

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390401 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.22

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОКСАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) PCT/CN2020/104035; 63/055,923

(32) 2020.07.24

(33) CN; US

(86) PCT/US2021/042769

(87) WO 2022/020585 2022.01.27

(71) Заявитель:
ЭЛАНКО ЮЭС ИНК. (US)

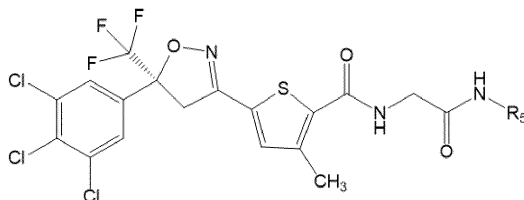
(72) Изобретатель:

Дефо Жан Мари, Ву Гуанмин, Ху
Цзиндань, Чэнь Цзин, Чжан Синь,
Хуан Пин (US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В данном изобретении предложены способы получения энантиомерно чистых изоксазолиновых соединений формулы (1).



В данном изобретении также предложены способы получения энантиомерно чистых изоксазолиновых соединений формулы (1), характеризующиеся улучшением энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты посредством кристаллизации.

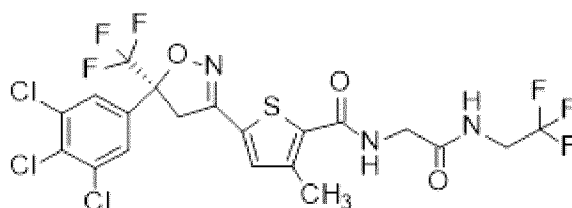
A1

202390401

202390401

A1

5

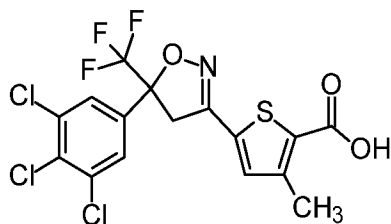


10

15

20

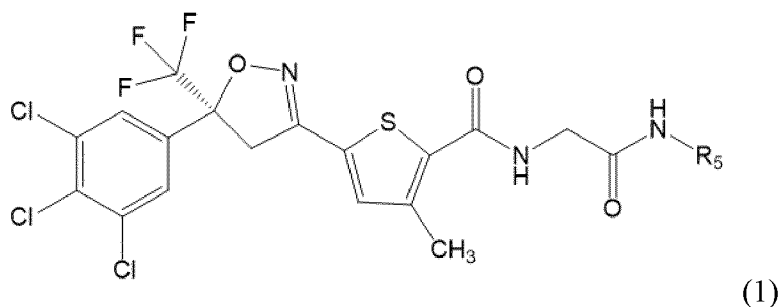
25



посредством кристаллизации диастереомерной соли, с последующими многократными циклами рацемизации и дальнейшим разделением посредством образования диастереомерной соли. Такой способ разделения и осуществления циклов рацемизации и
 5 разделения является трудоемким и дорогостоящим. Преимущественным является прямое получение требуемого (S)-энантиомера. Прямое получение энантиомеров некоторых 5-арил-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазолов известно в данной области техники, включая способы, описанные в US2014/0206633, US 2014/0350261, WO 2013/116236, WO 2014/081800, Angew, Chem. Int., ред. 2010, 49, 5762-7566, и WO 2017/176948.

10 В данном изобретении предложен способ получения изоксазолиновых соединений, в частности, лотиланера, посредством асимметричной каскадной реакции с гидроксиламином/еноном, катализируемой алкалоидом хинного дерева, которая исключает дорогостоящие и трудоемкие циклы разделения и рацемизации, а также
 15 последующего разделения.

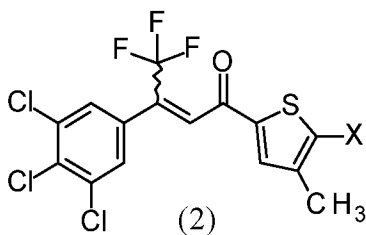
В одном аспекте данное изобретение относится к способу получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1)



20 где R₅ представляет собой C₁-C₄ алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄
 25 алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила,

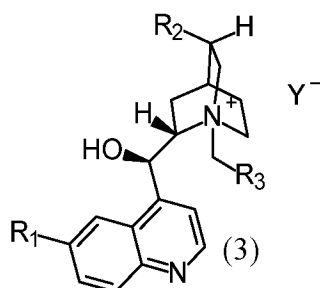
включающему стадии

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином



где X выбран из группы, состоящей из галогена и $-C(O)OR_4$, причем R_4 представляет

5 собой C_1-C_4 алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)



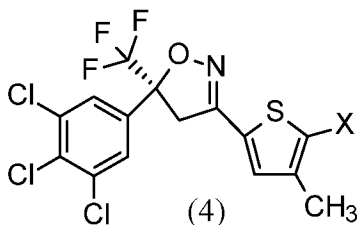
где Y^- представляет собой анион,

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

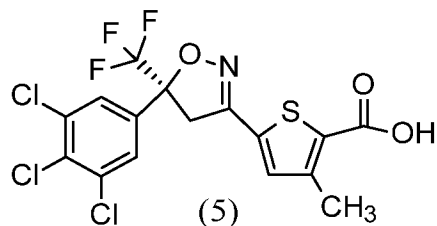
R_2 выбран из группы, состоящей из этила и винила,

10 R_3 выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C_1-C_4 алкила и C_1-C_4 алкокси,

15 с получением соединения формулы (4)

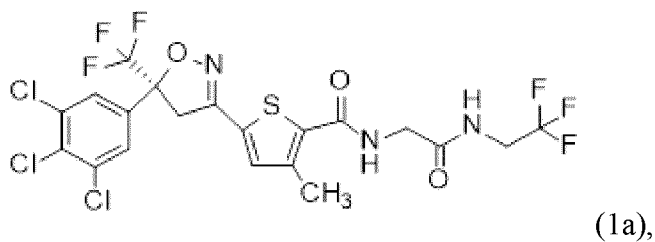


(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту с получением соединения формулы (5)



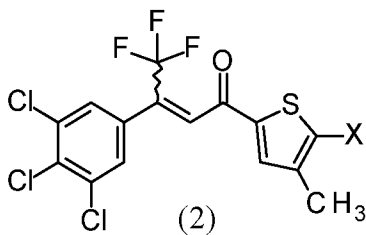
- (iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира и C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода, и
- (iv) связывания соединения формулы 5 с соответствующим амином.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу получения энантимерно чистого лотиланера формулы (1a)

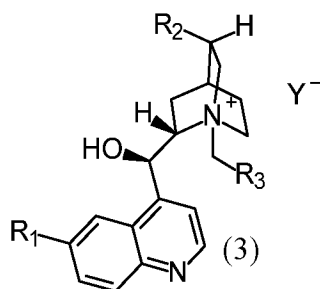


включающему стадии

- (i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином



- где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет собой C₁₋₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)



где Y^- представляет собой анион,

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

R_2 выбран из группы, состоящей из этила и винила,

R_3 выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями,

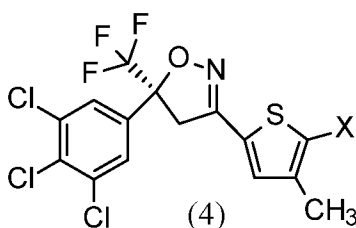
5 независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,

C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

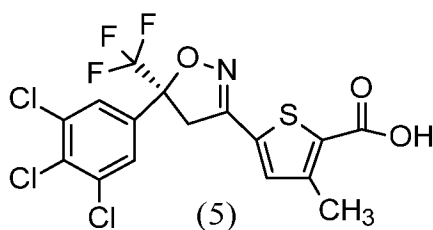
трифторметила, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси,

с получением соединения формулы (4)



10

(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту с получением соединения формулы (5)



(iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным

15 из группы, состоящей из C_{1-5} спирта, C_{2-5} алкилцианида, C_{3-9} алкилкетона, простого C_{2-8}

алкилового эфира и C_{2-8} алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным

из группы, состоящей из воды и C_{5-8} углеводорода,

и

(iv) либо связывания соединения формулы 5 с 2-амино-2',2',2'-трифторэтилацетамидом,

20 либо последовательного взаимодействия глицина, необязательно содержащего защитную

группу для карбоксила, с последующим снятием защиты, в случае необходимости, и

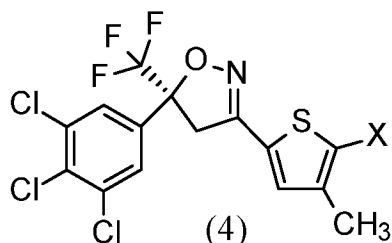
связыванием с 2,2,2-трифторэтиламином.

В одном аспекте данного изобретения предложен способ получения энантимерно

25 чистого изоксазолинового соединения формулы (1), где R_5 представляет собой C_1 - C_4

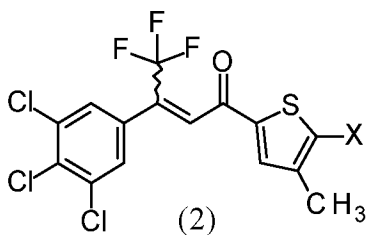
алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь,

причем указанная цепь обязательно замещена 1-5 заместителями, независимо
выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆
циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -
S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила, характеризующийся получением энантимерно
5 чистого соединения формулы (4)

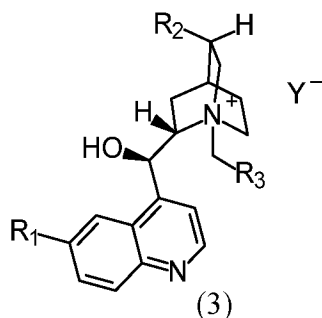


где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет
собой C₁-C₄ алкил, включающий стадии

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином



где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет
собой C₁-C₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)



где Y⁻ представляет собой анион,

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

R₂ выбран из группы, состоящей из этила и винила,

R₃ выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями,
независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,
C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3
заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,
трифторметила, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси.

10 причем R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил, с гидроксиламином и соответствующим
основанием в присутствии соединения формулы (3) с образованием энантимерно чистого
соединения формулы (4).

15 существует в виде геометрических изомеров. В соединении формулы (2) связь от двойной
связи к группе CF_3 обозначает такие геометрические изомеры, включая E-изомер, Z-
изомер и их смеси, и данное изобретение включает применение E-изомера, Z-изомера и их
смесей в любом соотношении. Особенно предпочтительные соединения формулы (2)
представляют собой те, в которых X представляет собой хлор или бром, еще более
20 предпочтительно бром. Другие особенно предпочтительные соединения формулы (2)
представляют собой те, в которых X представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, и R_4 выбран из группы
из метила и этила, еще более предпочтительно из метила. Особенно предпочтительные

соединения формулы (3) представляют собой те, в которых R₁ представляет собой метокси.

5 Обычно соединение формулы (3) используют в молярном соотношении относительно соединения формулы (2), составляющем от 0,001 до 10, более типично от 0,01 до 1, еще более типично от 0,05 до 0,5.

10 Примеры подходящих оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид бария, гидроксид цезия, фосфат натрия, фосфат калия, метоксид натрия, гидроксид калия, трет-бутоксид калия и т.п. В одном варианте реализации подходящее основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида бария, гидроксида цезия, фосфата натрия, фосфата калия, метоксида натрия, гидроксида калия, трет-бутоксида калия и их смесей. Обычно основание используют в молярном соотношении относительно
15 соединения формулы (2), составляющем от 1 до 10, более типично от 1 до 5, еще более типично от 2 до 4. Конечно, специалистам в данной области техники понятно, что может быть использовано дополнительное основание, если гидроксилламин использован в форме соли.

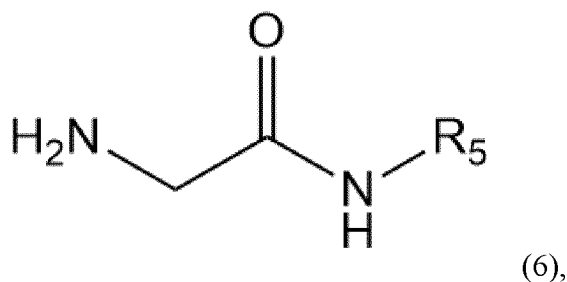
20 Реакцию, изображенную на стадии 1 схемы 1, осуществляют в растворителе, таком как низший спирт, такой как метанол, этанол и изопропанол, в хлорсодержащем растворителе, таком как метиленхлорид и хлороформ, в простом эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диизопропиловый эфир и метил-трет-бутиловый эфир, трет-амилметиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, в ароматическом
25 растворителе, таком как толуол, хлорбензол и бензотрифторид, или в алкановом растворителе, таком как гексан, гептан, метилциклогексан и циклогексан; и в смесях указанных растворителей. В реакционную смесь может быть добавлена вода. Реакцию обычно проводят при температурах от -50 °C до 50 °C, более типично от -40 °C до 0 °C, более типично от -40 °C до -10 °C, и еще более типично от -30 °C до -20 °C, и обычно
30 требуется от 1 до 48 часов.

Типичные соединения формулы (3) включают (R)-[(2S)-1-[(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид, (R)-[(2S)-1-[(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]-5-

винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолхлорид, (R)-[(2S)-1-[(3,5-бис-трифторметилфенил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(4-хинолил)метанолбромид, (R)-[(2S)-1-[(2,3,5-трифторфенил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид, (R)-[(2S)-1-[(3,5-ди-трет-бутилфенил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид и (R)-[(2S)-1-[(антрацен-9-ил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид.

На стадии 2 схемы 1 показано превращение X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5). Соединение формулы (4), в котором X представляет собой галоген, может быть превращено в соединение формулы (5) посредством металлирования X-положения реагентом Гриньяра или реакции обмена галоген-металл с алкиллитием и взаимодействия металлизированных частиц с диоксидом углерода или реагентом, который может быть превращен в карбоновую кислоту. Такие реакции без труда осуществимы и хорошо известны. См. WO 2014/090918. Соединение формулы (4), в котором X представляет собой $-C(O)OR_4$, может быть без труда превращено в соединение формулы (5) посредством гидролиза. Такие реакции без труда осуществимы и хорошо известны.

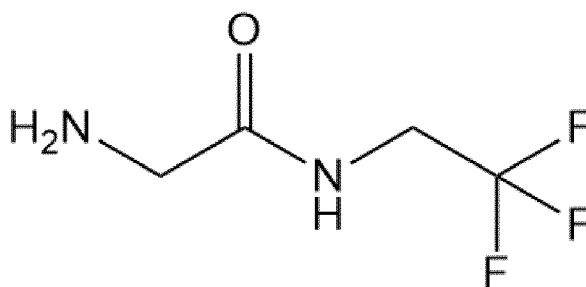
На стадии 3 схемы 1 показано связывание соединения формулы (5) с соответствующим амином с получением изоксазолинового соединения формулы (1), такого как лотиланер, которое представляет собой соединение формулы (1a). В соответствии со стадией (iv) предложенной реакции, в зависимости от соответствующего используемого амина, стадия связывания может приводить к получению изоксазолинового соединения, отличного от лотиланера. Соответствующий амин относится к соединению формулы (6),



где R_5 представляет собой C_1 - C_4 алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро,

гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила. В одном аспекте R₅ представляет собой C₁-C₂ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила и оксо. В другом аспекте R₅ представляет собой C₁-C₂ алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенными заместителями. В другом аспекте R₅ представляет собой C₁-C₂ алкил, необязательно замещенный 1-3 фтор-заместителями. В другом аспекте R₅ представляет собой этил, необязательно замещенный 1-3 галогенными заместителями. В другом аспекте R₅ представляет собой этил, необязательно замещенный 1-3 фтор-заместителями. В другом аспекте R₅ представляет собой этил, замещенный 1-3 фтор-заместителями. В другом аспекте R₅ представляет собой этил, замещенный 3 фтор-заместителями.

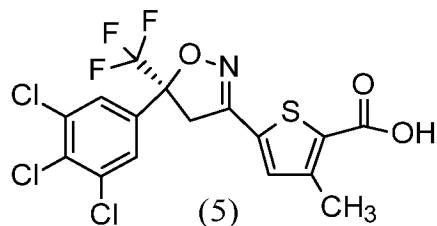
Примером соответствующего амина является 2-амино-2',2',2'-трифторэтилацетамид, который представляет собой соединение формулы (7),



(7),

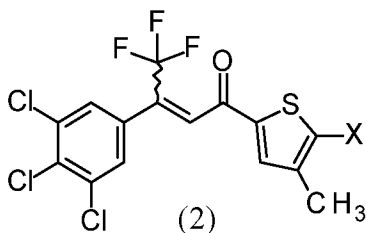
или последовательное взаимодействие глицина, необязательно содержащего защитную группу для карбоксила, с последующим связыванием с 2,2,2-трифторэтиламином. Такие реакции связывания карбоновых кислот или активированных производных карбоновых кислот, таких как галогенангидриды кислот, с аминами с образованием амидов хорошо известны в данной области техники. Использование карбоксил-защищенного глицина, снятие защиты и амидное связывание с 2,2,2-трифторэтиламином, также может быть без труда осуществлено. См. WO 2010/070068 и WO 2014/090918.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу получения энантимерно чистого соединения формулы (5)

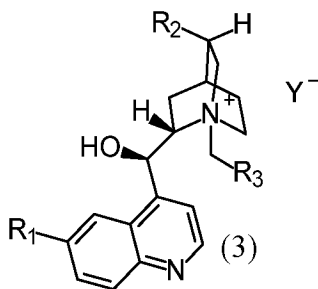


включающему стадии

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином



- 5 где X выбран из группы, состоящей из галогена и $-C(O)OR_4$, причем R_4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)



где Y^- представляет собой анион,

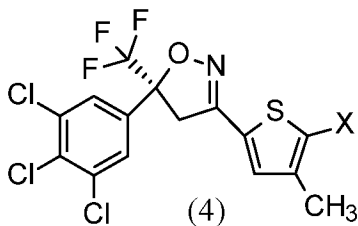
R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

- 10 R_2 выбран из группы, состоящей из этила и винила,

R_3 выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

- 15 трифторметила, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси,

с получением соединения формулы (4)



(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту с получением соединения формулы (5), и

(iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира и C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода.

В другом аспекте присутствует (iii) стадия кристаллизации в способе получения энантимерно чистого соединения формулы (5). В другом аспекте присутствует антирастворитель на стадии (iii).

В данном изобретении также предложен способ улучшения энантимерной чистоты соединения формулы (5), 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из растворителя(ей), выбранного из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира и C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода.

Энантимерная чистота соединения 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты может быть улучшена кристаллизацией в контролируемых условиях посредством кристаллизации из растворителя или смеси растворителей. На практике было обнаружено, что подходящими растворителями для такой очистки являются C₁₋₅ спирт, C₂₋₅ алкилцианид, C₃₋₉ алкилкетон, простой C₂₋₈ алкиловый эфир, C₂₋₈ алкилацетат и предпочтительно C₁₋₅ спирт, C₂₋₅ алкилцианид и C₃₋₉ алкилкетон.

Так, в данном изобретении предложен способ получения энантимерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся улучшением энантимерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₂₋₅ алкилцианида. В предпочтительном варианте реализации C₂₋₅ алкилцианид представляет собой ацетонитрил.

В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединения формулы (5)), включающий: кристаллизацию из C₁₋₅ спирта. В предпочтительном варианте реализации C₁₋₅ спирт представляет собой изопропанол.

5

В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₃₋₉ алкилкетона. В предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон представляет собой ацетон.

10

В данном контексте термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 90% (т.е. энантиомерный избыток или э.и. составляет 80% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 92% (т.е. э.и. составляет 84% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 94% (т.е. э.и. составляет 88% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 95% (т.е. э.и. составляет 90% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 96% (т.е. э.и. составляет 92% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 97% (т.е. э.и. составляет 94% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 98% (т.е. э.и. составляет 96% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 99% (т.е. э.и. составляет 98% или более). В одном варианте реализации термин «энантиомерно чистый» относится к (S)-энантиомеру, который присутствует в количестве более 99,8% (т.е. э.и. составляет 99,6% или более).

30

Преимущественным может быть использование антирастворителя. В данном контексте «антирастворитель» относится к растворителю, в котором соединение формулы (5) существенно менее растворимо, чем в выбранном растворителе(ях). Предпочтительно,

при использовании антирастворителя он является смешиваемым с выбранным растворителем.

5 Также предложен способ улучшения энантиомерной чистоты соединения формулы (5), представленного выше, включающий: кристаллизацию из растворителя(ей), выбранного из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира и C₂₋₈ алкилацетата, дополнительно содержащего антирастворитель.

10 В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединения формулы (5)), включающий: кристаллизацию из C₁₋₅ спирта/воды. В предпочтительном варианте реализации отношение C₁₋₅ спирта к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте реализации C₁₋₅ спирт представляет собой изопропанол. В еще более предпочтительном варианте реализации C₁₋₅ спирт
15 представляет собой изопропанол, и отношение изопропанола к воде составляет 9:1 (об./об.).

Так, в данном изобретении предложен способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся улучшением
20 энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₁₋₅ спирта/воды. В предпочтительном варианте реализации отношение C₁₋₅ спирта к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте реализации C₁₋₅ спирт представляет собой изопропанол. В еще более предпочтительном варианте реализации C₁₋₅
25 спирт представляет собой изопропанол, и отношение изопропанола к воде составляет 9:1 (об./об.).

В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой
30 кислоты, включающий: кристаллизацию из C₃₋₉ алкилкетона/воды. В предпочтительном варианте реализации отношение C₃₋₉ алкилкетона к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон представляет собой ацетон. В еще более предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон представляет собой ацетон, и отношение ацетона к воде составляет 9:1 (об./об.).

Так, в данном изобретении предложен способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся улучшением энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₃₋₉ алкилкетона/воды. В предпочтительном варианте реализации отношение C₃₋₉ алкилкетона к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон представляет собой ацетон. В еще более предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон представляет собой ацетон, и отношение ацетона к воде составляет 9:1 (об./об.).

Предпочтительные антирастворители представляют собой C₅₋₈ углеводород и воду. В частности, предпочтительные антирастворители выбраны из группы, состоящей из воды, пентана, гексана, гептана, циклогексана и метилциклогексана. Особенно предпочтительный антирастворитель представляет собой метилциклогексан. Соотношение выбранного растворителя и антирастворителя не является критичным и обычно составляет от 2:1 до 1:6 (об./об.).

Так, в данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₁₋₅ спирта и C₅₋₈ углеводорода. В предпочтительном варианте реализации C₁₋₅ спирт выбран из группы, состоящей из этанола и изопропанола.

В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из простого C₂₋₈ алкилового эфира и C₅₋₈ углеводорода. В предпочтительном варианте реализации простой C₂₋₈ алкиловый эфир выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана и 2-метилтетрагидрофурана.

В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₂₋₈ алкилацетата и C₅₋₈ углеводорода. В

предпочтительном варианте реализации C₂₋₈ алкилацетат выбран из группы, состоящей из этилацетата и изопропилацетата.

5 В данном изобретении предложен способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из C₃₋₉ алкилкетона и C₅₋₈ углеводорода. В предпочтительном варианте реализации C₃₋₉ алкилкетон выбран из группы, состоящей из ацетона и метилэтилкетона.

10 В данном контексте термин «галоген» относится к атомам фтора, хлора, брома и иода. В частности, термин «галоген» относится к атомам фтора, хлора и брома. Еще более конкретно, термин «галоген» относится к атомам хлора и брома.

15 Термин «анион», который относится к Y⁻, означает отрицательно заряженную органическую или неорганическую группу. Например, Y⁻ может представлять собой тозилат, брозилат, мезилат, нозилат, трифлат, ацетат и т.п. или может представлять собой галогенид, сульфат, фосфат, гидроксид, тетрафторид бора и т.п. В одном варианте реализации Y⁻ представляет собой галогенид. В одном варианте реализации Y⁻ представляет собой хлорид или бромид.

20 Термин «арил» относится к фенилу, нафтилу, антраценилу и т.п. В одном варианте реализации «арил» представляет собой фенил. В одном варианте реализации «арил» представляет собой антрацен-9-ил.

25 Термин «гетероарил» относится к полностью ненасыщенному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, включая пиридил, пиримидил, пиразинил, индолил, хиолинил, акридинил и т.п.

30 Термин «C₁-C₄ алкил» относится к неразветвленным или разветвленным алкильным группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Термин «C₁-C₄ алкокси» относится к C₁-C₄ алкильной группе, присоединенной через атом кислорода.

Термин «около», при использовании в связи с измеримой числовой переменной, относится к указанному значению переменной и ко всем значениям этой переменной, которые находятся в пределах экспериментальной погрешности указанного значения или в пределах ± 10 процентов от указанного значения, в зависимости от того, что больше.

5

Термин «C₁-C₄ алифатическая цепь, которая может необязательно содержать двойные или тройные связи» относится к неразветвленной, разветвленной или неароматической циклической алкильной группе, содержащей от одного до четырех атомов углерода и необязательно содержащей двойную или тройную связь, например, метил, этил, этинил, пропил, пропенил, бутинил и т.п.

10

Термин «C₁₋₅ спирт» относится к неразветвленному или разветвленному спирту, содержащему от одного до пяти атомов углерода, например, метанолу, этанолу, н-пропанолу, изо-пропанолу, 1-бутанолу, 1,3-пропандиолу и т.п.

15

Термин «C₂₋₅ алкилцианид» относится к неразветвленным или разветвленным алкилцианидам, имеющим, в целом, от двух до пяти атомов углерода, например, к ацетонитрилу, пропионитрилу и бутиронитрилу.

20

Термин «C₃₋₉ алкилкетон» относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алкильной группе, содержащей оксо-группу и имеющей, в целом, от трех до девяти атомов углерода, например, к ацетону, метилэтилкетону и циклогексанону.

25

Термин «простой C₂₋₈ алкиловый эфир» относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому простому алкиловому эфиру, имеющему, в целом, от двух до восьми атомов углерода, например, к диэтиловому эфиру, метил-трет-бутиловому эфиру, трет-амилметиловому эфиру, этил-трет-бутиловому эфиру, тетрагидрофурану (ТГФ), 2-метил-ТГФ, диоксану и т.п.

30

Термин «C₃₋₈ алкилацетат» относится к неразветвленным или разветвленным сложным алкиловым эфирам уксусной кислоты, имеющим, в целом, от трех до восьми атомов углерода, например, к метилацетату, этилацетату, изопропилацетату, бутилацетату, изобутилацетату и т.п.

Термин «C₅₋₈ углеводород» относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому насыщенному алкиловому углеводороду, например, к пентану, гексану, гептану, октану, циклопентану, циклогексану, метилциклогексану и т.п.

5

Следует понимать, что термины «кристаллизуется», «кристаллизуются» и «кристаллизация» относятся к полному растворению с последующими процессами осаждения и суспендирования, которые не включают полное растворение. Процессы суспендирования включают те, которые включают продолжение перемешивания после

10

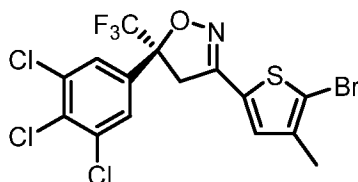
осаждения после полного растворения.

Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Приведенные примеры являются лишь иллюстративными, и они никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

15

Пример 1

(5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



Смешивали (Z/E)-1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (1,0 г, 2,1 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (135 мг, 0,2138 ммоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота. Охлаждали раствор до диапазона от -15 °C до -10 °C и к полученной реакционной смеси медленно добавляли раствор гидроксиламина в воде (386 мкл, 6,25 ммоль, 16,2 моль/л, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (0,70 мл, 7,0 ммоль, 10 М, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру -10 °C. После перемешивания при -10 °C в течение 7 часов отключали охладитель и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Переносили реакционную смесь в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением твердого вещества.

Твердое вещество растворяли в этилацетате (3 мл) и очищали автоматизированной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc: гексан (1:1). Из фракций,

20

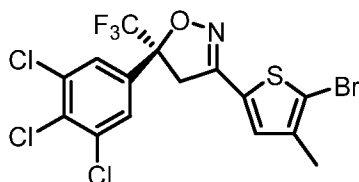
25

30

содержащих продукт, удаляли растворитель при пониженном давлении при 40 °С с получением светло-желтого твердого вещества (0,833 г, 81%).

Пример 2

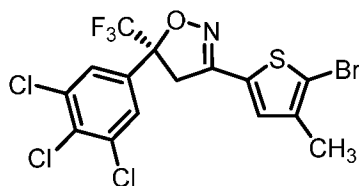
5 (5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



Смешивали (Z/E)-1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (10,0 г, 20,9 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (2,14 ммоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (250 мл) в атмосфере азота. Охлаждали раствор до диапазона от -10 °С до -15 °С и затем медленно добавляли раствор гидроксиламина в воде (3,9 мл, 63,2 ммоль, 16,2 моль/л, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (7,0 мл, 70 ммоль, 10 м, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -10 °С до -15 °С. После перемешивания в течение 18 часов при температуре от -15 °С до -10 °С переносили реакционную смесь в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением твердого вещества. Затем растворяли твердое вещество в этаноле (90 мл) при 50 °С, перемешивали в течение 30 минут при 50 °С (на водяной бане) и затем медленно, по каплям добавляли воду (300 мл) при перемешивании с получением суспензии. Фильтровали суспензию и три раза повторяли описанное выше выпаривание и перекристаллизацию. Сушили твердое вещество в вакуумной печи при 25-30 °С в течение четырех дней с получением 10,34 г (97,4%). Объединенные твердые вещества анализировали методом хиральной ВЭЖХ, которая показала 91,34% S-изомера и 8,67% R-изомера.

25 Пример 3а

(5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



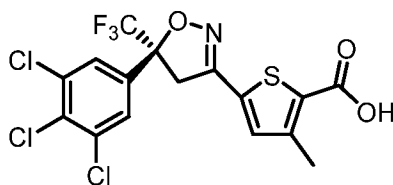
Смешивали (Z/E) 1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (50,0 г, 104,5 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трет-бутил)фенил]метил]-5-

винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (0,11 экв.) в дихлорметане (100 мл) и этил-трет-бутиловом эфире (400 мл). Перемешивали реакционную смесь при 30 °С в течение 30 минут и затем охлаждали -20 °С, затем медленно добавляли раствор гидроксилamina в воде (50%, 40 мл, 313 ммоль, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (34,5 мл, 345 ммоль, 10 М, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -15 °С до -20 °С. После перемешивания в течение 18 часов при температуре от -15 °С до -20 °С добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 н., 500 мл) и перемешивали реакционную смесь при температуре от 15 °С до 20 °С, затем прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Органический слой экстрагировали водным раствором хлористоводородной кислоты (1 н., 75 мл), разделяли слои и снова экстрагировали органический слой водным раствором хлористоводородной кислоты (1 н., 100 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (75 мл) разделяли слои, и снова экстрагировали органический слой насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Разделяли слои и сушили органический слой над сульфатом натрия (10 г). Фильтровали органический слой, промывали осадок на фильтре этил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) и затем добавляли монтмориллонитовую глину (50 г), и перемешивали смесь при температуре от 10 °С до 20 °С. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, промывали осадок на фильтре этил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) и концентрировали фильтрат до около 100 мл, дважды добавляли ТГФ и снова концентрировали до около 100 мл, и затем добавляли ТГФ (150 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора в ТГФ. Анализировали раствор методом хиральной ВЭЖХ, которая показала 96,5% S-изомера и 3,5% R-изомера.

25

Пример 3b

3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



22% раствор (5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазола (185,0 г, 374,8 ммоль) в ТГФ охлаждали до 0 °С – 5 °С. По каплям добавляли раствор этилмагнийхлорида в ТГФ (2 М, 300 мл, 1,6 экв.), поддерживая

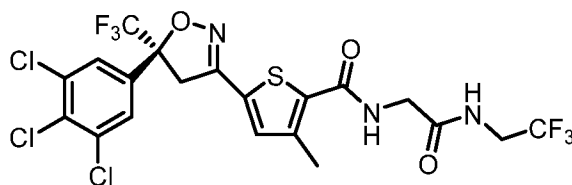
30

внутреннюю температуру ниже 10 °С. Перемешивали реакционную смесь при 15 °С – 20 °С в течение 2-4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (58 г, 3,5 экв.) при 0 ° – 5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0 °С – 5 °С в течение 2 часов и по каплям добавляли 8% водный раствор хлорида натрия (601 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37% водный раствор HCl (92,5 г) при температуре ниже 0 °С с получением указанного в заголовке соединения.

10

Пример 3с

3-Метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид

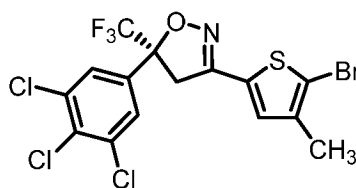


Раствор 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты (101,5 г, 221,3 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (1000 мл) нагревали до 40 °С. По каплям добавляли тионилхлорид (50 г, 1,9 экв.) и перемешивали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 2-4 часов. Концентрировали реакционную смесь до 100-200 мл и добавляли ДХМ (500 мл). Проводили еще два цикла концентрирования с последующим добавлением ДХМ. В отдельной емкости охлаждали суспензию 2-аминотрифторэтилацетамида HCl (50,26 г, 1,2 экв.) в ДХМ (500 мл) до 0 °С – 5 °С, добавляли триэтиламин (70,15 г, 3,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С – 5 °С в течение 30 минут. Затем переносили раствор хлорангидрида кислоты в ДХМ в реакционную смесь, содержащую 2-аминотрифторэтилацетамид, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5 °С. Перемешивали реакционную смесь при 0 °С – 5 °С в течение 2-4 часов. По каплям добавляли 1 н. HCl (500 мл) и перемешивали реакционную смесь при 15-25 °С в течение 30 минут. Прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Органический слой экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 н., 1000 мл), разделяли слои и экстрагировали органический слой водой (1000 мл). Разделяли слои и концентрировали органический слой под вакуумом до 200-300 мл. Дважды добавляли этилацетат (500 мл) и концентрировали смесь до 200 мл. Нагревали реакционную смесь до

55 °С и по каплям добавляли н-гептан (700 мл) при 55 °С. Через 1 час по каплям добавляли н-гептан (1000 мл) и перемешивали смесь при 55 °С в течение трех часов. Постепенно охлаждали смесь до 35 °С в течение трех часов, затем до 20 °С в течение трех часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре н-гептаном (200 мл). Получали 113 г указанного в заголовке соединения после высушивания при 50 °С под вакуумом в течение 12 часов.

Пример 4а

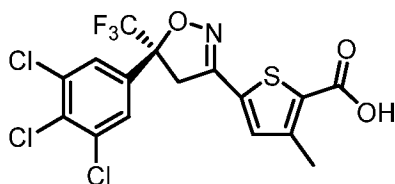
(5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



К смеси бутенонбромтиофена (658 г), (R)-[(2S)-1-[(3,5-ди-трет-бутилфенил)метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромида (57 г), дихлорметана (1120 г) и метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ) (2586 г), охлажденной до приблизительно -30 °С, добавляли раствор гидрохлорида гидроксиламина (261 г) в воде (333 г, предварительно охлажденной до 0 °С) при -30 °С, затем добавляли водный раствор гидроксида натрия (32%, 548 г), также при -30 °С. Перемешивали реакцию смесь при -30 °С в течение нескольких часов до завершения превращения. Нагревали реакцию смесь до 0-5 °С и переносили в гасящий раствор, состоящий из хлористоводородной кислоты (37%, 286 г), этанола (468 г) и воды (600 г). Нагревали смесь до 40 °С, проверяли, чтобы уровень рН был на уровне рН = 5-6, и разделяли фазы. Концентрировали органический слой при пониженном давлении и заменяли дистиллят на свежий метил-трет-бутиловый эфир (2 цикла, каждый по 1777 г). Затем быстро нагревали смесь до кипения с обратным холодильником и затем охлаждали до -10 °С, чтобы инициировать осаждение катализатора. Полученную суспензию фильтровали и необязательно экстрагировали раствором хлористоводородной кислоты (37%, 240 г), хлорида натрия (240 г) и воды (1080 г), и необязательно фильтровали через слой фильтра, состоящего из отбеливающей глины. Промывали фильтрат насыщенным раствором бикарбоната (1200 г) и хранили органический слой в виде раствора МТБЭ, содержащего продукт, (S)-изоксазолбромтиофен.

Пример 4b

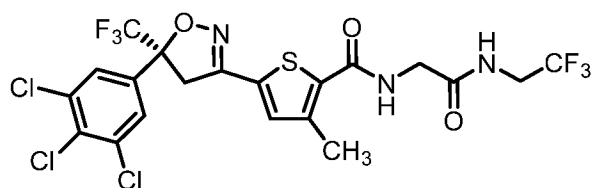
3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



- 5 Реакционную смесь, полученную в примере 4а, ((5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол в МТБЭ), загружали в реактор и концентрировали. Дистиллят заменяли на свежий ТГФ (2 цикла, каждый по 2136 г). После охлаждения до внутренней температуры -10 °С добавляли этилмагнийхлорид (~25% в тетрагидрофуране, 933 г). После завершения реакции (ВЭЖХ) как можно быстрее
- 10 добавляли газообразный диоксид углерода (236 г) под поверхностью при внутренней температуре -1 °С. Перемешивали реакционную смесь при внутренней температуре 0 °С. После завершения реакции (ВЭЖХ) гасили реакционную смесь, медленно добавляя ее к смеси, содержащей хлорид натрия (110 г), воду (2235 г) и 37% хлористоводородную кислоту (283 г), при комнатной температуре. После перемешивания и отстаивания
- 15 разделяли фазы. Концентрировали органический слой и заменяли дистиллят на свежий ацетонитрил (2 цикла, каждый по 1915 г). Реакционную смесь быстро нагревали с получением прозрачного раствора, затем его охлаждали до -10 °С и выделяли продукт центрифугированием, и промывали предварительно охлажденным ацетонитрилом (460 г). Влажную (S)-изоксазолтиофенкарбоновую кислоту сушили при 50 °С, ≤100 мбар в
- 20 вакуумной сушилке. Сухой выход составил 82% от теоретического выхода. Чистота: 100%, хиральная чистота 99,8 а%.

Пример 4с

3-Метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид



Сухую S-изоксазолтиофенкарбоновую кислоту (из примера 4b, 20 г) и толуол (250 г) загружали в реактор и нагревали смесь до 110 °С. В реактор медленно вводили

тионилхлорид (14,0 г). После завершения реакции отгоняли толуол при температуре не более 50 °С в вакууме и разбавляли остаток свежим дихлорметаном (165 г).

В отдельном реакторе суспендировали 2-аминотрифторэтилацетамид HCl (8,8 г) в дихлорметане (200 г) и добавляли триэтиламин (13,7 г) при комнатной температуре.

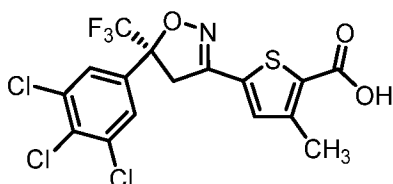
- 5 Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли реакционную смесь ацилхлорида в дихлорметане при 0 °С в течение 45 минут. Объединенную реакционную смесь перемешивали еще 1-8 часов при 0 °С и проверяли превращение посредством внутрипроизводственного контроля (ВПК).

- 10 По достижении достаточного превращения (ВПК) экстрагировали смесь 1 М хлористоводородной кислотой (смесь 37% HCl (9,6 г) и воды (77,4 г)), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (8,4 г гидрокарбоната натрия в 96,1 г воды) и, наконец, водой (105 г).

- 15 Концентрировали органический слой при 40 °С в вакууме (≤ 300 мбар) и добавляли этилацетат (46,9 г). Нагревали реакционную смесь до 55 °С и медленно добавляли гептан (93,2 г). В смесь вносили затравку 1,0% мас./мас. лотиланера (0,26 г) и перемешивали мутную реакционную смесь в течение 2 часов. Медленно добавляли дополнительное количество гептана (142,5 г) и перемешивали полученную белую суспензию в течение 4 часов. Медленно охлаждали густую суспензию до 35 °С в течение 6 часов и затем до 20 °С в течение 1 часа. После перемешивания в течение 2 часов выделяли продукт
- 20 центрифугированием и промывали смесью этилацетата (8,5 г) и гептана (41,4 г). Сушили продукт при 50 °С и не более 300 мбар. Сухой выход составил 87,6% от теоретического выхода. Чистота: 99,9a%, ROD: 99,78%.

Пример 5

- 25 3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



- 30 22% раствор (5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазола (185,0 г, 374,8 ммоль) в ТГФ охлаждали до 0 °С – 5 °С. По каплям добавляли раствор этилмагнийхлорида в ТГФ (2 М, 300 мл, 1,6 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. Перемешивали реакционную смесь при 15 °С – 20

°С в течение 2-4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (58 г, 3,5 экв.) при 0 ° – 5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0 °С – 5 °С в течение 2 часов и по каплям добавляли 8% водный раствор хлорида натрия (601 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37% водный раствор HCl (92,5 г) при температуре ниже 0 °С.

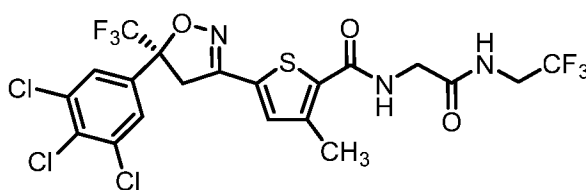
Перемешивали реакционную смесь при 10 °С – 15 °С в течение 30 минут, затем прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Органический слой концентрировали до около 370 мл под вакуумом, затем проводили три цикла добавления ТГФ (1850 мл) и концентрирования под вакуумом до около 370 мл – 555 мл. После подтверждения сухости реакционной смеси проводили три цикла добавления ацетонитрила (925 мл) с последующим концентрированием под вакуумом до около 555 мл – 740 мл. Нагревали реакционную смесь до 75 °С и постепенно охлаждали до 50 °С в течение одного часа. Добавляли затравку продукта (1,85 г) при 50 °С и перемешивали реакционную смесь при 50 °С в течение 30 минут. Постепенно охлаждали смесь до -10 °С в течение трех часов и выдерживали при -10 °С в течение двух часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре холодным ацетонитрилом (93–185 мл). Получали 110 г указанного в заголовке соединения после высушивания влажного осадка при 50 °С под вакуумом в течение 12 часов. Анализировали продукт хиральной ВЭЖХ, которая показала >99,9% S-изомера.

Вышеупомянутую затравку продукта получали следующим образом. Раствор (5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазола (48,93 г, 99,1 ммоль) в 300 мл ТГФ охлаждали до 0 °С – 5 °С. По каплям добавляли раствор этилмагнийхлорида в ТГФ (2 М, 80 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. Перемешивали реакционную смесь при 15 °С – 20 °С в течение 2-4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (25 г, 3,5 экв.) при 0 ° – 5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0 °С – 5 °С в течение 6 часов и по каплям добавляли 5% водный раствор хлорида натрия (157 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37% водный раствор HCl (25 г) при температуре ниже 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при 10 °С – 15 °С в течение 30 минут, затем прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Концентрировали органический слой для удаления растворителя. В смесь добавляли 50 мл гептана, затем удаляли растворитель. Неочищенный продукт растворяли в 50 мл ЭА и 100 мл гептана при 40 °С. В смесь медленно, по каплям загружали еще 1000

мл гептана. Затем перемешивали смесь при 40 °С в течение 15 часов. Фильтровали смесь и получали влажный осадок на фильтре. Влажный осадок суспендировали в ацетоне при 20 °С. Фильтровали смесь и сушили влажный осадок на фильтре при 50 °С под вакуумом в течение 3 часов с получением 9,7 г продукта. Анализировали продукт хиральной ВЭЖХ, которая показала >99,9% S-изомера.

Пример 6

3-Метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид



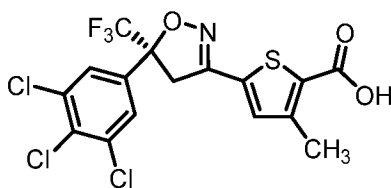
Раствор 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты (101,5 г, 221,3 ммоль) в ДХМ (1000 мл) нагревали до 40 °С. По каплям добавляли тионилхлорид (50 г, 1,9 экв.) и перемешивали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 2-4 часов. Концентрировали реакционную смесь до 100-200 мл и добавляли ДХМ (500 мл). Проводили еще два цикла концентрирования с последующим добавлением ДХМ. В отдельной емкости охлаждали суспензию 2-аминотрифторэтилацетамида HCl (50,26 г, 1,2 экв.) в ДХМ (500 мл) до 0 °С - 5 °С, добавляли триэтиламин (70,15 г, 3,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С - 5 °С в течение 30 минут. Затем переносили раствор хлорангидрида кислоты в ДХМ в реакционную смесь, содержащую 2-аминотрифторэтилацетамид, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5 °С. Перемешивали реакционную смесь при 0 °С - 5 °С в течение 2-4 часов. По каплям добавляли 1 н. HCl (500 мл) и перемешивали реакционную смесь при 15-25 °С в течение 30 минут. Прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Органический слой экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 н., 1000 мл), разделяли слои и экстрагировали органический слой водой (1000 мл). Разделяли слои и концентрировали органический слой под вакуумом до 200-300 мл. Дважды добавляли этилацетат (500 мл) и концентрировали смесь до 200 мл. Реакционную смесь нагревали до 55 °С и по каплям добавляли н-гептан (700 мл) при 55 °С. Добавляли затравку продукта (1,0 г) и перемешивали реакционную смесь при 55 °С в течение одного часа. По каплям добавляли н-гептан (1000 мл) и перемешивали смесь при 55 °С в течение трех часов. Постепенно охлаждали смесь до 35 °С в течение трех часов, затем до 20 °С в

течение трех часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре н-гептаном (200 мл). Получали 113 г указанного в заголовке соединения после высушивания при 50 °С под вакуумом в течение 12 часов.

Вышеупомянутую затравку продукта получали следующим образом. Неочищенный продукт растворяли в 7,9 мас.ч. кумола с получением раствора при < 150 °С. Затем к горячему раствору добавляли 2,3 мас.ч. гептанов до появления легкой мути. Отключали нагрев и охлаждали смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. После фильтрования и сушки под вакуумом получали требуемый полиморф G в виде порошка, который использовали в качестве затравки для инициации кристаллизации полиморфа G в следующих партиях.

Пример 7

3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



Объединяли 2-бром-3-метил-5-ацетилтиофен (20 г), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,3 г) и этиленгликоль (11,3 г) в толуоле (120 мл) и нагревали при перемешивании при 115 °С в течение 12 часов, собирая воду с помощью насадки Дина-Старка. Затем охлаждали реакционную смесь и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Отделяли органический слой и дважды промывали водой (40 мл), и концентрировали при 60 °С под вакуумом с получением 2-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-2-метил-1,3-диоксолана.

Объединяли 2-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-2-метил-1,3-диоксолан (25,2 г) и ТГФ (50 мл) и охлаждали на бане со льдом/водой. При перемешивании добавляли этилмагнийхлорид в ТГФ (2,0 М, 75 мл), поддерживая температуру при 10 °С – 30 °С на бане со льдом/водой. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 90 минут охлаждали реакционную смесь на бане со льдом/водой до 0 °С – 5 °С и пропускали через реакционную смесь, под ее поверхность, газообразный диоксид углерода при 5 °С – 14 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С – 10 °С и добавляли 75 мл насыщенного водного раствора соли при 10 °С – 35 °С. Затем

доводили уровень pH до уровня около pH 1 с помощью 37% водного раствора HCl. Добавляли этилацетат (50 мл) и воду (25 мл) и перемешивали реакционную смесь. Отделяли водный слой и промывали органический слой насыщенным водным раствором соли (3 X 50 мл). Промытый органический слой концентрировали при 40 °C под вакуумом с получением 3-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (19,2 г) в виде красного маслянистого продукта, который затвердевал при хранении при комнатной температуре. МС: ИЭР+ 228,96; ИЭР-: 226,98.

Объединяли 3-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (19,2 г), карбонат калия (24,9 г) и 60 мл диметилформамида (ДМФА). Охлаждали реакционную смесь до 0-5 °C на бане со льдом/водой и затем по каплям добавляли метилиодид (13,1 мл), поддерживая температуру при 0-5 °C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем охлаждали до 0 °C – 10 °C и гасили водой (180 мл) и этилацетатом (180 мл). Отделяли водный слой и промывали органический слой водой (2 x 60 мл) и насыщенным раствором соли в воде (60 мл). Затем выпаривали органический слой при 40 °C под вакуумом с получением метил-3-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата (21,3 г) в виде красного маслянистого продукта. МС: ИЭР+ 243,00.

Объединяли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,7 г), метил-3-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (21,3 г), ацетон (140 мл) и воду (14 мл) и перемешивали при 35 °C в течение 2 часов, и затем охлаждали до 20 °C. Затем добавляли бикарбонат натрия (1,5 г) и перемешивали реакционную смесь при 20 °C в течение 10 минут. Затем концентрировали смесь при 40 °C под вакуумом с получением остатка. Растворяли остаток в 200 мл этилацетата и промывали водой (50 мл). Разделяли слои и промывали органический слой водой (2 X 50 мл). Концентрировали органический слой при 40 °C под вакуумом с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией со смесью МТБЭ в н-гептане (0-15% об./об.) с получением метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилата (4,9 г). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,51 (д, J=5,87 Гц, 6 H), 3,85 (с, 3 H), 7,43 (с, 1 H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ м.д. 15,85 (с, 1 C), 26,80 (с, 1 C), 52,06 (с, 1 C), 76,74 (с, 1 C), 77,00 (с, 1 C), 77,26 (с, 1 C), 132,65 (с, 1 C), 135,25 (с, 1 C), 145,37 (с, 1 C), 146,02 (с, 1 C), 162,57 (с, 1 C), 190,78 (с, 1 C).

Объединяли метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилат (4,1 г), 2,2,2-трифтор-1-(3,4,5-трихлорфенил)этанон (5,74 г), триэтиламин (8,4 мл) и МТБЭ (41 мл) и нагревали реакционную смесь при около 57 °C. Через 3 часа охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Затем охлаждали

реакционную смесь до 0-5 °С и по каплям добавляли тионилхлорид (2,3 мл), поддерживая температуру при 0-10 °С. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем разбавляли смесь МТБЭ (45 мл) и охлаждали до 0-5 °С. По каплям добавляли смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (45
5 мл) и воды (45 мл). Затем объединяли реакционную смесь с этилацетатом (60 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой этилацетатом (41 мл) и объединяли органические слои, и промывали насыщенным раствором соли в воде (2 X 40 мл). Затем выпаривали органический слой под вакуумом при 30 °С – 40 °С с получением остатка. Суспендировали остаток в этаноле (50 мл), перемешивали в течение 1 часа и затем
10 охлаждали до 0 °С – 5 °С. При перемешивании по каплям добавляли воду (50 мл) при 0 °С – 5 °С и перемешивали смесь в течение 3 часов с получением твердого вещества. Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали предварительно охлажденной смесью 1:3 этанол/вода (2 X 10 мл) и сушили под вакуумом при 35 °С – 40 °С с получением метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-
15 еноил]тиофен-2-карбоксилата (8,43 г) в виде коричневого твердого вещества. Соотношение E/Z: 77:23 (по ¹H ЯМР).

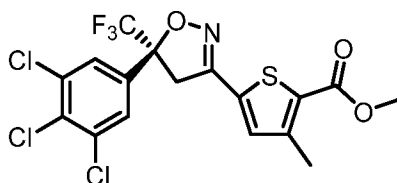
Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и ДХМ (50
20 мл) и охлаждали до -10 – -15 °С. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксиламина (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °С – -15 °С. Через 5 часов медленно добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 н., 25 мл) и затем нагревали реакционную смесь до 10 ° – 15 °С. Затем разделяли слои и
25 промывали органический слой водой (2X, 25 мл), и выпаривали при 50 °С под вакуумом с получением метил-3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофени-2-карбоксилата (640 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-
30 ил]тиофени-2-карбоксилат (640 мг) последовательно дважды объединяли с ТГФ (5 мл) и выпаривали с получением остатка, который объединяли с ТГФ (4,2 мл), водой (1,6 мл) и водным раствором гидроксида натрия (10 н., 0,22 мл). Затем нагревали реакционную смесь до 60 °С при перемешивании. Через 4 часа выпаривали реакционную смесь почти досуха с получением остатка, который разделяли между этилацетатом (50 мл) и водным

раствором хлористоводородной кислоты (0,5 н. HCl, 25 мл). Разделяли слои и промывали органический слой водой (2X 25 мл), и выпаривали при 50 °C под вакуумом с получением остатка. Полученный остаток объединяли с толуолом (5 мл) и затем выпаривали при 60 °C под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде пенистого твердого вещества (450 мг). Соотношение S/R: 89:11. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,53 - 2,60 (м, 3 Н), 3,63 - 3,73 (м, 1 Н), 4,03 - 4,12 (м, 1 Н), 7,12 - 7,14 (м, 1 Н), 7,60 - 7,65 (м, 2 Н).

Пример 8

Метил-3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксилат



Объединяли 3-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (2,5 г) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре и затем через шприц за 15 минут добавляли комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагнийхлорида и хлорида лития (50 мл, 0,94 М в ТГФ), контролируя температуру на уровне менее 45 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа и затем через шприц добавляли N-метокси-N-метилацетамид (5,0 мл), контролируя температуру на уровне менее 40 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение около 90 минут охлаждали реакционную смесь до 0-5 °C и добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 100 мл), контролируя температуру на уровне менее 45 °C. Добавляли МТБЭ (100 мл), разделяли слои и экстрагировали водный слой МТБЭ (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в воде (2 X 25 мл) и затем выпаривали при 45 °C под вакуумом с получением 5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (4,8 г) в виде желтого твердого вещества.

5-Ацетил-3-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (4,8 г) объединяли с карбонатом калия (3,0 экв.) и ДМФА (30 мл) и затем по каплям добавляли метилиодид (2,5 экв.). Через 45 минут при перемешивании добавляли воду (90 мл) и МТБЭ (120 мл) и затем разделяли слои, и экстрагировали водный слой МТБЭ (60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 30 мл) и затем выпаривали при 55 °C под вакуумом с получением метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилата (4,5 г).

- Объединяли метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилат (4,5 г), 2,2,2-трифтор-1-(3,4,5-трихлорфенил)этанон (3,66 г), триэтиламин (2,9 мл) и МТБЭ (30 мл) и нагревали реакционную смесь при около 60 °С. Через 6,5 часа добавляли дополнительное количество триэтиламина (2,0 мл) и продолжали нагревание при 60 °С в течение 3 часов.
- 5 Охлаждали реакционную смесь до 0 °С – 5 °С и по каплям добавляли тионилхлорид (1,7 мл), поддерживая температуру менее 12 °С. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли МТБЭ (30 мл) и затем охлаждали до 10 °С, после чего медленно добавляли смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и воды (30 мл). Затем разделяли слои и
- 10 экстрагировали водный слой МТБЭ (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в воде (2 x 30 мл) и затем выпаривали под вакуумом при 30 °С – 40 °С с получением остатка. Остаток дважды суспендировали в этаноле (30 мл) и выпаривали почти досуха. Затем суспендировали остаток в этаноле (30 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 0 °С – 5 °С с получением твердого вещества.
- 15 Собирали твердое вещество фильтрованием, промывали предварительно охлажденной смесью 1:3 этанол/вода (2X 10 мл) и сушили под вакуумом при 40 °С – 40 °С с получением метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилата (2,54 г), почти чистого E-изомера (по ¹H ЯМР).
- Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и ДХМ (50
- 20 мл) и охлаждали до -10 °С – -15 °С. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксиламина (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °С – -15 °С.
- 25 Через 5 часов при -10 °С – -15 °С анализировали смесь. Соотношение S/R: 89:11.

Пример 9

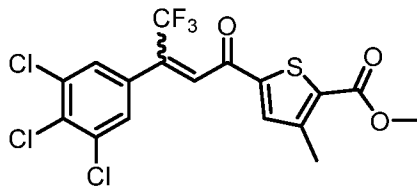
- Метил-3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксилат
- 30 Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и толуол/метилциклогексан (1:1 (об./об.)), 50 мл) и охлаждали до -10 °С – -15 °С. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида

натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксилamina (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °C – -15 °C. Через 46 часов при -10 °C – -15 °C анализировали смесь. Соотношение S/R: 92:8.

5

Пример 10

Метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат



Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трет-бутил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и ДХМ (50 мл) и охлаждали до -10 °C – -15 °C. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксилamina (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °C – -15 °C. Через 18 часов при -10 °C – -15 °C анализировали смесь. Соотношение S/R: 81:19.

15

Пример 11

Метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат

20

Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трет-бутил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и DIPE (50 мл) и охлаждали до -10 °C – -15 °C. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксилamina (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °C – -15 °C. Через 18 часов при -10 °C – -15 °C анализировали смесь. Соотношение S/R: 88:12.

25

Пример 12

Метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат

30

Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трет-бутил)фенил]метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и диизопропиловый эфир (40 мл) и ДХМ (10 мл), и охлаждали до -10 °С – -15 °С. По 5 каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксилamina (50%, 0,223 мл), поддерживая температуру при -10 °С – -15 °С. Через 18 часов при -10 °С – -15 °С анализировали смесь. Соотношение S/R: 91:9.

10 Для полноты различные аспекты данного изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах.

Пункт 1. Способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), где R₅ представляет собой C₁-C₄ алифатическую цепь, которая 15 необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила,

20 включающий стадии:

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксилaminом, где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3), где Y⁻ представляет собой анион, R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и метокси, R₂ 25 выбран из группы, состоящей из этила и винила, R₃ выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ 30 алкокси,

с получением соединения формулы (4);

(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5);

(iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира, C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода,

5 и

(iv) связывания соединения формулы 5 с соответствующим амином.

Пункт 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соответствующий амин представляет собой соединение формулы (6), где R₅ представляет собой C₁₋₄ алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь
10 необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₇ аминокарбонила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -SC₁₋₄ алкила, -S(O)C₁₋₄ алкила и -SO₂C₁₋₄ алкила.

Пункт 3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R₅ представляет собой C₃ алкил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₇ аминокарбонила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -SC₁₋₄ алкила, -S(O)C₁₋₄ алкила и -SO₂C₁₋₄ алкила.
15

Пункт 4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₇ аминокарбонила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -SC₁₋₄ алкила, -S(O)C₁₋₄ алкила и -SO₂C₁₋₄ алкила.
20

Пункт 5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R₅ представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₇ аминокарбонила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -SC₁₋₄ алкила, -S(O)C₁₋₄ алкила и -SO₂C₁₋₄ алкила.
25

Пункт 6. Способ по п. 2 или 4, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₇ аминокарбонила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -SC₁₋₄ алкила, -S(O)C₁₋₄ алкила и -SO₂C₁₋₄ алкила.
30

Пункт 7. Способ по любому из пп. 2, 4 и 6, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 1, 2 или 3 галогенными заместителями.

Пункт 8. Способ по любому из пп. 2, 4, 6 и 7, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 1 галогенным заместителем.

Пункт 9. Способ по любому из пп. 2, 4, 6 и 7, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 2 галогенными заместителями.

5 Пункт 10. Способ по любому из пп. 2, 4, 6 и 7, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 3 галогенными заместителями.

Пункт 11. Способ по любому из пп. 2, 4 и 6-8, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 1 фтор-заместителем.

10 Пункт 12. Способ по любому из пп. 2, 4, 6, 7 и 9, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 2 фтор-заместителями.

Пункт 13. Способ по любому из пп. 2, 4, 6, 7 и 10, отличающийся тем, что R₅ представляет собой этил, замещенный 3 фтор-заместителями.

Пункт 15. Способ по любому из пп. 1, 2, 4, 6, 7, 10 и 13, отличающийся тем, что соответствующий амин представляет собой 2-амино-2',2',2'-трифторэтилацетамид.

15 Пункт 15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соответствующий амин представляет собой последовательное взаимодействие глицина, необязательно содержащего защитную группу для карбоксила, с последующим снятием защиты, в случае необходимости, и связыванием с 2,2,2-трифторэтиламином.

20 Пункт 16. Способ получения энантиомерно чистого соединения формулы (5), включающий стадии

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином, где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3), где Y⁻ представляет собой анион, R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и метокси, R₂ выбран из группы, состоящей из этила и винила, R₃ выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, амино, трифторметила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси,

с получением соединения формулы (4);

(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5);

(iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира, C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода.

5 Пункт 17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что X представляет собой галоген.

Пункт 18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что X представляет собой бром.

Пункт 19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что X представляет собой хлор.

Пункт 20. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что X представляет собой -

10 C(O)OR₄, где R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил.

Пункт 21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что R₄ представляет собой метил.

Пункт 22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что R₄ представляет собой этил.

Пункт 23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что R₁ представляет собой метокси.

15 Пункт 24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что стадию (i) проводят при температуре от -40 °C до -10 °C.

Пункт 25. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что стадию (i) проводят при температуре от -30 °C до -20 °C.

20 Пункт 26. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что стадию (i) проводят при температуре -30 °C.

Пункт 27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином, соответствующим основанием и соединением формулы (3) проводят в присутствии системы растворителей, содержащей дихлорметан и простой эфир.

25 Пункт 28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, диизопропиловый эфир или трет-амилметиловый эфир.

Пункт 29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир или этил-трет-бутиловый эфир.

30 Пункт 30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (4) составляет более или ровно 80%.

Пункт 31. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (4) составляет более или ровно 93%.

Пункт 32. Способ по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii).

- Пункт 33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что на стадии (iii) присутствует антирастворитель.
- Пункт 34. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что растворитель на стадии (iii) представляет собой C_{1-5} спирт.
- 5 Пункт 35. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что растворитель на стадии (iii) представляет собой C_{2-5} алкилцианид.
- Пункт 36. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что растворитель на стадии (iii) представляет собой C_{3-9} алкилкетон.
- Пункт 37. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что растворитель на стадии (iii)
- 10 представляет собой простой C_{2-8} алкиловый эфир.
- Пункт 38. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что растворитель на стадии (iii) представляет собой C_{2-8} алкилацетат.
- Пункт 39. Способ по п. 34, отличающийся тем, что C_{1-5} спирт на стадии (iii) представляет собой изопропанол.
- 15 Пункт 40. Способ по п. 34, отличающийся тем, что C_{1-5} спирт на стадии (iii) представляет собой этанол.
- Пункт 41. Способ по п. 35, отличающийся тем, что C_{2-5} алкилцианид на стадии (iii) представляет собой ацетонитрил.
- Пункт 42. Способ по п. 36, отличающийся тем, что C_{3-9} алкилкетон на стадии (iii)
- 20 представляет собой ацетон.
- Пункт 43. Способ по п. 36, отличающийся тем, что C_{3-9} алкилкетон на стадии (iii) представляет собой метилэтилкетон.
- Пункт 44. Способ по п. 37, отличающийся тем, что простой C_{2-8} алкиловый эфир на стадии (iii) представляет собой тетрагидрофуран.
- 25 Пункт 45. Способ по п. 37, отличающийся тем, что простой C_{2-8} алкиловый эфир на стадии (iii) представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.
- Пункт 46. Способ по п. 38, отличающийся тем, что C_{2-8} алкилацетат на стадии (iii) представляет собой этилацетат.
- Пункт 47. Способ по п. 38, отличающийся тем, что C_{2-8} алкилацетат на стадии (iii)
- 30 представляет собой изопропилацетат.
- Пункт 48. Способ по любому из пп. 32-47, отличающийся тем, что антирастворитель на стадии (iii) представляет собой воду.
- Пункт 49. Способ по любому из пп. 32-47, отличающийся тем, что антирастворитель на стадии (iii) представляет собой C_{5-8} углеводород.

Пункт 50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой пентан.

Пункт 51. Способ по п. 49, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой гексан.

5 Пункт 52. Способ по п. 49, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой гептан.

Пункт 53. Способ по п. 49, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой циклогексан.

10 Пункт 54. Способ по п. 49, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой метилциклогексан.

Пункт 55. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 90%.

Пункт 56. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 96%.

15 Пункт 57. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 98%.

Пункт 58. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 99%.

20 Пункт 59. Способ по любому из пп. 1-54, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 99,6%.

Пункт 60. Способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из растворителя, выбранного из группы, состоящей из C_{1-5} спирта, C_{2-5} алкилцианида, C_{3-9} алкилкетона, простого C_{2-8} алкилового эфира, C_{2-8} алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C_{5-8} углеводорода.

Пункт 61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что присутствует антирастворитель.

Пункт 62. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что растворитель представляет собой C_{1-5} спирт.

30 Пункт 63. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что растворитель представляет собой C_{2-5} алкилцианид.

Пункт 64. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что растворитель представляет собой C_{3-9} алкилкетон.

- Пункт 65. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что растворитель представляет собой простой C_{2-8} алкиловый эфир.
- Пункт 66. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что растворитель представляет собой C_{2-8} алкилацетат.
- 5 Пункт 67. Способ по п. 62, отличающийся тем, что C_{1-5} спирт представляет собой изопропанол.
- Пункт 68. Способ по п. 62, отличающийся тем, что C_{1-5} спирт представляет собой этанол.
- Пункт 69. Способ по п. 63, отличающийся тем, что C_{2-5} алкилцианид представляет собой ацетонитрил.
- 10 Пункт 70. Способ по п. 64, отличающийся тем, что C_{3-9} алкилкетон представляет собой ацетон.
- Пункт 71. Способ по п. 64, отличающийся тем, что C_{3-9} алкилкетон представляет собой метилэтилкетон.
- Пункт 72. Способ по п. 65, отличающийся тем, что простой C_{2-8} алкиловый эфир
- 15 представляет собой тетрагидрофуран.
- Пункт 73. Способ по п. 65, отличающийся тем, что простой C_{2-8} алкиловый эфир представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.
- Пункт 74. Способ по п. 66, отличающийся тем, что C_{2-8} алкилацетат представляет собой этилацетат.
- 20 Пункт 75. Способ по п. 66, отличающийся тем, что C_{2-8} алкилацетат представляет собой изопропилацетат.
- Пункт 76. Способ по любому из пп. 60-75, отличающийся тем, что антирастворитель представляет собой воду.
- Пункт 77. Способ по любому из пп. 60-75, отличающийся тем, что антирастворитель
- 25 представляет собой C_{5-8} углеводород.
- Пункт 78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой пентан.
- Пункт 79. Способ по п. 77, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой гексан.
- 30 Пункт 80. Способ по п. 77, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой гептан.
- Пункт 81. Способ по п. 77, отличающийся тем, что C_{5-8} углеводород представляет собой циклогексан.

Пункт 82. Способ по п. 77, отличающийся тем, что C₅₋₈ углеводород представляет собой метилциклогексан.

Пункт 83. Способ по любому из пп. 60-82, отличающийся тем, что энантиомерная чистота кристаллизованной 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты составляет 98% или более.

Пункт 88. Способ по любому из пп. 60-82, отличающийся тем, что энантиомерная чистота кристаллизованной 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты составляет 99% или более.

Пункт 89. Способ по любому из пп. 60-82, отличающийся тем, что энантиомерная чистота кристаллизованной 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты составляет 99,8% или более.

Пункт 90. Композиция, содержащая изоксазолиновое соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 98% или более.

Пункт 91. Композиция, содержащая изоксазолиновое соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 99% или более.

Пункт 92. Композиция, содержащая изоксазолиновое соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 99,8% или более.

Пункт 93. Способ лечения или предотвращения заражения блохами, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п. 90.

Пункт 94. Способ лечения или предотвращения заражения блохами, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п. 91.

Пункт 95. Способ лечения или предотвращения заражения блохами, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по п. 92.

Пункт 96. Способ по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что пациентом является собака.

Пункт 97. Способ по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что пациентом является кошка.

Пункт 98. Композиция по любому из пп. 90-92, отличающаяся тем, что изоксазолиновое соединение формулы (1) представляет собой лотиланер.

Пункт 99. Способ по любому из пп. 93-97, отличающийся тем, что изоксазолиновое соединение формулы (1) представляет собой лотиланер.

Пункт 100. Способ по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что подходящее основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида бария, гидроксида цезия, фосфата натрия, фосфата калия, метоксида натрия, гидроксида калия, трет-бутоксид калия и их смесей.

- 5 Пункт 101. Способ по любому из пп. 1-59, отличающийся тем, что Y^- выбран из группы, состоящей из тозилата, брозилата, мезилата, нозилата, трифлата, ацетата, галогенида, сульфата, фосфата, гидроксида и тетрафторида бора.

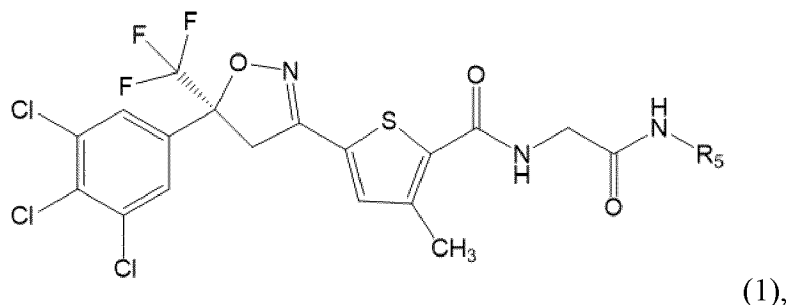
Пункт 102. Способ по любому из пп. 1-59 и 101, отличающийся тем, что Y^- представляет собой галогенид.

- 10 Пункт 103. Способ по любому из пп. 1-59, 101 и 102, отличающийся тем, что Y^- представляет собой хлорид.

Пункт 104. Способ по любому из пп. 1-59, 101 и 102, отличающийся тем, что Y^- представляет собой бромид.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

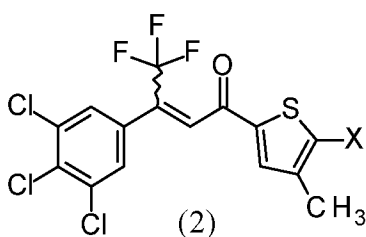
1. Способ получения энантимерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1)



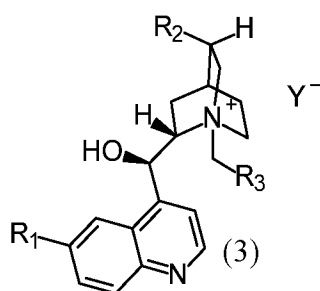
5 где R₅ представляет собой C₁-C₄ алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила,

10 включающий стадии:

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином

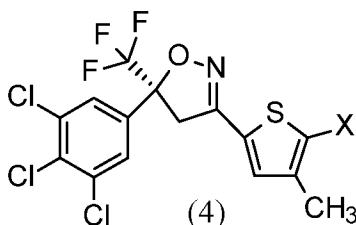


где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет собой C₁-C₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)

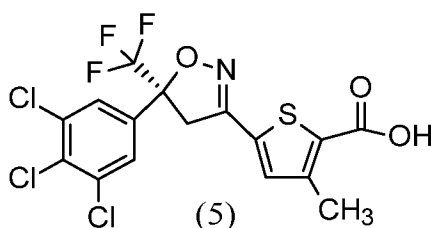


15 где Y⁻ представляет собой анион,
R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,
R₂ выбран из группы, состоящей из этила и винила,
R₃ выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями,
20 независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,

C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси, с получением соединения формулы (4)

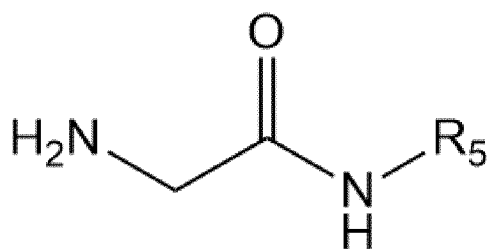


- 5 (ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5)



- 10 (iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира, C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода, и
- (iv) связывания соединения формулы 5 с соответствующим амином.

- 15 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой бром.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой -C(O)OR₄, где R₄ представляет собой метил.
- 20 4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что R₁ представляет собой метокси.
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что соответствующий амин представляет собой соединение формулы (6),



(6),

где R₅ представляет собой C₁-C₄ алифатическую цепь, которая необязательно содержит двойную или тройную связь, причем указанная цепь необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, гидроксила, оксо, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₇ аминокарбонила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, -SC₁-C₄ алкила, -S(O)C₁-C₄ алкила и -SO₂C₁-C₄ алкила.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что соответствующий амин представляет собой 2-амино-2',2',2'-трифторэтилацетамид.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином, соответствующим основанием и соединением формулы (3) проводят в присутствии системы растворителей, содержащей дихлорметан и простой эфир.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет более или ровно 90%.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации.

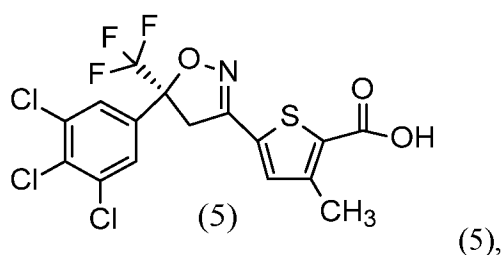
10. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации, и при этом энантиомерная чистота соединения формулы (5) составляет 98% или более.

11. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации, и при этом растворитель представляет собой ацетонитрил, а энантиомерная чистота соединения формулы (5) составляет 98% или более.

12. Способ улучшения энантиомерной чистоты 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты, включающий: кристаллизацию из растворителя, выбранного из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида и C₃₋₉ алкилкетона.

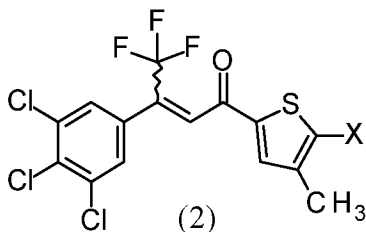
5 13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что энантиомерная чистота кристаллизованной 3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновой кислоты составляет 98% или более.

10 14. Способ получения энантиомерно чистого соединения формулы (5)

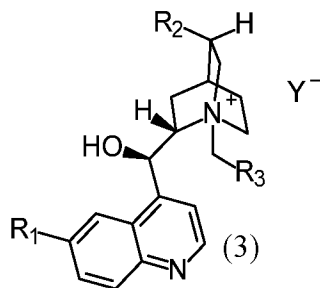


включающий стадии

(i) приведения во взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином



15 где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR₄, причем R₄ представляет собой C₁₋₄ алкил, и соответствующим основанием, и с соединением формулы (3)

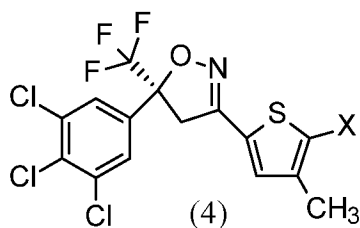


где Y⁻ представляет собой анион,

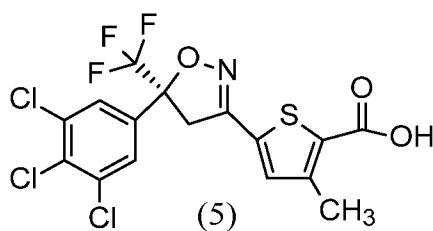
R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

20 R₂ выбран из группы, состоящей из этила и винила,

5 R₃ выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ алкокси, с получением соединения формулы (4)



(ii) превращения X в соединении формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5)



и

(iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₅ спирта, C₂₋₅ алкилцианида, C₃₋₉ алкилкетона, простого C₂₋₈ алкилового эфира, C₂₋₈ алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C₅₋₈ углеводорода.

15 15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации.