3) Добавляли в смесь катализатор, имеющий формулу ШБ-13-1 (1.47 г, 3 мол.%), и смесь охлаждали до -10°C.
- 4) Гидроксиламин (21.0 г, 5.0 экв., 50%-ный раствор в воде) добавляли в раствор NaOH (15.3 г, 6.0 экв., в 5 объемах воды) в другом реакторе и перемешивали в течение 30 мин.
- 5) Раствор гидроксиламин/NaOH затем прикапывали в 2-литровый реактор в течение примерно 4 ч.
- 6) Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при -10°C.
- 7) В ходе процесса отбирали образцы и анализировали методом ВЭЖХ до тех пор, пока содержание исходного вещества не составило ≤1.0%.
- 8) Когда реакция была завершена, смесь нагревали до 10°C и добавляли 200 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин.
- 9) После перемешивания, смесь оставляли для разделения водного и органического слоев, и органический слой отделяли.
- 10) Органический слой промывали 200 мл 5%-ного раствора KН₂РO₄.
- 11) Оставляли для разделения слоев и отделяли органический слой.
- 12) Органический слой затем промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, оставляли для разделения двух слоев, и органический слой снова отделяли. 13). Полученный органический слой упаривали в вакууме при 25~30°C до примерно 2 объемов.
- 14) Добавляли в реактор толуол (400 мл, 10 объемов) и продолжали упаривание в вакууме при 40~45°C до примерно 3 объемов. Замену растворителя повторяли еще два раза по той же методике.
- 15) По окончании замены растворителя, раствор нагревали до 55-60°C.
- 16) Затем смесь охлаждали до 40°C в течение 1.5 ч и перемешивали при 40°C в течение 3 ч.
- 17) Затем смесь охлаждали до 25°C в течение 2 ч и перемешивали при 25°C в течение 3 ч.
- 18) Смесь охлаждали до 5~10°C в течение 1 ч и перемешивали при 8°C 12 ч.
- 19) После этого смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают холодным толуолом (80 мл,

2 объемов).

20) Продукт сушили в вакууме при 70~75°C 12 ч с получением белого твердого вещества (22.0 г, хиральная чистота: 98.0% по площади пика согласно данным хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 3, химическая чистота: 97.1% по площади пика (ВЭЖХ), выход: 48.8%). ¹H ЯМР и LCMS спектры соответствовали структуре продукта.

Пример 6. Получение (S)-IA-3 с применением хирального катализатора межфазного переноса ША-13-1.



1) Соединение, имеющее формулу ПА-3 (11.6 г, 1.0 экв.), и ДХМ (360 мл, 30 объемов) помещали в 1-литровый реактор; твердое вещество полностью растворилось.

2) Смесь охлаждали до 0°C, и некоторое количество исходного вещества выпадало в осадок.

3) Добавляли в полученную смесь катализатор (0.43 г, 3 мол.%), и смесь охлаждали до -10°C.

4) Гидроксилламин (6.1 г, 5.0 экв, 50%-ный раствор в воде) добавляли в раствор NaOH (4.4 г, 6.0 экв., в 5 объемах воды) в другом реакторе, и смесь перемешивали в течение 30 мин.

5) Раствор гидроксилламина и NaOH добавляли по каплям в 1-литровый реактор в течение примерно 2 ч, после чего смесь перемешивали в течение 16 ч при -10°C.

6) Отбирали образцы и анализировали их методом ВЭЖХ для отслеживания степени прохождения реакции до тех пор, пока содержание исходного вещества не составило ≤1.0%.

7) Когда реакция была завершена, смесь нагревали до 10°C и добавляли 50 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин.

8) Смесь оставляли для разделения водного и органического слоя, и органический слой отделяли.

9) Органический слой промывали 50 мл 5%-ного раствора K₂HPO₄.

10) Смесь оставляли для разделения слоев, и органический слой отделяли.

11) Органический слой промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия и органический слой снова отделяли.

12) Органический слой упаривали в вакууме при 25-30°C до примерно 2 объемов.

13) Добавляли толуол (230 мл, 10 объемов) и продолжали упаривание в вакууме при 40~45°C до примерно 3 объемов. Замену растворителя повторяли еще два раза, используя ту же методику.

14) После окончания замены растворителя, раствор нагревали до 55-60°C.

15) Затем смесь охлаждали до 40° С в течение 1.5 часов и перемешивали при 40°C в течение 3 ч.

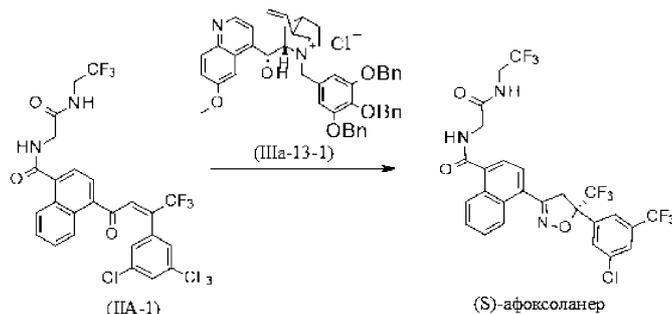
16) Смесь охлаждали до 25°C в течение 2 ч и перемешивали при 25° С в течение 3 ч.

17) Наконец, смесь охлаждали до 5~10° С в течение 1 ч и перемешивали при 8° С в течение 12 ч, затем смесь фильтровали.

18) Осадок на фильтре промывали холодным толуолом (25 мл, 2 объемов).

19) Продукт сушили в вакууме при 85~90°C 24 ч, получая продукт в виде белого твердого вещества (6.8 г, хиральная чистота: 98.7% по площади пика согласно данным хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 3, химическая чистота: 99.3% по площади пика (ВЭЖХ), выход: 52.1%).

Пример 7. Получение (S)-афоксоланера с применением хирального катализатора межфазного переноса (IIIa-13-1).



1) Исходное вещество (IIA-1) (200 г, 1.0 экв., 94.0%) и ДХМ (6 л, 30 объемов) помещали в 10-литровый реактор, твердое вещество полностью растворилось.

- 2) Смесь охлаждали до 0°C, и некоторое количество исходного вещества выпадало в осадок.
- 3) Катализатор (Ша-13-1) (7.56 г, 3 мол.%, 95.0%) добавляли в смесь, и полученную смесь охлаждали до -10°C.
- 4) Гидроксилламин (64.9 г, 3.0 экв., 50%-ный раствор в воде) добавляли в раствор NaOH (52.5 г, 4.0 экв., в 5 объемах воды) в отдельном реакторе и перемешивали 30 минут.
- 5) Полученный раствор гидроксилламина/NaOH затем прикапывали в 10-литровый реактор, содержащий (ПА-1), в течение примерно 4 ч.
- 6) Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при -10°C и отслеживали степень прохождения реакции до тех пор, когда количество исходного вещества составило $\leq 1.0\%$ согласно данным ВЭЖХ.
- 7) Смесь затем нагревали до 10°C, добавляли 1 л воды, и смесь перемешивали 10 мин.
- 8) Смесь оставляли для разделения двух фаз, и органический слой отделяли.
- 9) Органический слой затем промывали 2 л воды, слои оставляли разделяться и органический слой отделяли.
- 10) Органический слой промывали 1 л насыщенного раствора хлорида натрия, слои оставляли разделяться и органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄ (200 г).
- 11) Высушенный органический слой упаривали в вакууме до примерно 2 объемов.
- 12) Добавляли толуол (2 л, 10 объемов) в концентрированную смесь и продолжали упаривание в вакууме до примерно 5 объемов. Замену растворителя повторяли еще два раза.
- 13) Полученный раствор помещали в 2.0-литровый реактор и нагревали до 55-60°C.
- 14) Добавляли циклогексан (300 мл, 1.5 объемов) при 55-60°C.
- 15) Затем смесь охлаждали до 40°C в течение 1.5 ч и перемешивали при 40°C в течение 3 ч.
- 16) Затем смесь охлаждали до 25°C в течение 2 ч и перемешивали при 25°C еще 3 ч.
- 17) Полученную смесь охлаждали до 0~5°C в течение 1 ч и перемешивали при 5°C 12 ч, после чего смесь фильтровали, выделяя продукт.
- 18) Осадок на фильтре промывали холодной смесью толуол/циклогексан (3:1, 1000 мл, 5 объемов).
- 19) Продукт получали в виде белого твердого вещества. (171.5 г, хиральная чистота >99.0% по площади пика согласно данным хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 3, химическая чистота >99.0% по площади пика (ВЭЖХ), выход: 83.6%, чистота: 92%). ¹H ЯМР и LCMS спектры соответствовали структуре (S)-афоксоланера в виде толуольного сольвата. На фиг. 3 показан ¹H ЯМР спектр (S)-афоксоланера в DMSO-d₆, На фиг. 4 показан ¹H ЯМР спектр афоксоланера (рацемического) для сравнения. Хиральную чистоту продукта определяли по данным хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 3. На фиг. 5 показана хиральная ВЭЖХ хроматограмма афоксоланера (рацемического), а на фиг. 6 показана хиральная ВЭЖХ хроматограмма продукта (S)-афоксоланера, показывающая наличие одного энантиомера.

Пример 8. Альтернативный способ получения (S)-афоксоланера.

Реализовывали альтернативный способ получения (S)-афоксоланера. Некоторые ключевые вариации альтернативного способа описаны ниже.

1. 1 кг соединения (ПА-1) (1 экв.) и 9 л ДХМ загружают в реактор и перемешивают для растворения соединения.
2. Смесь охлаждают до примерно 0°C, добавляют 50 г (5 мол.%) хирального катализатора межфазного переноса (Ша-13-1) и 1 л ДХМ и полученную смесь охлаждают до примерно -13°C.
3. Раствор 19% (вес./вес.) гидроксилламина сульфата (294 г, 1.1 экв.) (приготовлен из 294 г (NH₂OH)H₂SO₄ и 141 г NaCl в 1112 мл воды) и 4.4 эквивалентов NaOH в виде 17.6%-ного (вес./вес.) раствора (286 г NaOH и 158 г NaCl в 1180 мл воды) одновременно загружают в реакционную смесь.
4. Полученную реакционную смесь выдерживают примерно 20 ч при примерно -13°C и затем проверяют степень конверсии в реакции методом ВЭЖХ (целевое значение $\leq 0.5\%$ по площади пика).
5. После окончания реакции добавляли воду (3 об.) при примерно 0°C. Затем добавляют раствор 709 г K₂HPO₄ в 4.2 л воды, корректируя значение pH (целевое значение 7-8), и полученную смесь перемешивают при примерно 20°C 30 мин.
6. Слои оставляют разделяться, водный слой отбрасывают, а органический слой дважды промывают 3 л воды.

Кристаллизация толуольного сольвата

1. После стадии экстракции/промывки, дихлорметан удаляют отгонкой в вакууме до примерно 1-2 объемов и добавляют толуол (примерно 5-10 объемов).
2. Объем доводят дальнейшей отгонкой в вакууме и/или добавлением дополнительного количества толуола до примерно 5-6 объемов. Полученную смесь отгоняют далее, поддерживая объем, для полного удаления реакционного растворителя - дихлорметана.
3. Смесь охлаждают до примерно 10°C, вносят затравку афоксоланера (рацемическое соединение) и перемешивают при той же температуре по меньшей мере 2 ч.
4. Смесь нагревают до примерно 55-65°C, выдерживают по меньшей мере 17 ч и затем твердую фа-

зу отфильтровывают. Отфильтрованное твердое вещество промывают толуолом.

5. Объединенные фильтраты и промывные растворы доводят до объема примерно 5-6 объемов путем отгонки в вакууме и/или добавления толуола.

6. Полученную смесь охлаждают до примерно 10°C и выдерживают по меньшей мере 5 ч, затем фильтруют. Осадок на фильтре промывают толуолом.

7. Твердый продукт сушат при 50°C в вакууме, получая толуольный сольват (S)-афоксоланера, содержащий примерно от 6 до 8% толуола.

Перекристаллизация из смеси циклогексан/этанол

Толуольный сольват (S)-афоксоланера далее перекристаллизовывали из смеси циклогексана и этанола для удаления связанного толуола и для дальнейшей очистки продукта.

1. 591 г толуольного сольвата (S)-афоксоланера помещали в реактор вместе с 709 мл этанола (1.2 об.) и 1773 мл циклогексана (3 об.) и смесь нагревали до примерно 60°C.

2. В полученную смесь добавляли еще 6383 мл циклогексана при перемешивании.

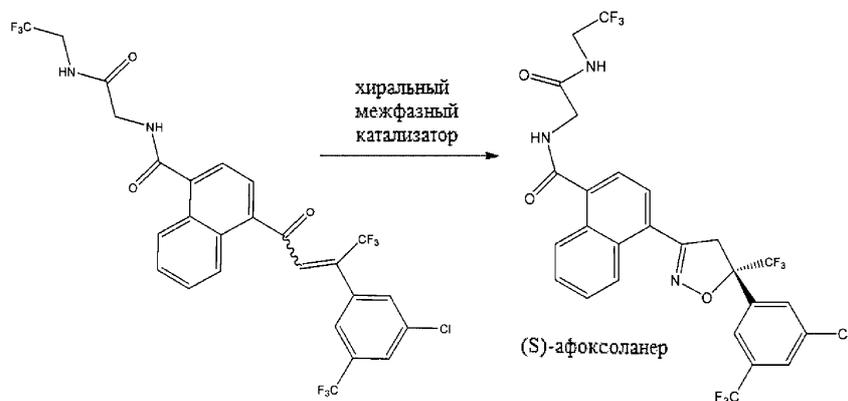
3. Полученную смесь охлаждали до примерно 30°C и затем снова нагревали до 60°C. Этот процесс повторяли еще раз.

4. Смесь медленно охлаждали до 10°C и перемешивали в течение по меньшей мере 5 ч.

5. Полученную суспензию фильтруют и осадок на фильтре промывают циклогексаном.

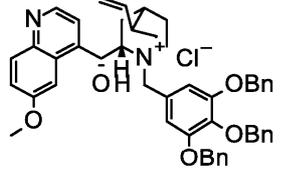
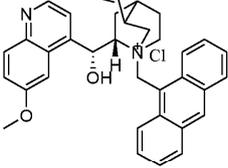
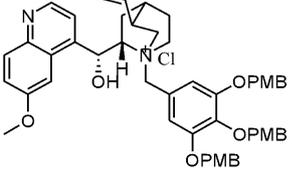
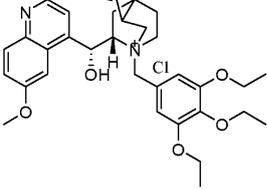
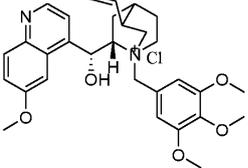
6. Твердый продукт сушат при 50°C в вакууме, получая 453.7 грамма (S)-афоксоланера.

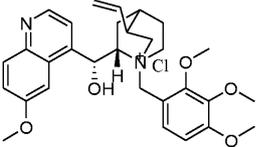
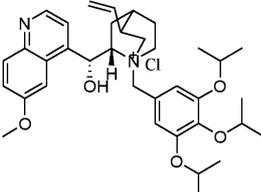
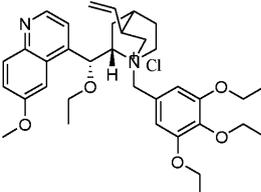
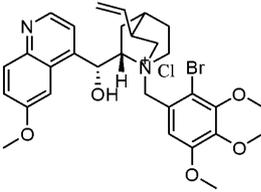
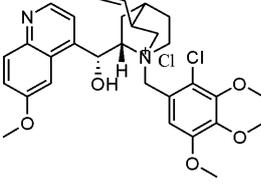
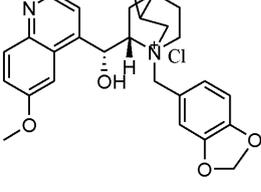
Пример 9. Сравнение селективности бензилокси-замещенного хирального катализатора межфазного переноса (Ша-13) с другими хиральными катализаторами межфазного переноса на основе цинхоновых алкалоидов.



Селективность показанного выше образования (S)-афоксоланера из соединения ПА-1 изучали с 16 хиральными катализаторами межфазного переноса (КМП), имеющими разное строение. Реакцию проводили в условиях, описанных в примере 7. Соотношение (S)-афоксоланера и (R)-афоксоланера в реакционной смеси определяли с помощью хиральной ВЭЖХ по методике, описанной в примере 3. Результаты исследования приведены ниже в табл.2.

Таблица 2

№	Хиральный КМП	Соотношение (<i>S</i>)- и (<i>R</i>)-афоксоланера
1		91.5% : 8.5%
2		62% : 38%
3		54% : 46%
4	 <p data-bbox="510 1086 794 1115">РМВ = <i>para</i>-метоксибензил</p>	90% : 10%
5		90% : 10%
6		90% : 10%

7		87% : 13%
8		80% : 20%
9		50% : 50%
10		70% : 30%
11		69% : 31%
12		64% : 35%

13		52% : 48%
14		53% : 46%
15		55% : 44%
16		50% : 50%

Как показано в таблице, катализатор, в котором группа R в структуре, имеющей формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трибензилоксифенил, приводит к неожиданно улучшенной селективности в пользу (S)-энантиомера по сравнению с другими хининовыми межфазными катализаторами, в которых группа, соответствующая R в формуле (IIIa), представляет собой другую группу.

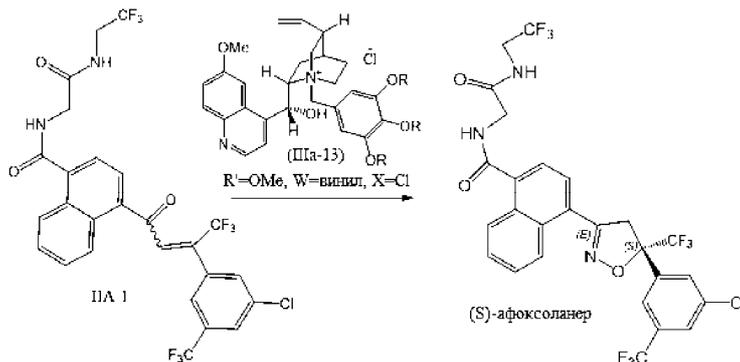
Пример 10. Улучшение хиральной чистоты (S)-афоксоланера кристаллизацией из толуола.

Образец реакционной смеси, имеющей соотношение (площади в ВЭЖХ) 92.1:7.9, (S)-афоксоланер к (R)-афоксоланеру, упаривали досуха, и остаток перекристаллизовывали из толуола и из смеси этанол/циклогексан по методике, аналогичной описанной в примере 8. Выделенное кристаллическое твердое вещество анализировали методом хиральной ВЭЖХ для определения относительных количеств (S)-афоксоланера и (R)-афоксоланера (метод ВЭЖХ: колонка - Chiralpak AD-3 150 мм × 4.6 мм × 3.0 мкм, объем ввода - 10 мкл, температура - 35°C, скорость потока - 0.8 мл/мин, подвижная фаза - 89% гексан/10% изопропанол/1% метанол, детектирование при 312 нм). Соотношение (S)-афоксоланера к (R)-афоксоланеру в твердом продукте, выделенном после кристаллизации из толуола, составляло 99.0:1.0, в то время как соотношение (S)-афоксоланера к (R)-афоксоланеру в твердом продукте, выделенном после кристаллизации из смеси этанол/циклогексан, составляло 95.0:5.0.

Данный пример показывает, что кристаллизация (S)-афоксоланера из ароматического растворителя, такого как толуол, приводит к значительному повышению хиральной чистоты продукта. Это очень неожиданный факт.

Пример 11. Сравнение селективности бензилокси и алкокси-замещенного хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa-13).

Три хиральных катализатора межфазного переноса, имеющие формулу (IIIa-13), где фенильное кольцо замещено тремя алкокси-группами и тремя бензилокси-группами (R = метил, этил и бензил); R' = OMe, W = винил, и X = хлор, исследовали в показанном ниже процессе получения (S)-IA из соединения ПА-1.



Количество растворителя и реагентов, а также условия реакции и выделения продукта соответствовали описанным выше в примере 7. Для каждого протестированного катализатора применялась одинаковая методика. Было обнаружено, что селективность три-бензилокси катализатора неожиданно значительно превышает селективность двух алкокси-замещенных катализаторов, судя по хиральной чистоте продуктов. Кроме того, было обнаружено, что при применении три-бензилокси замещенного межфазного катализатора химическая чистота также была намного выше. Более высокая селективность бензилокси-замещенного катализатора является значительной и неожиданной, и она не могла быть предсказана. Хиральные катализаторы межфазного переноса, содержащие фенил, замещенный бензилокси- и алкокси-группами, превосходят катализаторы, замещенные другими группами, такими как электрон-акцепторные группы и алкильные группы. Хиральная чистота и химическая чистота продукта, обеспечиваемые соответствующими межфазными катализаторами, приведены ниже в табл.3.

Таблица 3

Катализатор	Хиральная чистота (S)-афоксоланера	Химическая чистота (% площади)
R = метил	86.4%	97.8%
R = этил	89.0%	98.1
R = бензил	99.1%	99.6%

Пример 12. Кристаллизация (S)-афоксоланера с получением кристаллического толуольного сольвата.

Количество (S)-афоксоланера, указанное в табл.4, в форме порошка помещали в стеклянную пробирку и соответствующим образом нумеровали. Затем в пробирку добавляли кристаллизационный растворитель (табл.4). Объем кристаллизационного растворителя (см. табл.4) подбирали так, чтобы получить предпочтительно суспензию при комнатной температуре и прозрачный раствор при высокой температуре. Затем пробирку герметично закрывали, чтобы исключить испарение кристаллизационного растворителя, и нагревали 1 ч при высокой температуре (см. табл.4), перемешивая раствор на вихревой мешалке при 400 об/мин или на магнитной мешалке для растворения (S)-афоксоланера. Для кристаллизации продукта пробирку затем охлаждали со скоростью и до температуры, указанной в табл.4. Когда в пробирке образовывались кристаллы, раствор фильтровали в вакууме, и полученный осадок анализировали методом рентгеновской дифракции на порошке. Когда в пробирке не было кристаллов, применяли дополнительную обработку, указанную в табл.4, перед проведением рентгеновской дифракции на порошке. Все образцы 1-5 представляли собой кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера.

Таблица 4

Обр.	(S)-афоксоланер	Кристаллизационный растворитель	Высокая темп.	Скорость охлаждения	Температура охлаждения	Дополнительная обработка
1	8.0 мг	20 мкл толуола	80°C	3°/ч	5°C	Фильтр 0.2мкм, затем сушка 1ч при 50°C
2	10 мг	200 мкл толуола	50°C	3°/ч	5°C	Фильтр 0.2мкм, затем сушка 1ч при 50°C
3	10 мг	200 мкл смеси Тoluол/Циклогексан (50/50 об/об)	50°C	3°/ч	5°C	Фильтр 0.2мкм, затем сушка 1ч при 50°C
4	10 мг	200 мкл смеси Тoluол/Циклогексан (75/25 об/об)	50°C	3°/ч	5°C	Фильтр 0.2мкм, затем сушка 1ч при 50°C
5	30 мг	600 мкл смеси Тoluол/Циклогексан (75/25 об/об)	50°C	3°/ч	5°C	-

Твердый продукт, полученный из образца 2 в табл.4, анализировали методом термогравиметрического анализа (ТГА) на приборе TA Instruments TGA Q500 со следующими параметрами: атмосфера: азот с потоком 60 мл/мин, стандартная чашка: TA 901670-901 негерметичная, стандартная крышка: TA 901671-901, скорость: 10°C/мин. ТГА анализ показал потерю массы примерно 10.5% от комнатной температуры до 160°C, особенно важно в интервале температур от 70°C до 90°C. Большая потеря массы выше 280°C связана с разложением соединения. Кривая ТГА показана на фиг. 7.

Анализ твердого образца 2 методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили на приборе TA Instruments Q200 со следующими параметрами: атмосфера: азот с потоком 60 мл/мин, стандартная чашка: TA 901670-901 негерметичная, стандартная крышка: TA 901671-901, скорость: 10°C/мин. Термический профиль показал большой и узкий эндотермический пик при температуре между 70 и 90°C. ДСК профиль показан на фиг. 7.

Твердый продукт, полученный из образца 2, анализировали методом рентгеновской дифракции на порошке, используя следующее оборудование и условия: прибор: дифрактометр Bruker D8-Advance, тип: Брэгг-Брентано; источник $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda=1.5406\text{\AA}$, и $\text{CuK}\alpha_2$, $\lambda=1.54439\text{\AA}$; генератор: 35 кВ - 40 мА; детектор:

Lynx Eye; ячейка Anton Paar TTK450; Si держатель образца; диапазон углов: от 2° до 40° в 2-тета Брэгг; варьируемая щель: 4 мм (V4); размер шага: 0.041°; время шага: 1 с. На фиг. 8 показана диаграмма рентгеновской дифракции на порошке для твердой формы. Ниже в табл.6 приведены 2-тета пики по результатам анализа.

Таблица 6

Угол 2-тета °	значение d Ангстрем	Интенсивность число	Интенсивность %
4,859	18,17219	2531	100
8,516	10,37469	1375	54,3
8,823	10,01388	457	18,1
9,735	9,07796	298	11,8
10,778	8,20182	729	28,8
11,644	7,59373	272	10,7
12,161	7,27189	566	22,4
12,746	6,93963	1029	40,7
14,591	6,06596	654	25,8
15,136	5,84883	450	17,8
16,694	5,30627	538	21,3
16,999	5,21182	930	36,7
17,616	5,03058	493	19,5
18,411	4,81508	1113	44
18,838	4,70694	1403	55,4
19,54	4,53941	725	28,6
19,894	4,45942	1073	42,4
20,937	4,23955	383	15,1
21,484	4,13274	645	25,5
21,859	4,06265	1141	45,1
22,236	3,99476	1497	59,1
22,985	3,86627	657	26
23,431	3,79365	998	39,4
24,540	3,62465	466	18,4
25,291	3,51867	1218	48,1
25,643	3,4711	1367	54
26,359	3,37852	393	15,5
27,143	3,28268	625	24,7
28,472	3,13235	417	16,5
29,223	3,05358	425	16,8
29,776	2,99809	425	16,8
30,638	2,91563	449	17,7
32,865	2,72303	314	12,4
33,120	2,70265	300	11,9
33,782	2,65114	358	14,1
34,529	2,5955	402	15,9
37,046	2,42474	348	13,7
38,405	2,342	364	14,4
39,648	2,27137	358	14,1

Пример 13. Рентгеноструктурный анализ монокристалла.

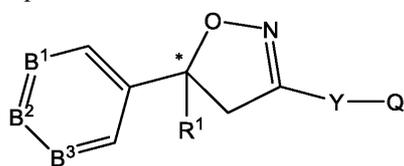
Рентгеноструктурный анализ монокристалла проводили на кристалле толуольного сольвата, полученного кристаллизацией (S)-афоксоланера, полученного способом по настоящему изобретению согласно примерам 7 и 8. Кристаллическую структуру (S)-афоксоланера определяли и уточняли до финального R фактора 5.5%. Структура триклинная, содержащая две независимые молекулы (S)-афоксоланера и две молекулы толуола. Было обнаружено, что кристаллическая структура сильно разупорядочена, как показано на фиг. 9. Ниже в табл.7 приведена некоторая информация, описывающая кристалл и молекулярную структуру. В соответствии с программой молекулярного моделирования Cerius2, абсолютная конфигурация толуольного сольвата, полученного способом по настоящему изобретению, соответствует (S). Молекулярная структура, полученная с помощью программы Cerius2, показана на фиг. 10.

Таблица 7

Параметры кристаллической структуры	
Химическая формула	C ₃₃ H ₂₅ ClF ₉ N ₃ O ₃
Объем	1561.42 Å ³
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P1
a	8.2010 Å
b	10.7031 Å
c	18.6462 Å
α	75.6862°
β	84.2126°
γ	80.592°
Плотность (г/см ³)	1.497
R-фактор	5.5%
Структурный фактор	-0.03
Молекул в ячейке	2
Диапазон тета при сборе данных	1.98° - 26.44°

Настоящее изобретение дополнительно описано приведенными ниже пронумерованными пунктами.

1. Способ получения изоксазолинового соединения, имеющего изображенную ниже формулу (I), которое обогащено одним энантимером



(I)

где

B¹, B², B³ каждый независимо представляют собой C-R или N;

каждый R независимо представляет собой H, галоген, циано-группу, -NO₂, алкил, галогеналкил, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу или алкоксикарбонил;

R¹ представляет собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₃ галогеналкил;

Y представляет собой необязательно замещенный фенилен, нафтилен, инданилен, 5- или 6-членный гетероарилен или 8-10-членный сконденсированный гетеробициклилен, где необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циклоалкила, галогенциклоалкила, алкокси-группы, галогеналкокси-группы, алкилтио-группы, галогеналкилтио-группы, алкилсульфинила, галогеналкилсульфинила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, алкиламино-группы, диалкиламино-группы, -CN или -NO₂ и NH₂-C(=S)-;

Q представляет собой T-NR²R³, группу (-CH₂-)(-CH₂-)N-R³, OH, NH₂, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкиламино-группу, галогеналкиламино-группу, диалкиламино-группу, галогендиалкиламино-группу, тиол, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, или необязательно замещенное 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

T представляет собой (CH₂)_n, CH(CH₃), CH(CN), C(=O) или C(=S);

R² представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил;

R³ представляет собой H, OR⁷, NR⁸R⁹ или Q¹; или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁴; или

R² и R³ объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца, содержащего 2-6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, -CN, -NO₂ и алкокси-группы;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген; алкил, циклоалкил, алкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, галогеналкиламино-группу, диалкиламино-группу, диалкиламино-группу, циклоалкиламино-группу, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, галогеналкилкарбонил, галогеналкоксикарбонил, галогеналкиламинокарбонил,

дигалогеналкиламинокарбонил, гидрокси-группу, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$; или Q^2 ;

каждый R^5 независимо представляет собой галоген, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу, алкоксикарбонил, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкокси-группу, галогеналкокси-группу, алкилтио-группу, галогеналкилтио-группу, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино-группу, диалкиламино-группу, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, фенил или пиридинил;

R^7 представляет собой H ; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогена;

R^8 представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил;

R^9 представляет собой H ; Q^3 ; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или

R^8 и R^9 объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца, содержащего 2-6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N , S и O , где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ и алкокси-группы;

Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 атома O , до 1 атома S и до 3 атомов N , каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^5 ;

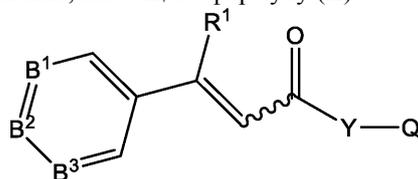
Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ; и

n равен 0, 1 или 2;

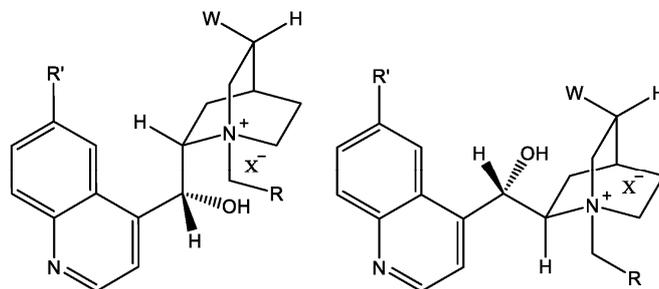
где звездочка означает, что данный атом углерода представляет собой хиральный четвертичный атом углерода;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb)



(IIIa)

(IIIb)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше алкокси-группами, амино-группами, алкиламино-группами или диалкиламино-группами; R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион; и выделение указанного соединения.

2. Способ по п.1, где соединение, имеющее формулу (I), обогащенное одним энантимером, выделяют кристаллизацией соединения из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель.

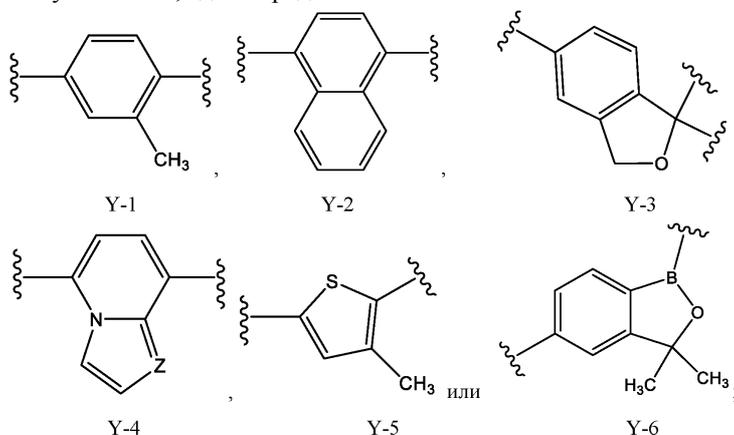
3. Способ по п.2, где ароматический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, этил-

бензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола и мезитилена или их смеси.

4. Способ по п.3, где ароматический растворитель представляет собой толуол.

5. Способ по любому из пп.1-4, где перед выделением соединения, имеющего формулу (I), обогащенного энантиомером, способ дополнительно включает кристаллизацию рацемического соединения, имеющего формулу (I), и отделение твердой фазы.

6. Способ по любому из пп.1-5, где Y представляет собой



где Z представляет собой N или CH.

7. Способ по п.1 или 6, где Q представляет собой $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ или $(-CH_2)(-CH_2)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

8. Способ по любому из пп.1-7, где X в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa) или (IIIb), представляет собой галогеновый противоион.

9. Способ по п.8, где X представляет собой хлоридный противоион.

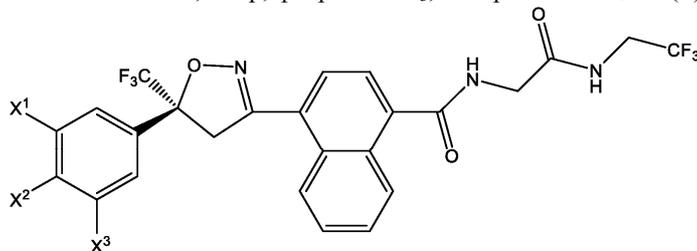
10. Способ по любому из пп.1-9, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa) или (IIIb), представляет собой фенильную группу, которая замещена 1, 2, 3, 4 или 5 аралкокси-группами.

11. Способ по п.10, где аралкокси-группа представляет собой бензилокси-группу.

12. Способ по п.10, где R замещен 3 аралкокси-группами.

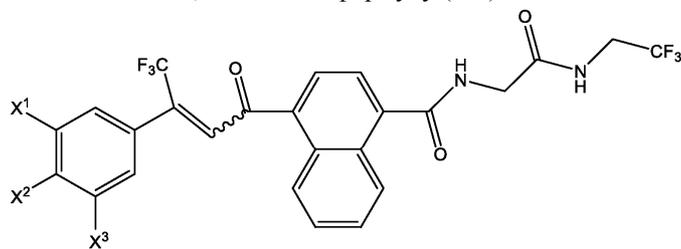
13. Способ по п.12, где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил.

14. Способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IA, где X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , которое обогащено (S)-энантиомером



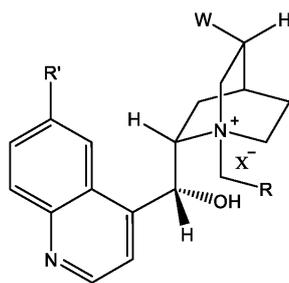
(S)-IA

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA)



(IIA)

где X^1 , X^2 и X^3 представляют собой H, хлор, фтор или CF_3 , с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси-группами, amino-группами, C_1 - C_3 -алкиламино-группами, C_1 - C_3 -диалкиламино-группами или аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X⁻ представляет собой анион; и выделение соединения, имеющего формулу (S)-IA.

15. Способ по п.14, где соединение, имеющее формулу (S)-IA, выделяют кристаллизацией соединения из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель.

16. Способ по п.15, где ароматический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола и мезитилена или их комбинации.

17. Способ по п.16, где ароматический растворитель представляет собой толуол.

18. Способ по любому из пп.14-17, где перед выделением соединения, имеющего формулу (S)-IA, способ дополнительно включает кристаллизацию рацемического соединения, имеющего формулу IA, и отделение твердой фазы.

19. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси- или этокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу.

20. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу.

21. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил.

22. Способ по п.14, где X¹ и X³ независимо представляют собой хлор или CF₃, и X² представляет собой H или фтор.

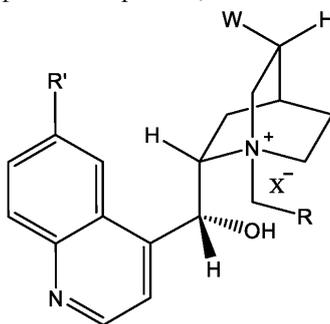
23. Способ по п.14, где X¹ представляет собой хлор; X³ представляет собой CF₃, и X² представляет собой H.

24. Способ по п.14, где X¹ и X³ представляют собой хлор; и X² представляет собой H.

25. Способ по п.14, где X¹ и X³ представляют собой хлор, и X² представляет собой фтор.

26. Способ по п.14, где X¹ представляют собой хлор; X³ представляет собой CF₃, и X² представляет собой фтор.

27. Хиральный катализатор межфазного переноса, имеющий формулу (IIIa)



(IIIa)

где R представляет собой арил или гетероарил, замещенный одной или больше аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X представляет собой анион.

28. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где R представляет собой фенил.

29. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27 или 28, где X представляет собой галогеновый противоион.

30. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где R представляет собой фенил, замещенный одной или больше бензилокси-группами.

31. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.30, где R представляет собой 3,4,5-

трис(бензилокси)фенил.

32. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где W представляет собой винил и X⁻ представляет собой хлорид.

33. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где

R представляет собой фенил, замещенный одной или больше бензилокси-группами;

R' представляет собой атом водорода или метокси-группу; W представляет собой винил; и X⁻ представляет собой галоген.

34. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.33, где R' представляет собой метокси-группу.

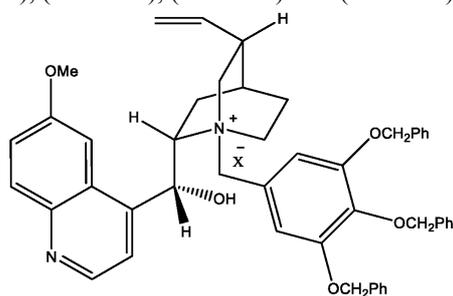
35. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где

R представляет собой фенил, замещенный одной или больше бензилокси-группами;

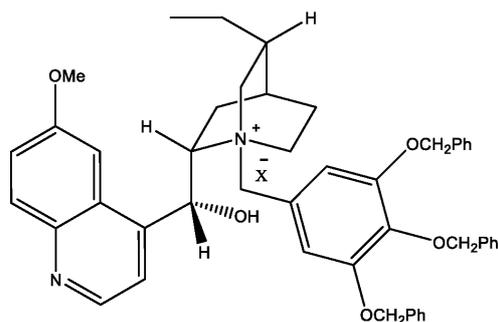
R' представляет собой атом водорода или метокси-группу; W представляет собой этил; и X⁻ представляет собой галоген.

36. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.35, где R' представляет собой метокси-группу.

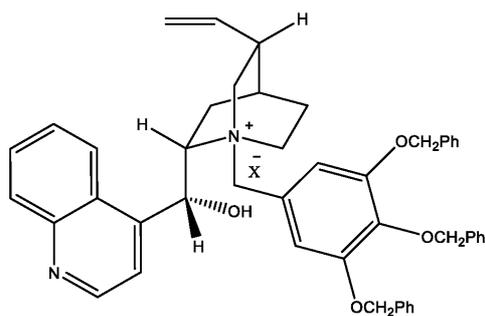
37. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.27, где хиральный катализатор межфазного переноса имеет формулу (Ша-13-1), (Ша-13-2), (Ша-13-3) или (Ша-13-4)



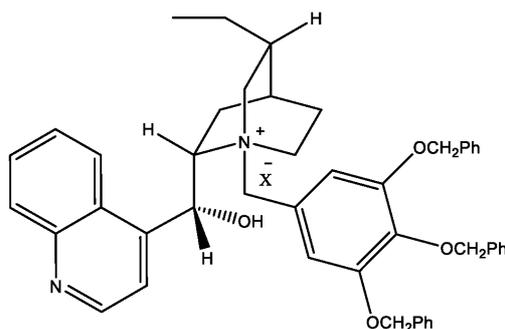
(Ша-13-1)



(Ша-13-2)



(Ша-13-3)



(Ша-13-4)

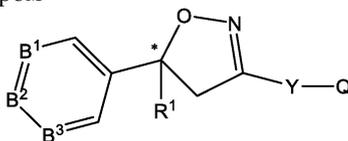
где X^- представляет собой галогеновый противоион.

38. Хиральный катализатор межфазного переноса по п.37, где X^- представляет собой хлорид.

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что описанное выше изобретение не ограничивается частными деталями, приведенными выше в описании, поскольку возможны его многочисленные вариации без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения изоксазолинового соединения, имеющего изображенную ниже формулу (I), которое обогащено одним энантимером



(I)

где

B^1 , B^2 , B^3 каждый независимо представляют собой C-R;

каждый R независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси-группу, C_1 - C_6 -галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 -алкилтио-группу, C_1 - C_6 -галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкиламино-группу, ди- C_1 - C_6 -алкиламино-группу или C_1 - C_6 -алкоксикарбонил;

R^1 представляет собой C_1 - C_3 -галогеналкил;

Y представляет собой необязательно замещенный фенилен, нафтилен, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов O, N или S, или 8-10-членный конденсированный гетероцик-

лилен, содержащий от 1 до 3 гетероатомов O, N или S, где необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси-группы, C₁-C₆-галогеналкокси-группы, C₁-C₆-алкилтио-группы, C₁-C₆-галогеналкилтио-группы;

Q представляет собой T-NR²R³;

T представляет собой C(=O) или C(=S);

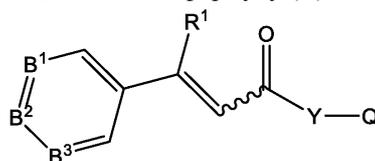
R² представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил;

R³ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-галогеналкенил, C₂-C₆-алкинил или C₂-C₆-галогеналкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁴;

каждый R⁴ независимо представляет собой C₁-C₆-алкилкарбонил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди-C₁-C₆-алкиламинокарбонил, C₁-C₆-галогеналкилкарбонил, C₁-C₆-галогеналкоксикарбонил, C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил или ди-C₁-C₆-галогеналкиламинокарбонил; и n равен 0, 1 или 2;

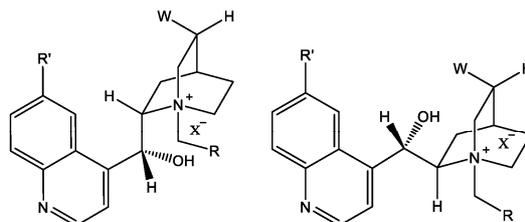
где звездочка означает, что данный атом углерода представляет собой хиральный четвертичный атом углерода;

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (II)



(II)

где B¹, B², B³, R¹, Y и Q имеют значения, указанные для формулы (I), с гидроксиламином в присутствии воды, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa) или (IIIb)



(IIIa)

(IIIb)

где R представляет собой фенил, замещенный одной или больше C₆-C₁₄-аралкокси-группами; R' представляет собой атом водорода или C₁-C₃-алкокси-группу, W представляет собой этил или винил, и X⁻ представляет собой анион; и выделение указанного соединения.

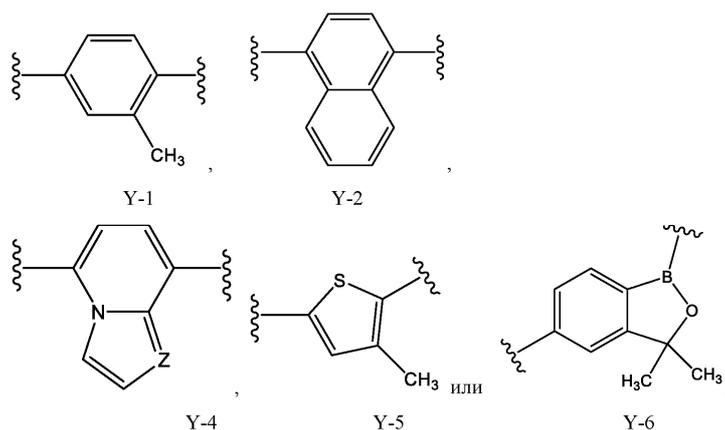
2. Способ по п.1, где соединение, имеющее формулу (I), обогащенное одним энантимером, выделяют кристаллизацией соединения из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель.

3. Способ по п.2, где ароматический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола и мезитилена или их комбинации.

4. Способ по п.3, где ароматический растворитель представляет собой толуол.

5. Способ по любому из пп.1-4, где перед выделением соединения, имеющего формулу (I), обогащенного энантимером, способ дополнительно включает кристаллизацию рацемического соединения, имеющего формулу (I), и отделение твердой фазы.

6. Способ по любому из пп.1-5, где Y представляет собой



где Z представляет собой N или CH.

7. Способ по п.1 или 6, где Q представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$.

8. Способ по любому из пп.1-7, где X⁻ в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa) или (IIIb), представляет собой галогеновый противоион.

9. Способ по п.7, где X⁻ представляет собой хлоридный противоион.

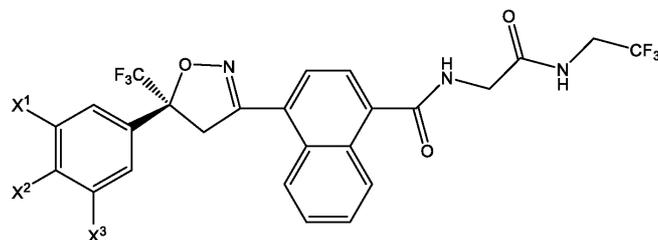
10. Способ по любому из пп.1-9, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa) или (IIIb), представляет собой фенильную группу, которая замещена 1, 2, 3, 4 или 5 C₆-C₁₄-аралкокси-группами.

11. Способ по п. 10, где C₆-C₁₄-аралкокси-группа представляет собой бензилокси-группу.

12. Способ по п.10, где R замещен 3 C₆-C₁₄-аралкокси-группами.

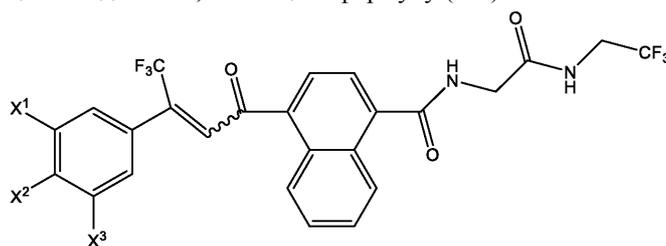
13. Способ по п.12, где R представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил.

14. Способ получения изоксазолинового соединения, имеющего формулу IA, где X¹, X² и X³ каждый независимо представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, которое обогащено (S)-энантиомером



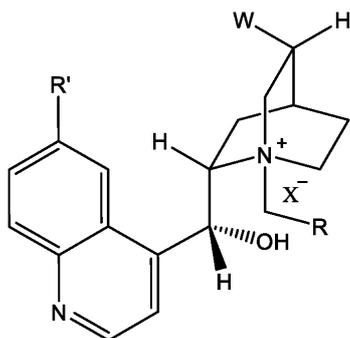
(S)-IA

включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIA):



(IIA)

где X¹, X² и X³ представляют собой H, хлор, фтор или CF₃, с гидроксиламином в присутствии воды, несмешивающегося с водой органического растворителя, основания и хирального катализатора межфазного переноса, имеющего формулу (IIIa):



(IIIa)

где R представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше C_1 - C_3 -алкокси-группами или C_6 - C_{14} -аралкокси-группами, R' представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 -алкокси-группу, W представляет собой этил или винил и X⁻ представляет собой анион; и выделение соединения, имеющего формулу (S)-IA.

15. Способ по п.14, где соединение, имеющее формулу (S)-IA, выделяют кристаллизацией соединения из ароматического растворителя или смеси растворителей, содержащей ароматический растворитель.

16. Способ по п.15, где ароматический растворитель выбран из группы, состоящей из толуола, этилбензола, ксилола, хлорбензола, о-дихлорбензола, фторбензола, анизола и мезитилена.

17. Способ по п.16, где ароматический растворитель представляет собой толуол.

18. Способ по любому из пп.14-17, где перед выделением соединения, имеющего формулу (S)-IA, способ дополнительно включает кристаллизацию рацемического соединения, имеющего формулу IA, и отделение твердой фазы.

19. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 метокси- или этокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу.

20. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 бензилокси-группами, и R' представляет собой атом водорода или метокси-группу.

21. Способ по п.14, где R в хиральном катализаторе межфазного переноса, имеющем формулу (IIIa), представляет собой 3,4,5-трис(бензилокси)фенил.

22. Способ по п.14, где X¹ и X³ независимо представляют собой хлор или CF₃, и X² представляет собой H или фтор.

23. Способ по п.14, где X¹ представляет собой хлор; X³ представляет собой CF₃, и X² представляет собой H.

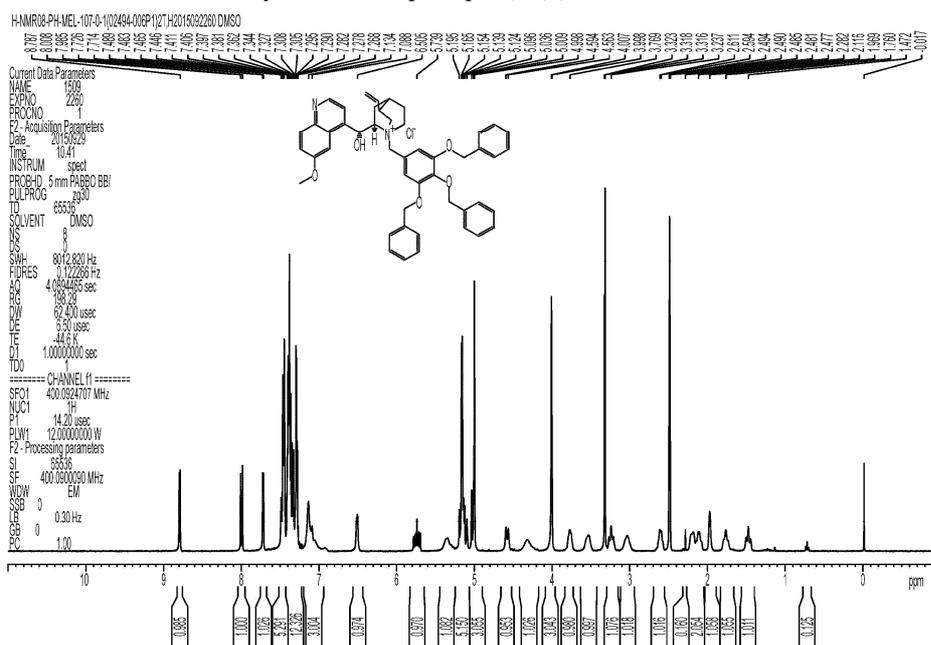
24. Способ по п.14, где X¹ и X³ представляют собой хлор; и X² представляет собой H.

25. Способ по п.14, где X¹ и X³ представляют собой хлор, и X² представляет собой фтор.

26. Способ по п.14, где X¹ представляет собой хлор; X³ представляет собой CF₃, и X² представляет собой фтор.

041013

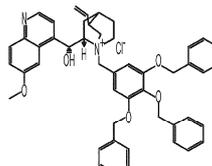
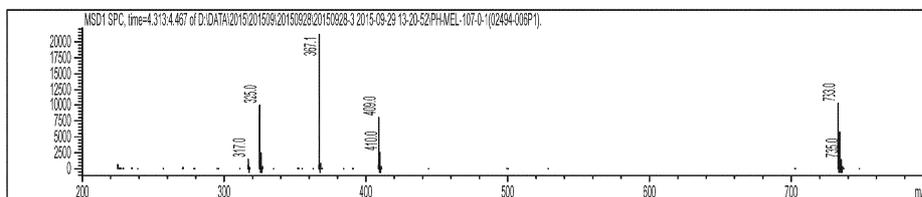
¹H ЯМР спектр хирального катализатора межфазного переноса (Ша-13-1),
полученного в примере 1, в ДМСО-d₆



Фиг. 1

LCMS спектр хирального катализатора межфазного переноса
(Ша-13-1), полученного в примере 1

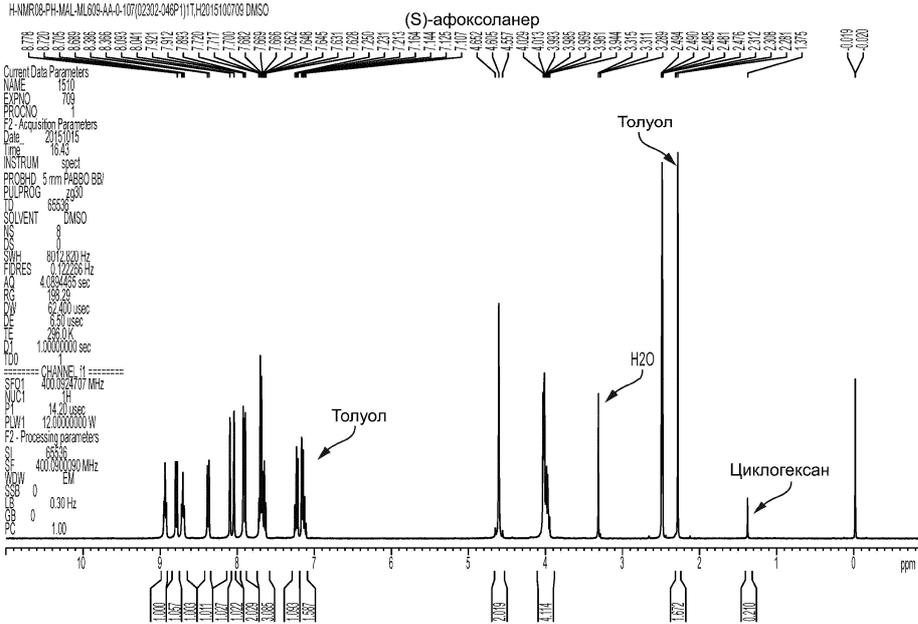
LCMS Analysis Report
Sample Name : Ша-13-1
Injection Date : Tue, 29 Sep 2015
Inj. Volume : 1.0 µl
Acq. Operator : FAL
Acq. Method : (ACN-TFA)-110
Seq. Line : 7
Instrument Name : LCMS-14
D:\DATA\2015\20150929\20150929-3\2015-09-29 13:20:52\XDBS0-



Химическая формула: C₄₈H₄₉ClN₂O₅
Точная масса: 768.33
Молекулярный вес: 769.37

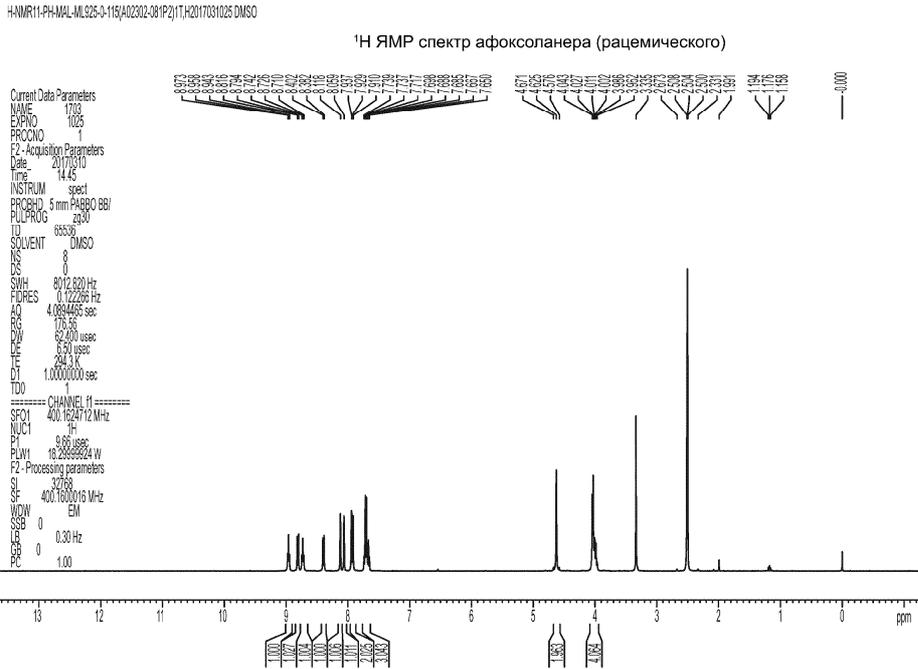
Фиг. 2

¹H ЯМР спектр (S)-афоксоланера, полученного в примере 7, в ДМСО-d₆



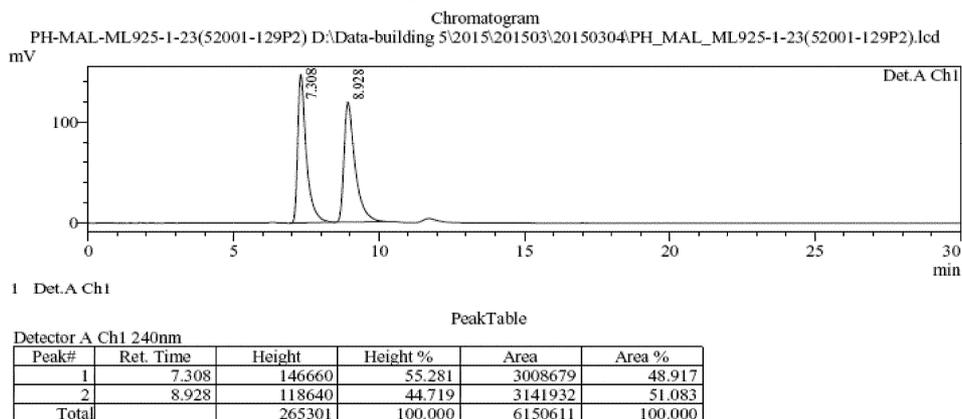
Фиг. 3

¹H ЯМР спектр афоксоланера (рацемического) в ДМСО-d₆



Фиг. 4

Хиральный ВЭЖХ афоксоланера (рацемического) по методу ВЭЖХ из примера 3

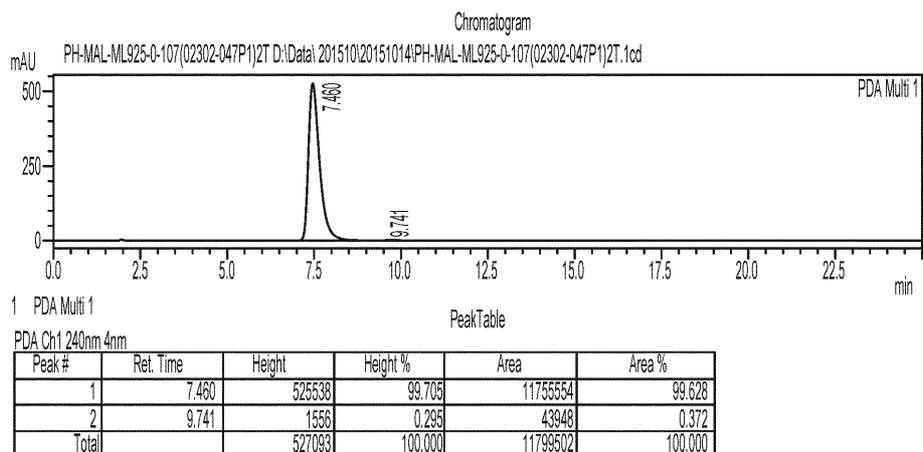


Фиг. 5

Хиральный ВЭЖХ (S)-афоксоланера по методу ВЭЖХ из примера 3

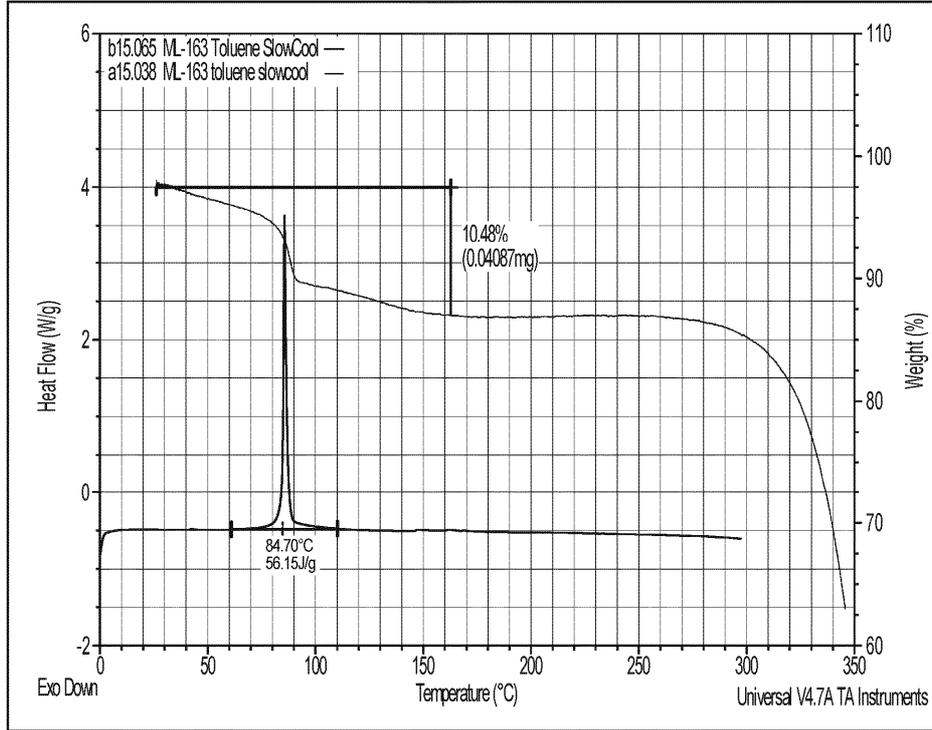
Analytical Method:
Column: IA 4.6*150mm,5.0
Isocratic Flow: HEX:IPA= 90:10
Flow Rate: 1.0mL/min
Detector: UV/240 nm
Column Temperature: 30°C

Sample preparation: 2.0mg/mL
Diluent(s): Ethanol



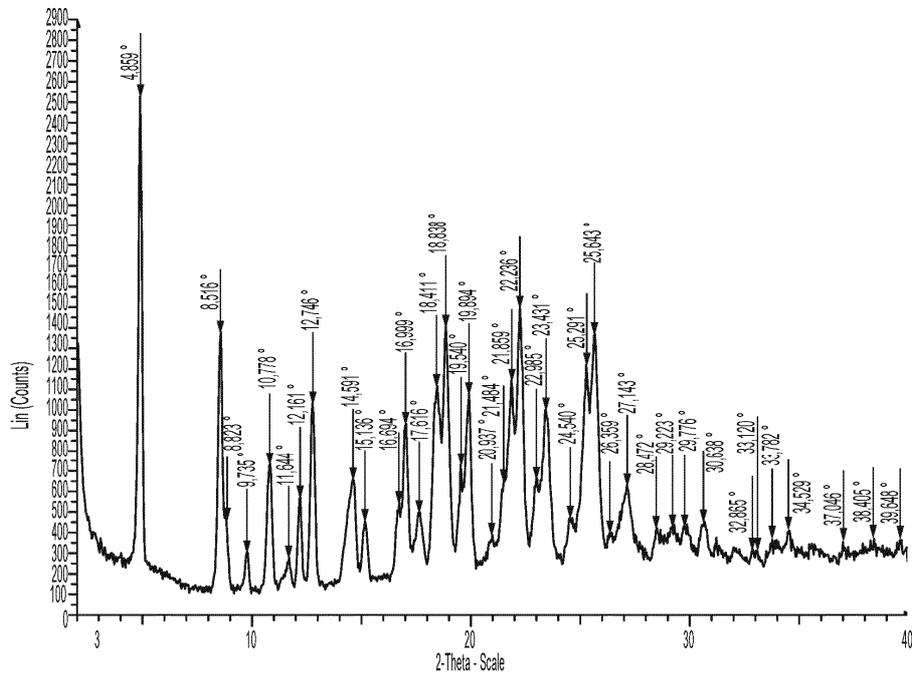
Фиг. 6

ТГА и ДСК толуольного сольвата (S)-афоксоланера из примера 12



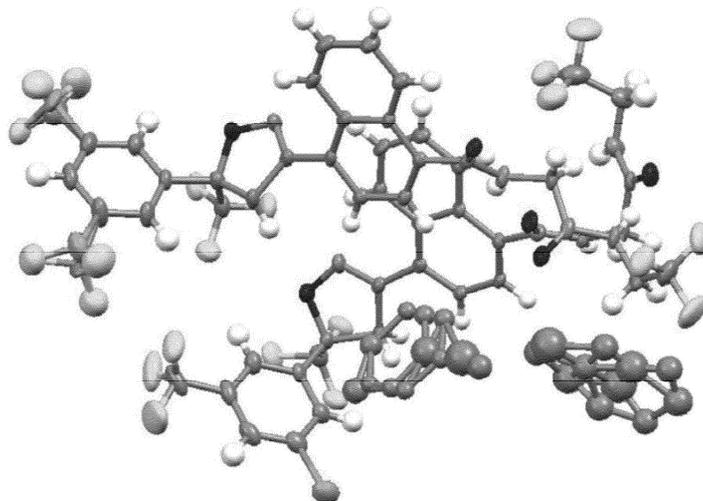
Фиг. 7

Диаграмма рентгеновской дифракции на порошке для толуольного сольвата (S)-афоксоланера из примера 12

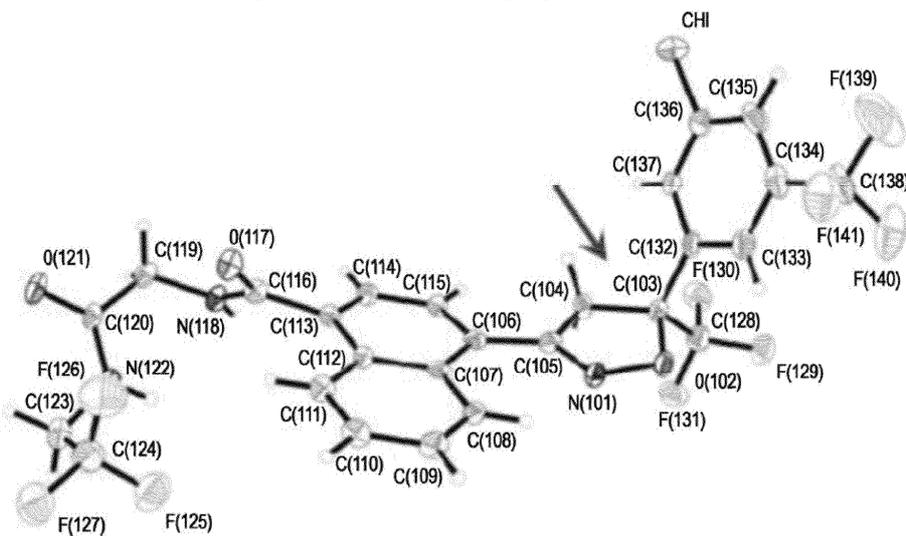


Фиг. 8

Структура монокристалла (S)-афоксоланера



Фиг. 9

Молекулярная структура (S)-афоксоланера,
построенная с помощью программы Cerius 2

Фиг. 10

