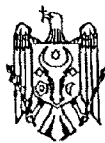




MD 4846 C1 2023.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4846** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 261/04* (2006.01)
C07D 453/04 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

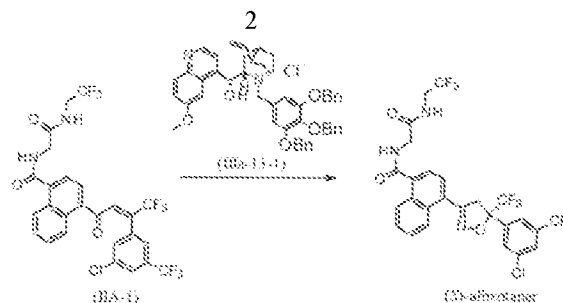
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2018 0090 (22) Data depozit: 2017.04.05 (31) Nr.: 62/319207 (32) Data: 2016.04.06 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2019.02.28, BOPI nr. 2/2019	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2023.02.28, BOPI nr. 2/2023 (85) 2018.10.22 (86) PCT/US2017/026245, 2017.04.05 (87) WO 2017/176948 A1, 2017.10.12
(71) Solicitant: BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC, US (72) Inventatori: YANG Chunhua, US; LE HIR DE FALLOIS Loic Patrick, US; MENG Charles Q., US; LONG Alan, US; GORTER DE VRIES Roelof Johannes, FR; BAILLON Bruno, FR; LAFONT Sylvaine, FR; GAY DE SAINT MICHEL Myriam, FR; KOZLOVIC Stephane, FR (73) Titular: BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC, US (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Procedeu de preparare a compușilor izoxazolinici enantiomeric îmbogățiți și a solvatului de toluen cristalin al (S)-afoxolanerului

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de preparare a compușilor izoxazolinici antiparazitari îmbogățiți enantiomeric, folosind un catalizator de transfer de fază chiral bazat pe chinină. Invenția, de asemenea, se referă la o formă cristalină a solvatului de toluen al (S)-afoxolanerului.



Revendicări: 19

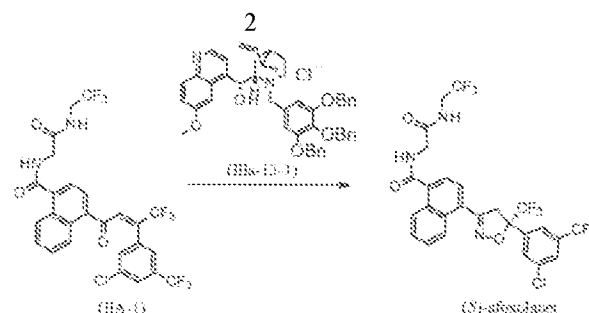
Figuri: 10

MD 4846 C1 2023.10.31

(54) Process for the preparation of enantiomerically enriched isoxazoline compounds and crystalline toluene solvate of (S)-afoxolaner

(57) Abstract:

The invention relates to a process for the preparation of antiparasitic isoxazoline compounds enriched in an enantiomer using quinine-based chiral phase transfer catalysts. The invention also relates to a crystalline toluene solvate form of (S)-afoxolaner.



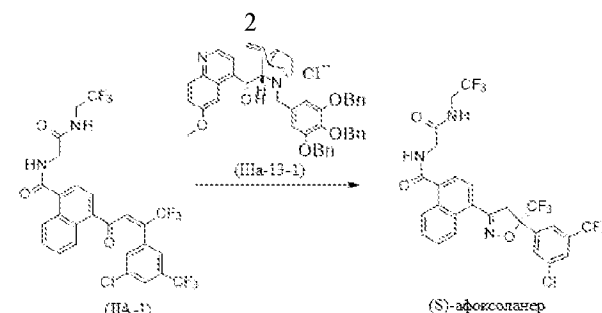
Claims: 19

Fig.: 10

(54) Способ получения энантимерно обогащенных изоксазолиновых соединений и кристаллического сольвата толуола (S)-афоксоланера

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения противопаразитарных изоксазолиновых соединений, энантимерно обогащенных, с применением хининового хирального катализатора межфазного переноса. Изобретение также относится к кристаллической форме сольвата толуола (S)-афоксоланера.



П. формулы: 19

Фиг.: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta invenție descrie procedee stereoselective pentru prepararea compușilor izoxazolinici îmbogățiți într-un enantiomer. De asemenea, este descris un solvat-toluen cristalin nou al (S)-afoxolanerului preparat prin procedeele invenției. Invenția de asemenea descrie un catalizator nou de transfer de fază chiral bazat pe chinină și procedeele de preparare ale catalizatorului nou.

NOTĂ DE TRIMITERE LA CERERI AFERENTE

Cererea revendică prioritatea asupra Cererii Provizorii SUA No. 62/319,207, depusă la 6 aprilie, 2016.

STADIUL ANTERIOR

Animale precum mamiferele și păsările sunt deseori susceptibile la infestările/infecțiile cu paraziți. Acești paraziți pot fi ectoparaziți, precum insecte, și endoparaziți precum filaria și alți viermi. Animalele domestice, precum pisicile și câinii, sunt deseori infectate cu unul sau mai mulți din următorii ectoparaziți:

- purici (de ex. *Ctenocephalides* spp., precum *Ctenocephalides felis* și alții asemenea);
- căpușe (de ex. *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp., și alții asemenea);
- acarieni (de ex. *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., și alții asemenea);
- păduchi (de ex. *Trichodectes* spp., *Cheiletiella* spp., *Linognathus* spp. și alții asemenea);
- țânțari (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. și alții asemenea); și
- muște (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. și alții asemenea).

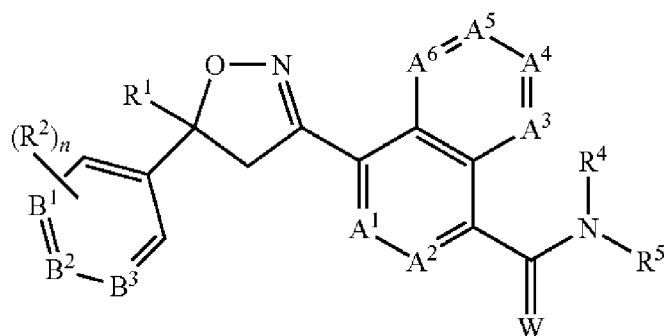
Puricii sunt o problemă particulară deoarece nu numai că afectează negativ starea de sănătate a animalului sau a omului, dar ei de asemenea cauzează o mare parte din stresul psihologic. Mai mult decât atât, puricii sunt de asemenea purtătorii agenților patogeni la animale și oameni, precum tenia câinelui (*Dipylidium caninum*).

În mod similar, căpușele sunt de asemenea dăunătoare pentru sănătatea fizică și psihologică a animalului sau omului. În orice caz, cea mai serioasă problemă asociată cu căpușele este că ele sunt purtătorii agenților patogeni la ambii, oameni și animale. Bolile majore care sunt cauzate de căpușe include borelioza (boala Lyme cauzată de *Borrelia burgdorferi*), babesioza (sau piroplasmatoza cauzată de *Babesia* spp.) și richersiozele (de asemenea cunoscute ca tifosul Munților Stâncoși). Căpușele de asemenea elimină toxine care cauzează inflamația sau paralizia la gazdă. Ocazional, aceste toxine sunt fatale pentru gazdă.

De asemenea, animale de fermă sunt susceptibile la infestările parazitare. De exemplu, bovinele sunt afectate de un număr mare de paraziți. Un parazit care este foarte răspândit printre animalele de fermă este genul de căpușe *Rhipicephalus* (*Boophilus*), în special cele din speciile *microplus* (căpușa bovină), *decoloratus* și *annulatus*. Căpușe, precum *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, sunt în special greu de controlat deoarece ele trăiesc pe pășunea unde pasc animale de fermă.

Animalele și oamenii de asemenea suferă de infecțiile endoparazitare incluzând, de exemplu, helmintiaza care este cel mai frecvent cauzată de un grup de viermi paraziți categorizați ca cestode (tenie), nematode (limbric) și trematode (verme plat sau trematoda). Acești paraziți afectează advers nutriția animalului și cauzează pierderi economice severe la porci, oi, cai, și bovine precum și animalele și păsările domestice. Alți paraziți care se întâlnesc în tractul gastrointestinal al animalelor și oamenilor includ *Ancilostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongiloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* și paraziți care se găsesc în sânge sau alte organe și țesuturi precum viermii filariali și stadiile extra intestinale ale *Strongiloides*, *Toxocara* și *Trichinella*.

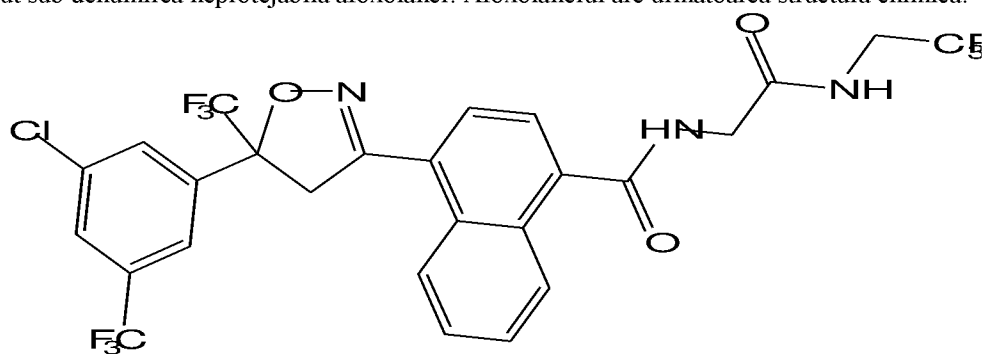
Recent, compușii ce conțin izoxazol și izoxazolină s-au dovedit a fi eficienți împotriva paraziților care dăunează animalelor. De exemplu, [1] și [2] revendică compuși izoxazolinici ce corespund formulei (I) de mai jos, care sunt activi împotriva ectoparaziților.



(I)

Un compus izoxazolinic deosebit de activ, 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazoliil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalen-carboxamida, este cunoscut sub denumirea neprotejabilă afoxolaner. Afoxolanerul are următoarea structură chimică:

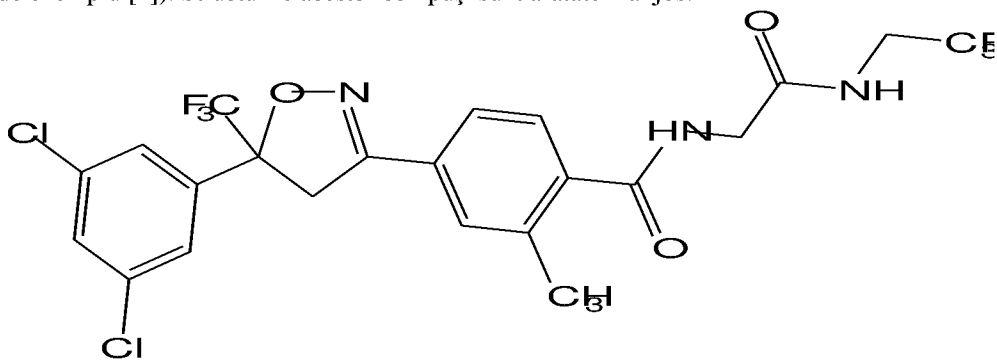
5



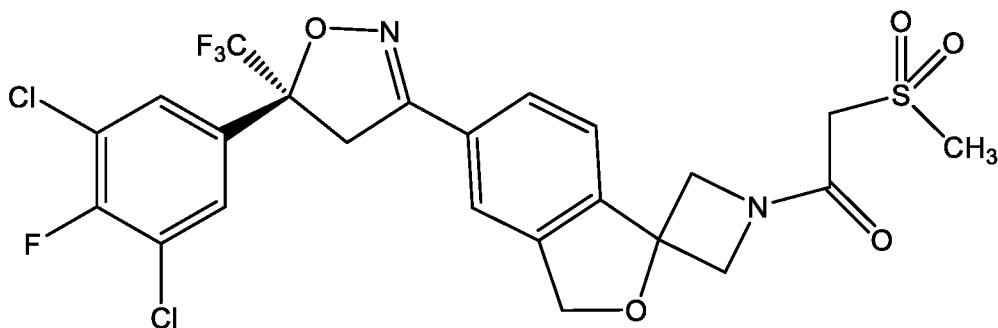
Afoxolaner

Alți compuși izoxazolinici care s-au dovedit a fi extrem de activi împotriva insectelor parazite și arahidelor sunt cunoscuți sub denumirea neprotejabilă fluralaner (vezi [3]), sarolaner (vezi [4]) și lotilaner (vezi, de exemplu [5]). Structurile acestor compuși sunt arătate mai jos:

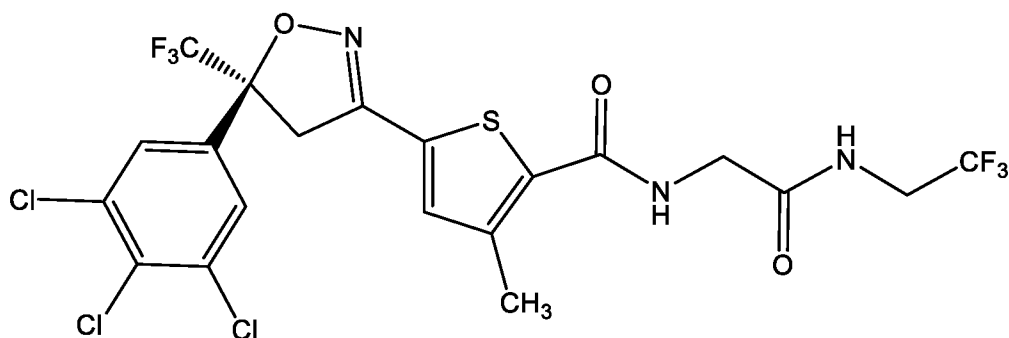
10



Fluralaner



Sarolaner



Lotilaner

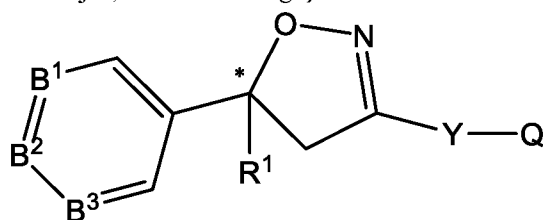
În plus, cererile publicate de brevet [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14] și [15] și US Brevet nr. 7951828 descriu diverși alți compuși izoxazolinici parazitici.

Este cunoscut în domeniu că compuși izoxazolinici având un atom de carbon cuaternar chiral precum atomul de carbon adiacent la oxigenul din inelul izoxazolinic al compușilor descriși mai sus au cel puțin doi izomeri optici (enantiomeri) care sunt imaginile din oglindă ale fiecăruia. Mai mult, se întâmplă uneori în cazul unor compuși biologic activi că unul din enantiomeri este mai activ decât alți enantiomeri. În plus, este uneori cazul că un enantiomer al unui compus biologic activ este mai puțin toxic decât alți enantiomeri. Prin urmare, în cazul compușilor optic activi este de dorit să se utilizeze enantiomerul care este mai activ și mai puțin toxic (eutomer). În orice caz, izolarea enantiomerului mai activ dintr-un amestec poate fi costisitoare și rezultă în impurificarea unei jumătăți din amestecul racemic preparat.

Au fost descrise procedee pentru prepararea anumitor compuși izoxazolinici îmbogății într-un enantiomer folosind unii catalizatori de transfer de fază derivați din alcaloidul cinchona. De exemplu, [16], [17], [18] și [19] descriu sinteza anumitor agenți activi izoxazolinici îmbogății într-un enantiomer folosind catalizatori de transfer de fază chirali în baza alcaloidului cinchona. În plus, Matoba și al., Angew. Chem. 2010, 122, 5898-5902 [20] descrie sinteza chirală a anumitor agenți activi izoxazolinici pesticidal. În orice caz, aceste documente nu descriu procedee și anumiți catalizatori descriși aici.

SUMARUL INVENȚIEI

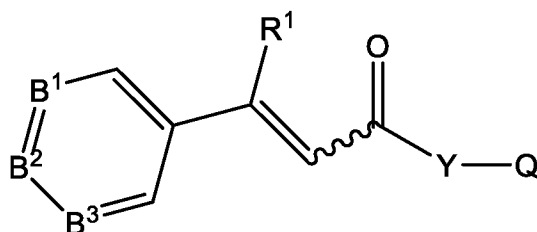
Prezenta invenție se referă la un procedeu pentru prepararea compușilor izoxazolinici antiparazitici enantiomeric îmbogății și la un catalizator nou de transfer de fază util pentru aceste procedee. Într-un exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (I) de mai jos, care este îmbogățit în unul din enantiomeri:



(I)

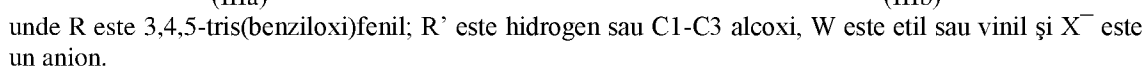
unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt definiți aici și unde asteriscul reprezintă faptul că atomul de carbon este un atom de carbon cuaternar chiral;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):

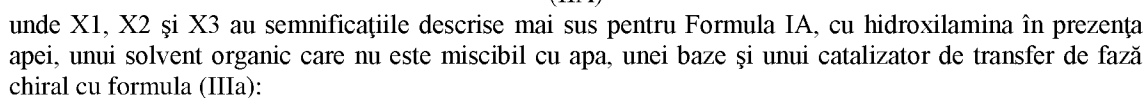
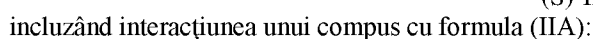


(II)

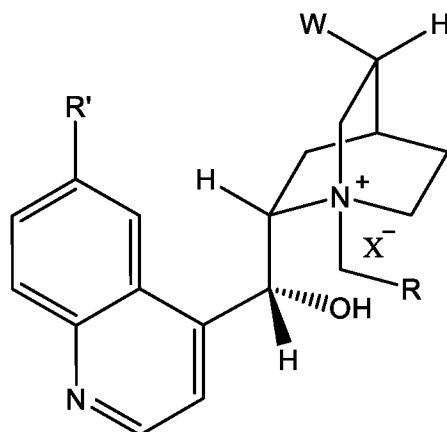
unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezență de apă, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb):



Într-un alt exemplu de realizare al invenției, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IA, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF3, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



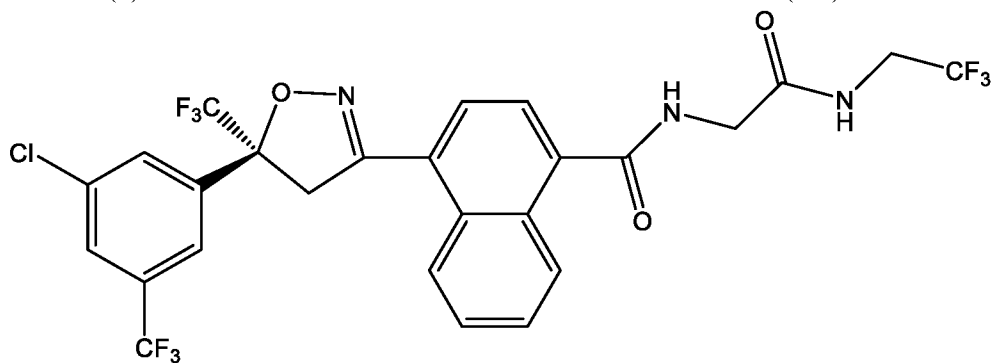
unde X1, X2 și X3 au semnificațiile descrise mai sus pentru Formula IA, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



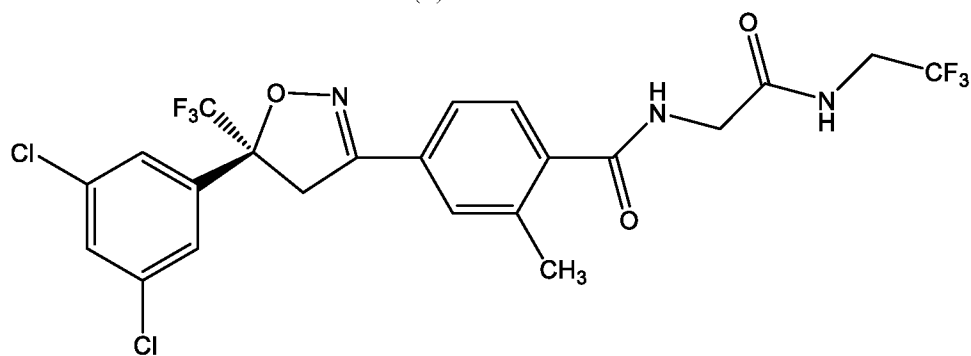
(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X^- este un anion.

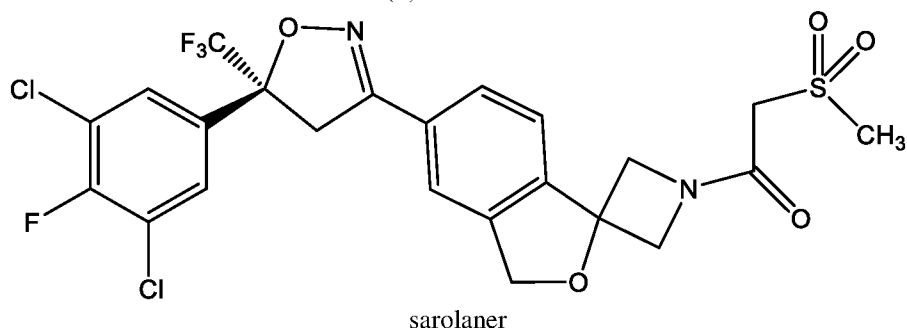
- 5 În alte exemple de realizare, invenția descrie procedee pentru prepararea următorilor compuși îmbogățit în enantiomerul (S) folosind un catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



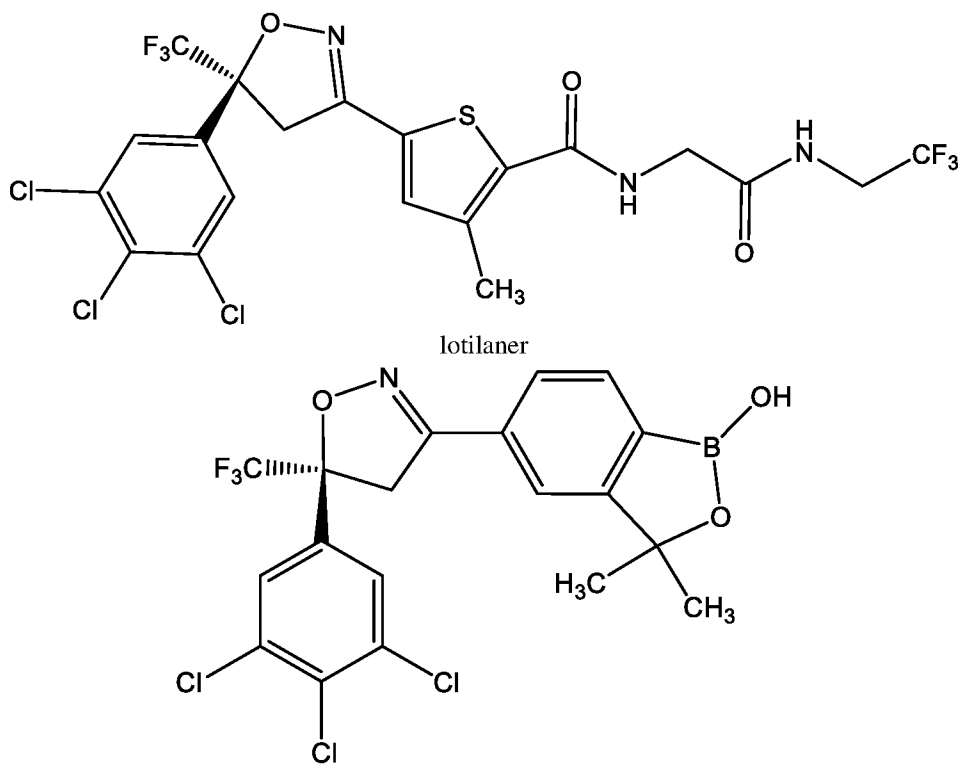
(S)-afoxolaner



(S)-fluralaner



sarolaner



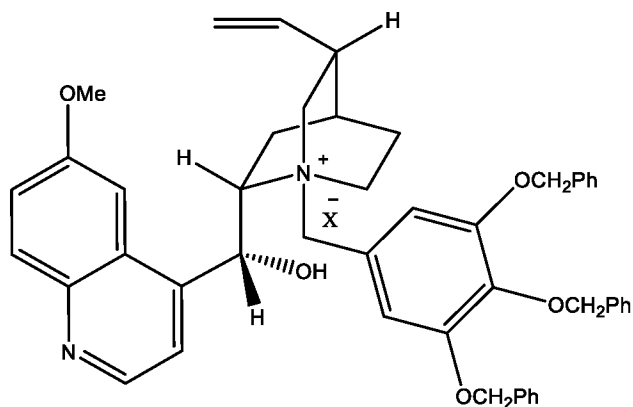
(S)-ID-1

Într-un alt exemplu de realizare a invenției, compuși izoxazolinici cu formula (I) îmbogățiți în enantiomerul (S), care sunt obținuți folosind catalizatorul de transfer de fază chiral cu formula (IIIa), sunt purificați și în plus îmbogățiți în enantiomerul (S) prin cristalizare folosind un solvent aromatic incluzând, dar fără a se limita la, toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol și mezitilen.

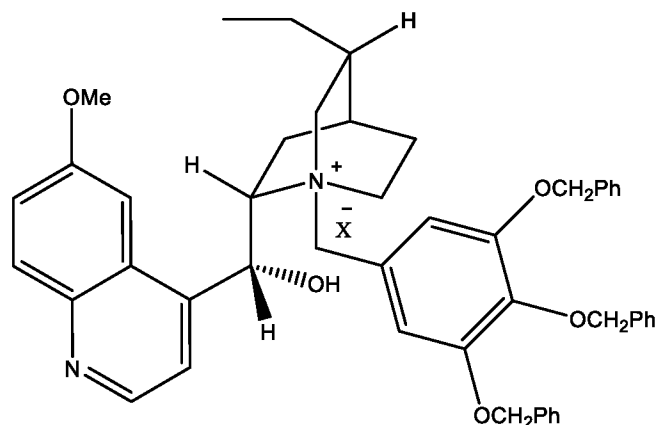
De asemenea aici este descrisă o formă solvat-toluen cristalină al (S)-afoxolanerului preparată prin cristalizarea compusului din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen. Alți solvați ai enantiomerilor (S) ai compușilor izoxazolinici cu formula (I) al invenției cu solvenți aromatici precum etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol și mezitilen sunt de asemenea luați în considerare.

De asemenea aici sunt descrise compoziții veterinare parazitocidale conținând compuși cu formula (I) îmbogățiți în enantiomerul (S) și metode și utilizări ale compușilor și compozițiilor pentru tratarea și prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitice la animale. De asemenea aici sunt descrise compoziții agricole, metode și utilizări conținând compuși cu formula (I) îmbogățiți în enantiomerul (S) pentru combaterea dăunătorilor animalelor și protecția culturilor și plantelor de acești dăunători.

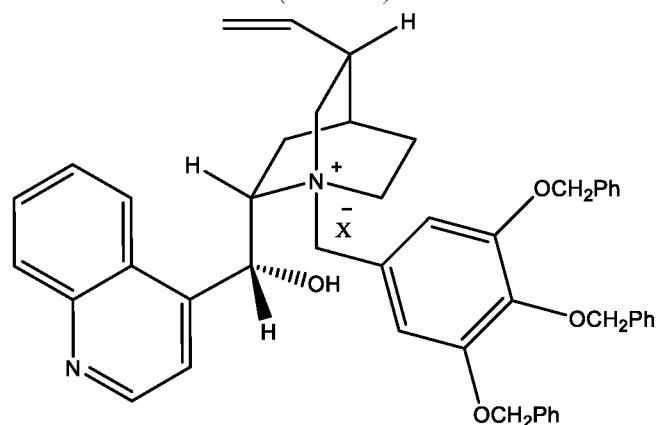
Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un catalizator de transfer de fază nou și inventiv cu formula (IIIa-13-1), formula (IIIa-13-2), formula (IIIa-13-3) sau formula (IIIa-13-4), sau un amestec al oricăror dintre acești catalizatori:



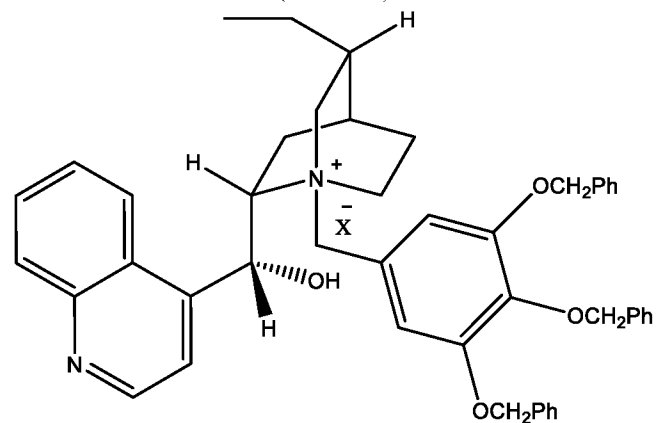
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)



(IIIa-13-4)

unde X^- este un contraion. Într-un exemplu de realizare cu formula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) sau (IIIa-13-4), X^- este un contraion halogen precum clorura.

De asemenea aici sunt descrise procedee pentru prepararea catalizatorilor de transfer de fază chirali descriși aici.

Acestea și alte exemple de realizare sunt dezvăluite sau sunt evidente din și cuprinse în următoarea Descriere Detaliată.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Următoarele descrieri detaliate, aduse prin intermediul exemplului, dar care nu intenționează să limiteze invenția exclusiv la variantele specifice descrise, pot fi înțelese cel mai bine împreună cu desenele însoțitoare, în care:

Figura 1 este spectrul 1H RMN al catalizatorului de transfer de fază chiral (IIIa-13-1) preparat în Exemplul 1.

Figura 2 este spectrul analizei LCMS (HPLC-Spectrul de masă) al catalizatorului de transfer de fază chiral (IIIa-13-1) preparat în Exemplul 1.

Figura 3 este spectrul ^1H RMN al (S)-afoxolanerului-toluen solvat preparat în Exemplul 7 în DMSO- d_6 .

Figura 4 este spectrul ^1H RMN al afoxolanerului (racemic) în DMSO- d_6 .

Figura 5 este cromatograma HPLC-lui chiral al afoxolanerului folosind metoda HPLC descrisă în Exemplul 3.

Figura 6 este cromatograma HPLC-lui chiral al (S)-afoxolanerului preparat în Exemplul 7 folosind metoda HPLC descrisă în Exemplul 3.

Figura 7 arată profilurile combinate ATG și CSD ale solvat-toluen (S)-afoxolanerului cristalin așa cum este descris în Exemplul 12.

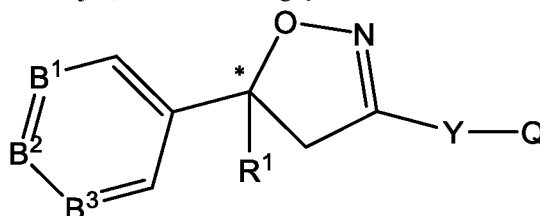
Figura 8 arată paternul difracției cu raze X pe pulbere al solvatului-toluen cristalin al (S)-afoxolanerului așa cum este descris în Exemplul 12.

Figura 9 arată o structură cu raze X pe monocristalul solvatului-toluen al (S)-afoxolanerului cristalin.

Figura 10 arată structura moleculară a (S)-afoxolanerului determinată folosind software-ul Cerius 2.

DESCRIERE DETALIATĂ

Într-un prim aspect, prezenta invenție descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (I) de mai jos, care este îmbogățit în unul din enantiomeri:



(I)

unde: B1, B2, B3, sunt fiecare în mod independent C-R sau N;

fiecare R este independent H, halogen, ciano-, -NO₂, alchil, haloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino sau alcoxycarbonil;

R1 este C1-C3 alchil sau C1-C3 haloalchil;

Y este un fenilen, naftilen, indanilen, un heteroarilen cu 5- sau 6-membri sau un heterobicyclinen condensat cu 8-10 membri substituit opțional, unde substituenții opționali sunt selectați dintr-un grup format din halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino, -CN sau -NO₂ și NH₂-C(=S)-;

Q este T-NR₂R₃, OH, alcoxi, haloalcoxi, haloalchilamino, halodialchilamino, tiol, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, sau un inel carbociclic, heterociclic sau heteroaril cu 5- sau 6-membri substituit opțional;

T este (CH₂)_n, CH(CH₃), CH(CN), C(=O) sau C(=S);

R2 este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcoxycarbonil;

R3 este H, OR₇, NR₈R₉ sau Q1; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcarbonil, alcoxycarbonil, sau aminocarbonil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R4; sau

R2 și R3 sunt luate împreună cu azotul la care ei sunt atașați pentru a forma un inel conținând 2-6 atomi de carbon și opțional un atom suplimentar, selectat dintr-un grup format din N, S și O, unde inelul menționat este substituit opțional cu 1-4 substituenți, selectați independent dintr-un grup format din alchil, halogen, -CN, -NO₂ și gruparea alcoxi;

fiecare R4 este independent halogen; alchil, cicloalchil, alcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, haloalchilamino, dialchilamino, dihaloalchilamino, cicloalchilamino, alchilcarbonil, alcoxycarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilcarbonil, haloalcoxycarbonil, haloalchilaminocarbonil, dihaloalchilaminocarbonil, hidroxi, -NH₂, -CN sau -NO₂; sau Q2;

fiecare R5 este independent halogen, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino, alcoxycarbonil, -CN sau -NO₂;

fiecare R6 este independent halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, -CN, -NO₂, fenil sau piridinil;

R7 este H; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen;

R8 este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcocarbonil;

R9 este H; Q3; sau alchil, alchenil, alchinil, sau cicloalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R4; sau

R8 și R9 sunt luați împreună cu azotul la care ei sunt atașați, pentru a forma un inel, conținând 2-6 atomi de carbon și opțional un atom suplimentar selectat dintr-un grup format din N, S și O, unde inelul menționat substituit opțional cu 1-4 substituenți, selectați independent dintr-un grup format din alchil, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi;

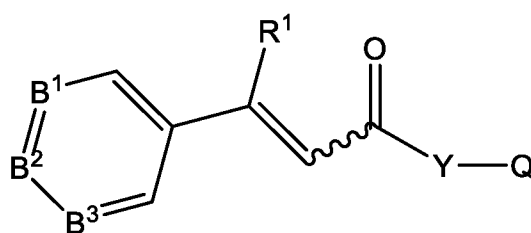
Q1 este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, sau un sistem biciclic condensat cu 8-, 9- sau 10 membri, conținând opțional 1-3 heteroatomi, selectați din 1 atom de O, 1 atom de S și până la 3 atomi de N, fiecare inel sau sistem de inele substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R5;

Q2 este independent un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, fiecare inel substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R6;

Q3 este un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, fiecare inel substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R6; și

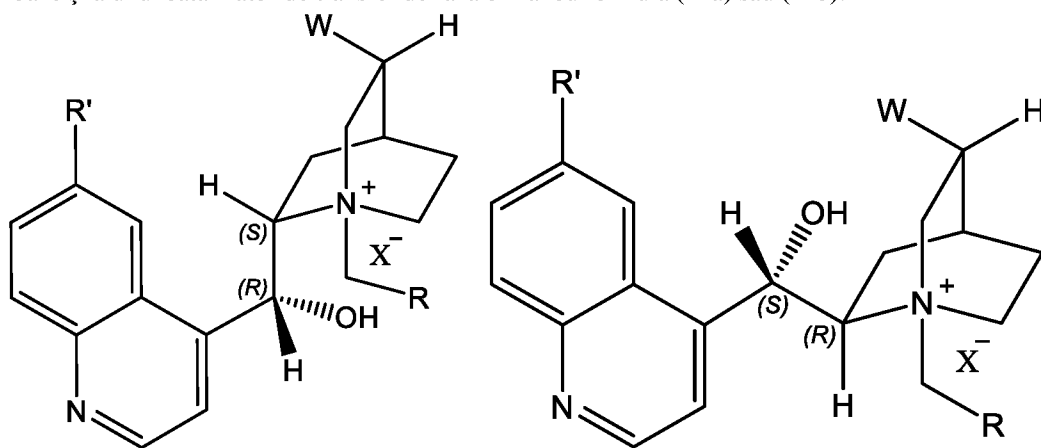
n este 0, 1 sau 2;

unde asteriscul reprezintă faptul, că atomul de carbon este un atom de carbon cuaternar chiral; incluzând interacțiunea compusului cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q au semnificațiile definite în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb):



(IIIa)

(IIIb)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion. În structurile (IIIa) și (IIIb) arătate mai sus, stereochemia este arătată pentru claritate. Într-un exemplu de realizare, X⁻ este un contraion halogen. Într-un alt exemplu de realizare, X⁻ este clorură sau bromură. Într-un alt exemplu de realizare, X⁻ este un contraion tozilat, mezilat, triflat, brozilat, nozilat sau trezilat, și alții asemenea.

Într-un exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (I) arătat mai sus, care este îmbogățit în unul din enantiomeri, care include interacțiunea compusului cu formula (II) precum este definit mai sus cu hidroxilamina în prezența apei,

unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb); și izolarea produsului prin cristalizare.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (I) arătat mai sus, care este îmbogățit în unul din enantiomeri, care include interacțiunea compusului cu formula (II) precum este definit mai sus cu hidroxilamina în prezența apei, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb); și izolarea produsului prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic.

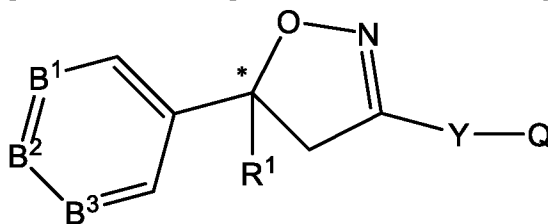
Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (I) arătat mai sus, care este îmbogățit în unul din enantiomeri, care include interacțiunea compusului cu formula (II) precum este definit mai sus cu hidroxilamina în prezența apei, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb); și izolarea produsului prin cristalizare din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau o combinație a acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul sau mai mulți din acești solvenți.

Catalizatorul cu transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) folosit în procedeu este un factor foarte important pentru a atinge cea mai bună îmbogățire posibilă a enantiomerului dorit. S-a observat cu surprindere că atunci când R în formula (IIIa) sau (IIIb) este un grup substituent aril, incluzând o grupă fenil, tipul substituentului și gradul de substituție are un efect pronunțat asupra stereoselectivității reacției. Cu toate că catalizatorii de transfer de fază chininici sunt cunoscuți și au fost folosiți pentru prepararea compușilor izoxazolinici chirali (vezi, de exemplu, WO 2011/104089 A1), s-a descoperit cu surprindere că anumiți substituenți îmbunătățesc pe neașteptate selectivitatea reacției. S-a observat că substituenții donatori de electroni, precum grupa alcoxi, asupra grupei aril sau heteroaril R îmbunătățesc selectivitatea enantiomerului (S) dacă (IIIa) este folosit. În plus, substituția multiplă a grupei aril sau heteroaril R cu grupe donatoare de electroni în plus îmbunătățesc selectivitatea reacției pentru enantiomerul (S). Desigur, dacă stereochemia catalizatorului chiral este inversată și (IIIb) este folosit, selectivitatea este pentru enantiomerul (R).

Persoanele calificate din domeniu vor înțelege că în unele circumstanțe amestecurile catalizatorilor de transfer de fază descriși aici pot fi folosite la obținerea compușilor izoxazolinici enantiomeric îmbogățiți. În plus, se va înțelege că un catalizator dat (de exemplu, Formula (IIIa-13-1)) poate conține cantități mici de alți catalizatori având o grupă W diferită (etil sau vinil) sau R' (de ex. metoxi sau hidrogen). Totuși, prezența unei cantități mici de catalizatori substituiți cu alte grupe W și R' va fi încă util pentru prepararea compușilor izoxazolinici enantiomeric îmbogățiți descriși aici.

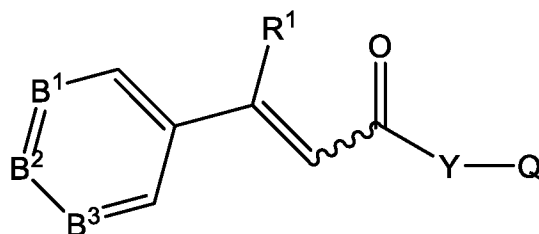
S-a observat că folosind un catalizator de transfer de fază chininic cu formula (IIIa) sau (IIIb), unde R este o grupă fenil trisubstituită cu grupe aralcoxi, o selectivitate înaltă surprinzătoare pentru formarea compușilor izoxazolinici chirali comparat cu catalizatorii de transfer de fază chininici cunoscuți este obținută, chiar superioară catalizatorilor chininici unde grupa ce corespunde lui R este o grupă aril substituită cu una sau mai multe grupe alcoxi. Astfel, s-a descoperit că catalizatorii de transfer de fază cu formula (IIIa) sau (IIIb) unde R este o grupă fenil substituită prin grupe aralcoxi oferă selectivitate surprinzătoare în formarea compușilor izoxazolinici chirali cu formula (I) comparat cu catalizatorii de transfer de fază chininici cunoscuți. În unul din exemplele de realizare preferate, catalizatorii de transfer de fază chininici chirali sunt substituiți cu grupe benziloxi (-OCH₂Ph). Într-un exemplu de realizare preferat în special, invenția descrie catalizatorii de transfer de fază chininici chirali cu formula (IIIa) unde W este etil sau vinil, R' este metoxi sau hidrogen și R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil. Acești catalizatori s-au dovedit a oferi o selectivitate surprinzătoare de îmbunătățită în reacția de preparare a compușilor izoxazolinici cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S).

În consecință, într-un exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză enantioselectivă a unui compus izoxazolinic antiparazitic cu formula (I) îmbogățit într-un enantiomer:



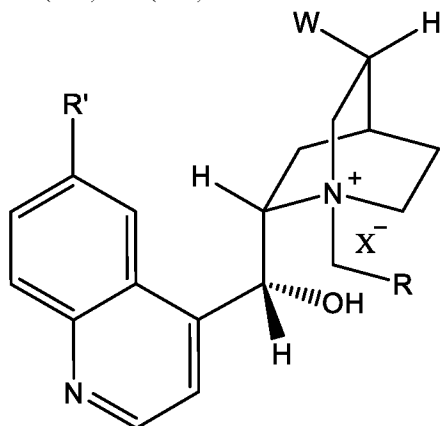
(I)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum este definit mai sus, incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):

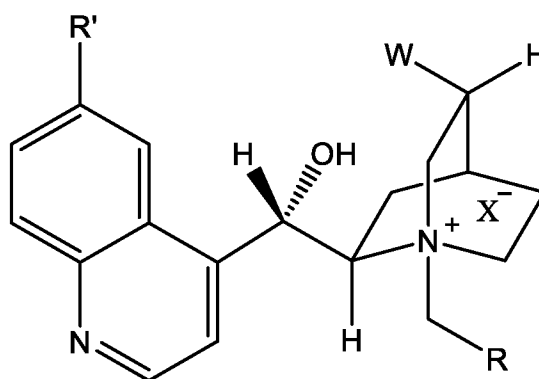


(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb):



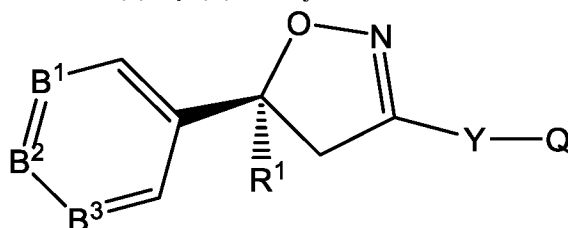
(IIIa)



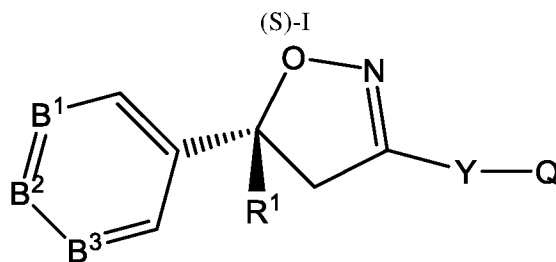
(IIIb)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea compusului. Într-un exemplu de realizare, X⁻ este un anion de halogen. Într-un alt exemplu de realizare, X⁻ este clorură sau bromură. Într-un alt exemplu de realizare, X⁻ este un contraion tozilat, mezilat, triflat, brozilat, nozilat sau trezilat, sau alții asemenea. Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu formula (I) este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, compusul cu formula (I) este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu formula (I) este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui amestec al compușilor izoxazolinici cu formula (S)-I și (R)-I mai jos:



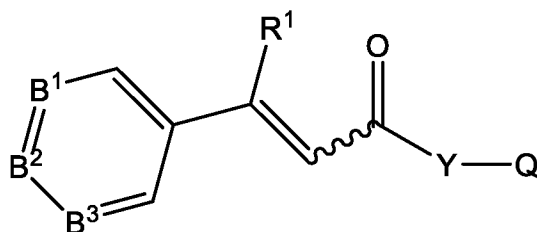
(S)-I



(R)-I

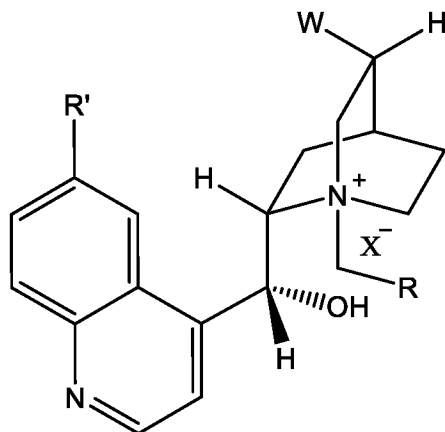
unde amestecul este îmbogățit în (S)-I; și

B1, B2, B3, R1, Y și Q au aceleași semnificații ca și pentru Formula (I) mai sus; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



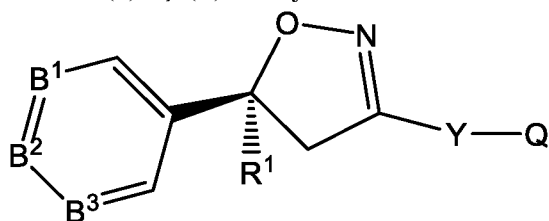
(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

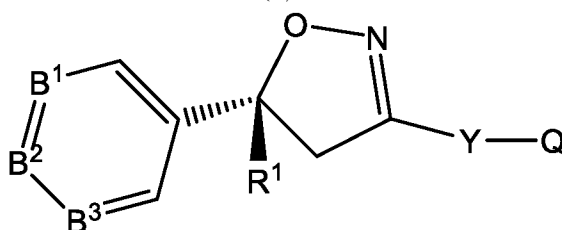


(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea compusului. Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, compusul cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen. Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui amestec al compuşilor izoxazolinici cu formula (S)-I și (R)-I mai jos:

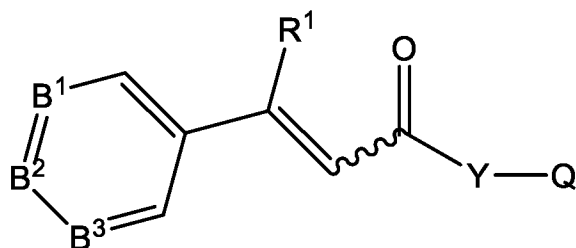


(S)-I



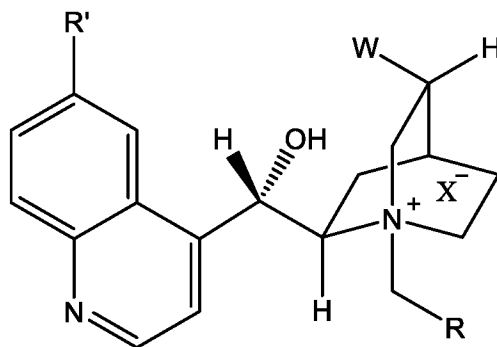
(R)-I

unde amestecul este îmbogățit în (R)-I; și B1, B2, B3, R1, Y și Q au aceleași semnificații ca și pentru Formula (I) mai sus; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

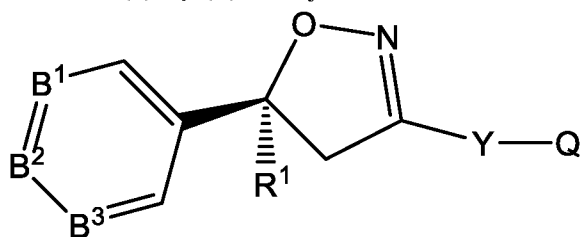
unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIb):



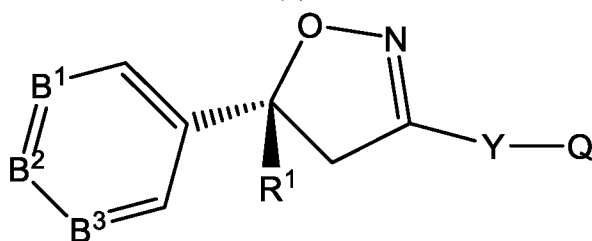
(IIIb)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui amestec compușilor izoxazolinici cu formula (S)-I și (R)-I mai jos:

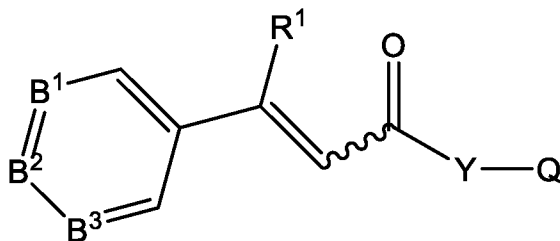


(S)-I



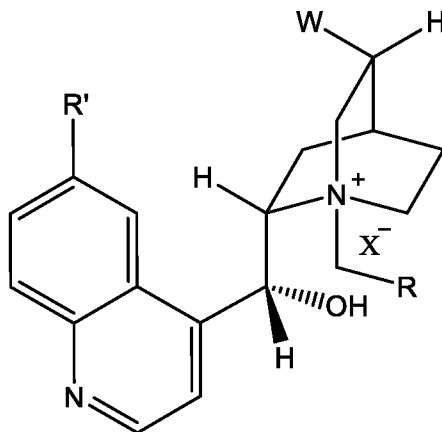
(R)-I

unde amestecul este îmbogățit în (S)-I; și B1, B2, B3, R1, Y și Q au aceleași semnificații ca și pentru Formula (I) mai sus; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

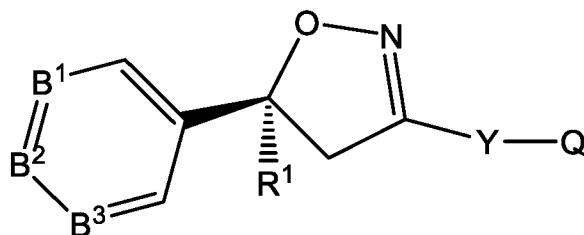
unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea compusului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri cu formula (S)-I și (R)-I, unde amestecul este îmbogățit într-un enantiomer într-un raport masă:masă de la aproximativ 55:45 la aproximativ 99.9:0.1, (S)-I la (R)-I. Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri (S)-I și (R)-I care este îmbogățit în (S)-I într-un raport masă:masă de la aproximativ 65:35 la aproximativ 99:1, (S)-I la (R)-I. Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri (S)-I și (R)-I, unde amestecul este îmbogățit în (S)-I într-un raport masă:masă de la aproximativ 70:30 la aproximativ 99:1, aproximativ 80:20 la aproximativ 99:1 sau de la 90:10 la aproximativ 99:1, (S)-I la (R)-I.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri (S)-I și (R)-I, unde amestecul este îmbogățit în (S)-I într-un raport masă:masă de la aproximativ 85:15 la aproximativ 95:5, (S)-I la (R)-I. În încă un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri (S)-I și (R)-I, unde amestecul este îmbogățit în (S)-I într-un raport masă:masă de la aproximativ 87:13 la aproximativ 93:7, (S)-I la (R)-I. Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu de sinteză a unui amestec de enantiomeri (S)-I și (R)-I, unde amestecul este îmbogățit în (S)-I într-un raport masă:masă de la 95:5 la 99:1, (S)-I la (R)-I.

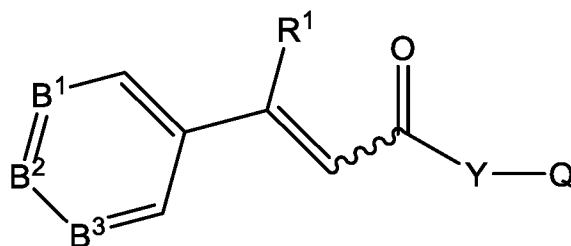
Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula (S)-I în într-o formă enantiomeric pură ($\geq 99:1$, (S)-I la (R)-I):

17



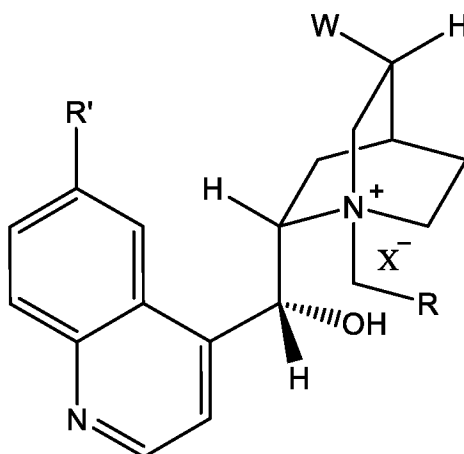
(S)-I

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q au aceleași semnificații ca și pentru Formula (I) mai sus; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, compusul cu formula (S)-I este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu formula (S)-I este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

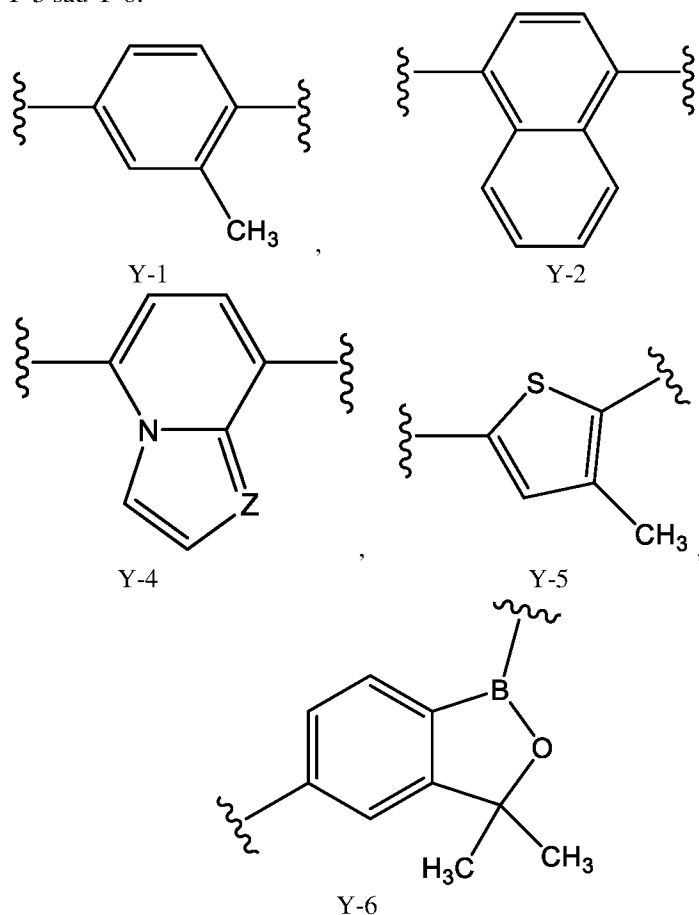
Într-un exemplu de realizare, izolarea produsului prin cristalizare dintr-un solvent aromatic are ca rezultat izolarea unei forme solide solvat cristaline a enantiomerului dorit cu solventul aromatic care rezultă într-o purificare surprinzătoare a enantiomerului dorit din amestecul de reacție deoarece compusul racemic nu formează forma solvat.

Într-un exemplu de realizare al invenției, B1, B2, B3 în compușii cu formula (I) sau Formula (II) sunt C-R și fiecare R este independent H, halogen, C1-C6alchil sau C1-C6haloalchil. Într-un alt exemplu de realizare, B1, B2, B3 în Formula (I) sau Formula (II) sunt C-R și fiecare R este independent H, halogen, C1-C3alchil sau C1-C3haloalchil. Într-un exemplu de realizare, B1, B2, B3 în Formula (I) sau Formula (II) sunt C-R și fiecare R este independent H, Cl, F, C1-C3alchil sau C1-C3fluoroalchil. Într-un alt exemplu de realizare, B1, B2, B3 în Formula (I) sau Formula (II) sunt C-R și fiecare R este independent H, Cl, F sau CF₃.

Într-un exemplu de realizare al invenției, Y în formula (I) și formula (II) este fenilen substituit opțional. Într-un alt exemplu de realizare, Y este naftilen substituit opțional. Într-un alt exemplu de realizare, Y este un heteroarilen cu 5- sau 6-membri, conținând 1, 2 sau 3 atomi selectați dintre S, N și O,

substituit opțional. Într-un alt exemplu de realizare, Y este un heteroarilen biciclic conținând 1, 2 sau 3 atomi selectați dintre S, N și O, substituit opțional.

Într-un alt exemplu de realizare a procedurii al invenției, Y este selectat din Y-1, Y-2, Y-4 unde Z este azot sau CH, Y-5 sau Y-6:



Într-un exemplu de realizare al invenției, grupul Q în Formula (I) sau Formula (II) este T-NR₂R₃. Într-un alt exemplu de realizare, Q este T-NR₂R₃ unde R₂ este H sau C₁-C₃alchil și R₃ este C₁-C₃alchil substituit opțional cu R₄. Într-un alt exemplu de realizare, Q este T-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C₁-C₃alchil substituit opțional cu alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilcarbonil, alcoxycarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilcarbonil, haloalcoxycarbonil, haloalchilaminocarbonil sau dihaloalchilaminocarbonil. Într-un alt exemplu de realizare, Q este T-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C₁-C₃alchil substituit opțional cu alchiltio, haloalchiltio, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilaminocarbonil sau dihaloalchilaminocarbonil. În încă un alt exemplu de realizare, Q este -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃. Într-un alt exemplu de realizare, Q este -C(O)CH₂S(O)CH₂CH₃. Într-un alt exemplu de realizare, Q este -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃. Într-un alt exemplu de realizare, Q este grupul (-CH₂-)(-CH₂-)N(CO)CH₂S(O)CH₂CH₃.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

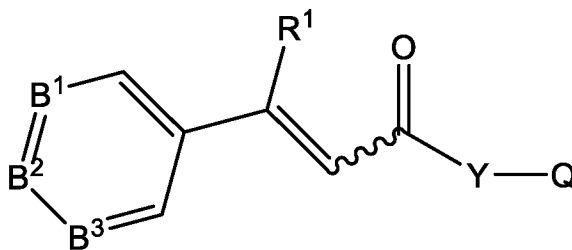
B₁ și B₃ sunt independent C-Cl sau C-CF₃;

B₂ este C-H, C-Cl sau C-F;

R₁ este CF₃;

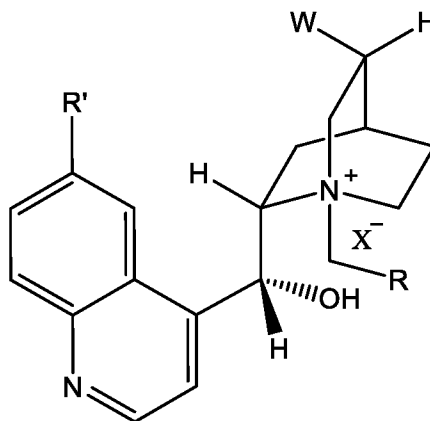
Y este Y-1, Y-2, Y-4 sau Y-5; și

Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C₁-C₃alchil substituit opțional cu alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilaminocarbonil sau dihaloalchilaminocarbonil; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃;

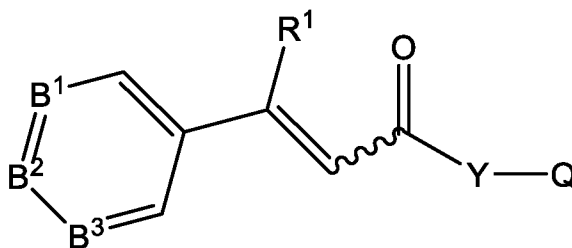
B2 este C-H, C-Cl sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-1, Y-2, Y-4 sau Y-5; și

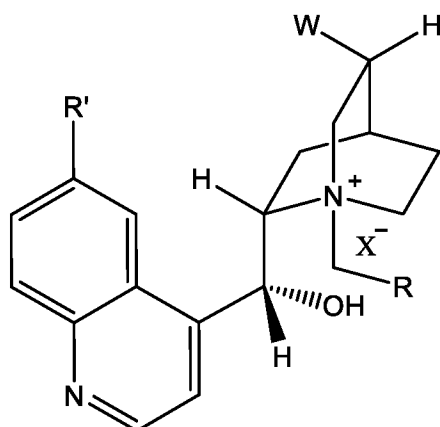
Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C1-C3alchil substituit opțional cu C1-C3alchiltio, C1-C3haloalchiltio, C1-C3alchilsulfinil, C1-C3haloalchilsulfinil, C1-C3alchilsulfonyl, C1-C3haloalchilsulfonyl, C1-C3alchilaminocarbonil, C1-C3dialchilaminocarbonil, C1-C3haloalchilaminocarbonil sau C1-C3dihaloalchilaminocarbonil;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil;

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃;

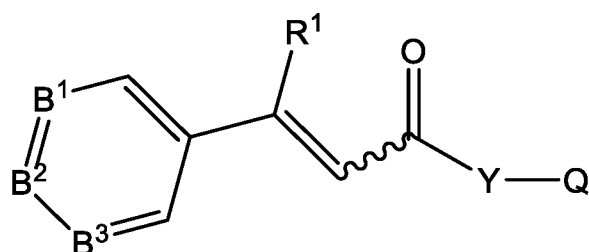
B2 este C-H, C-Cl sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-1, Y-2, Y-4 sau Y-5; și

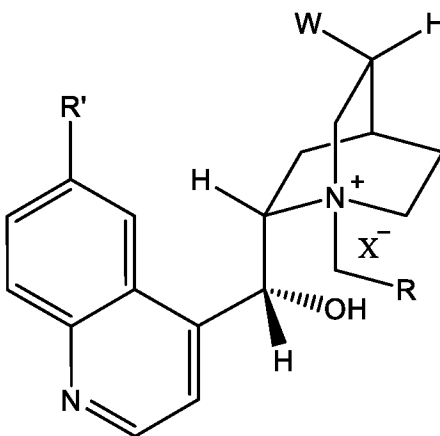
Q este -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃ sau -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil,

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

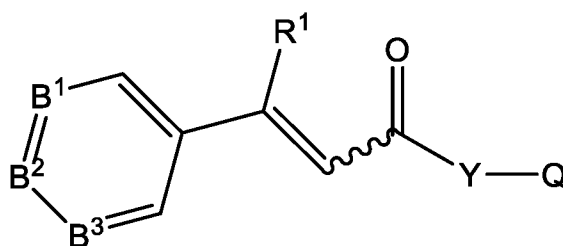
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃;

B2 este C-H, C-Cl sau C-F;

R1 este CF₃;

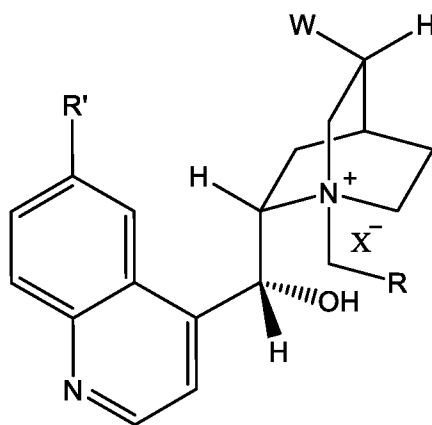
Y este Y-1, Y-2, Y-4 sau Y-5; și

Q este -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃ sau -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil;

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

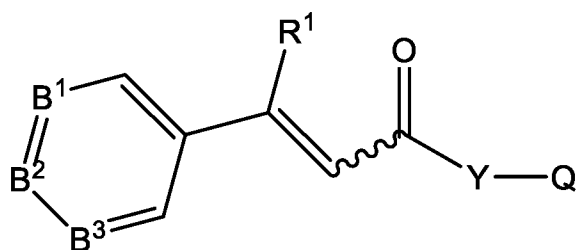
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

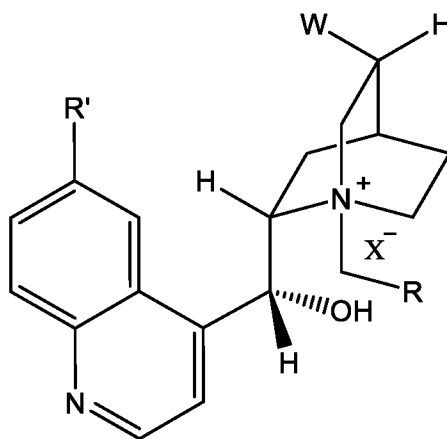
Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C1-C3alchil substituit opțional cu alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilaminocarbonil sau dihaloalchilaminocarbonil;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

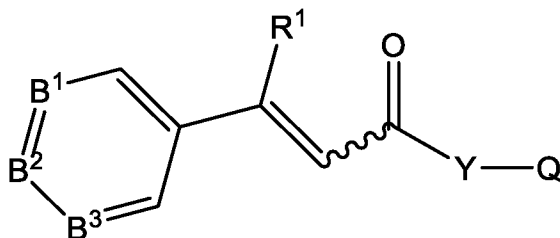
Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

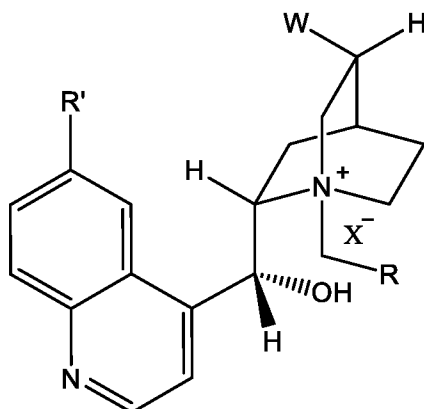
Y este Y-2; și

Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C1-C3alchil substituit opțional cu alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilaminocarbonil sau dihaloalchilaminocarbonil; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

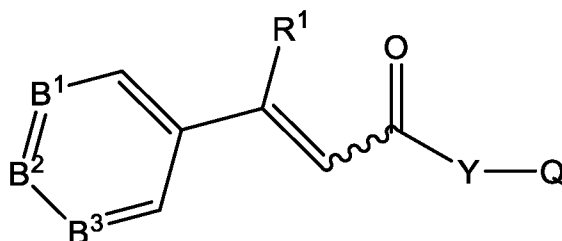
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

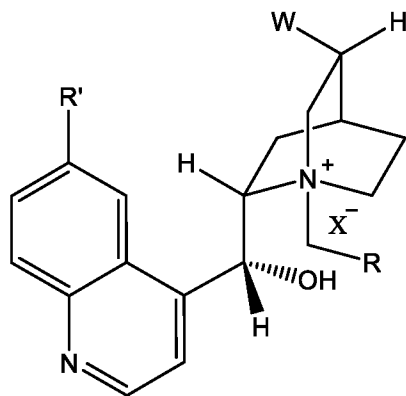
Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C1-C3alchil substituit opțional cu C1-C3alchiltio, C1-C3haloalchiltio, C1-C3alchilsulfinil, C1-C3haloalchilsulfinil, C1-C3alchilsulfonyl, C1-C3haloalchilsulfonyl, C1-C3alchilaminocarbonil, C1-C3dialchilaminocarbonil, C1-C3haloalchilaminocarbonil sau C1-C3dihaloalchilaminocarbonil;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil;

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

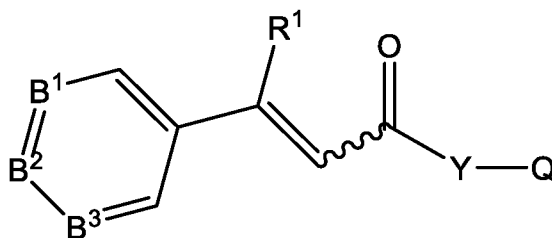
Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

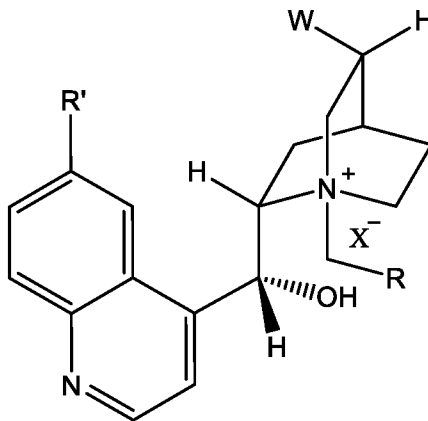
Y este Y-2; și

Q este -C(O)-NR₂R₃ unde R₂ este H și R₃ este C1-C3alchil substituit opțional cu C1-C3alchiltio, C1-C3haloalchiltio, C1-C3alchilsulfinil, C1-C3haloalchilsulfinil, C1-C3alchilsulfonyl, C1-C3haloalchilsulfonyl, C1-C3alchilaminocarbonil, C1-C3haloalchilaminocarbonil, C1-C3dialchilaminocarbonil, C1-C3haloalchilaminocarbonil sau C1-C3dihaloalchilaminocarbonil; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

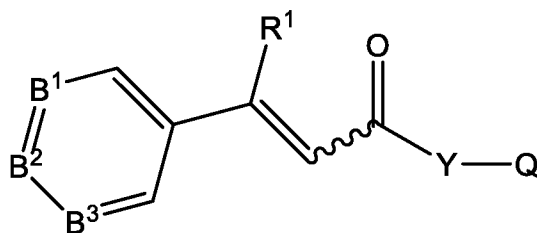
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

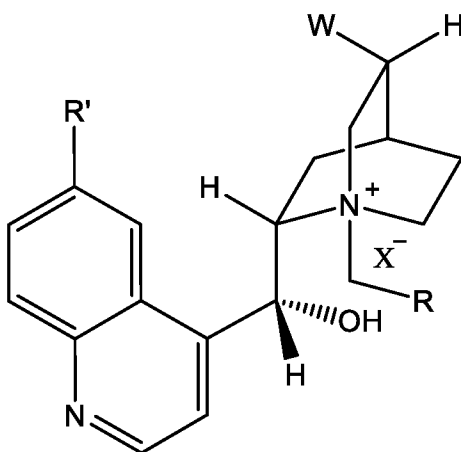
Q este -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ sau -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

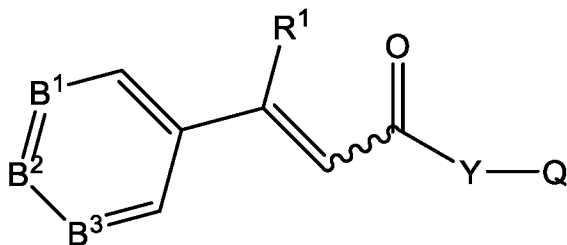
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

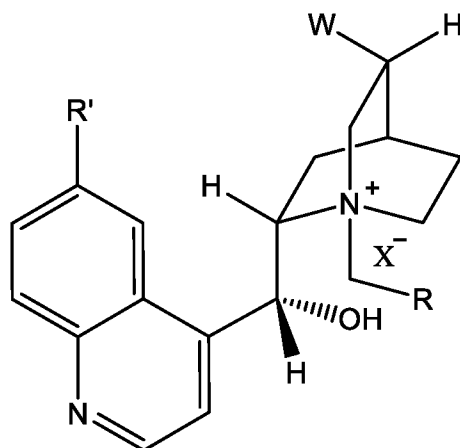
Q este -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ sau -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil,

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

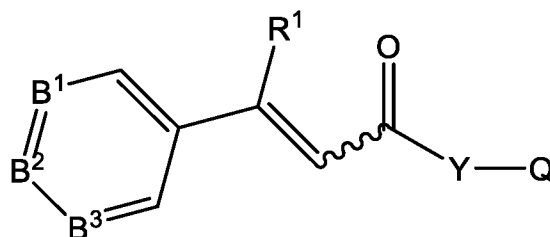
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

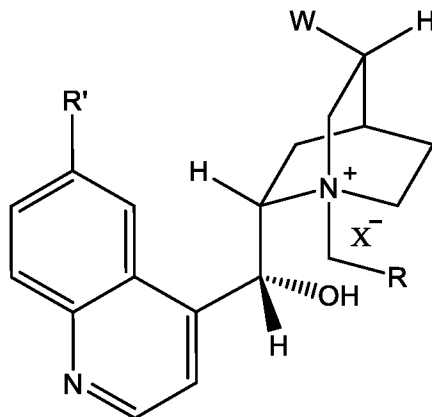
Q este -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ sau -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin

cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți.

Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare al invenției, este reprezentat un procedeu pentru sinteza unui compus cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S) unde:

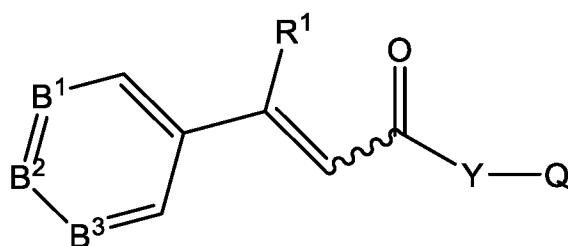
B1 și B3 sunt independent C-Cl sau C-CF₃; B2 este C-H sau C-F;

R1 este CF₃;

Y este Y-2; și

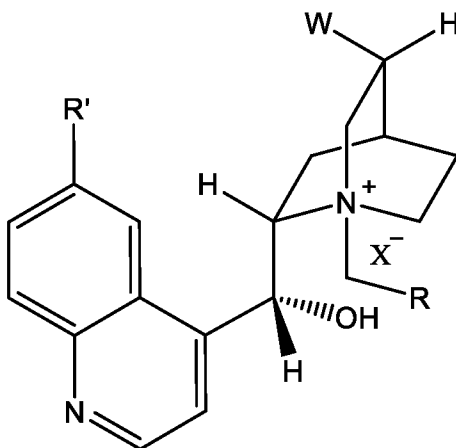
Q este -C(O)NHCH₂C(O)NHCH₂CF₃ sau -C(O)NHCH₂CH₂SCH₃;

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (II):



(II)

unde B1, B2, B3, R1, Y și Q sunt precum sunt definiți în formula (I), cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



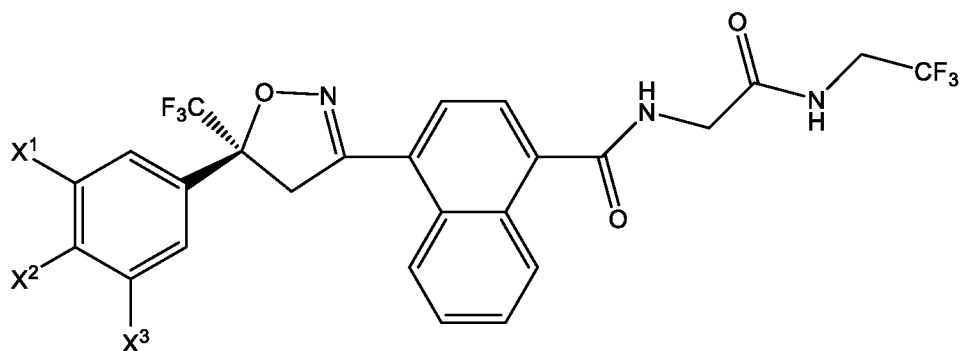
(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil;

W este etil sau vinil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

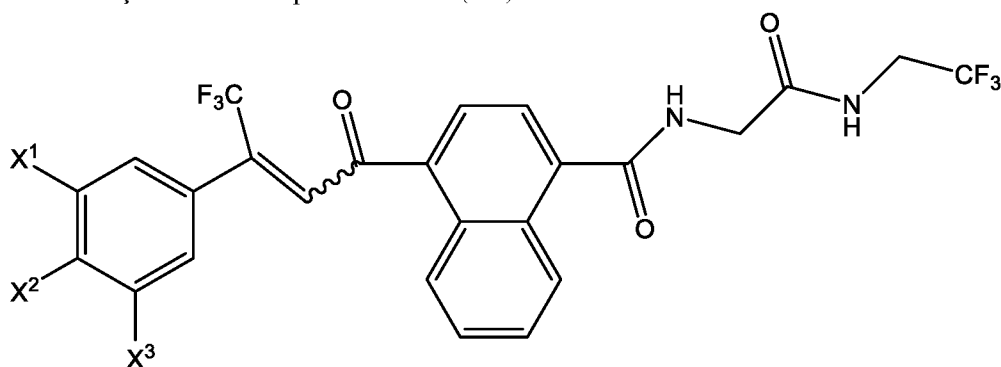
Așa cum este descris mai sus, compușii antiparazitici afoxolaner, fluralaner, sarolaner și lotilaner toți au un atom de carbon cuaternar asimetric în inelul izoxazolinic. Unul din enantiomerii fiecărui din acești compuși este substanțial mai activ împotriva ectoparaziților precum puricii și căpușele decât alți enantiomeri. Cu referire la afoxolaner, enantiomerul (S) este enantiomerul mai activ. Saronalerul este enantiomerul (S) pur, lotilanerul este enantiomerul (S) pur, și se crede că enantiomerul (S) al fluralanerului este de asemenea enantiomerul mai activ.

Astfel, într-un al doilea aspect, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IA, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, halogen, C1-C3alchil sau C1-C3haloalchil, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



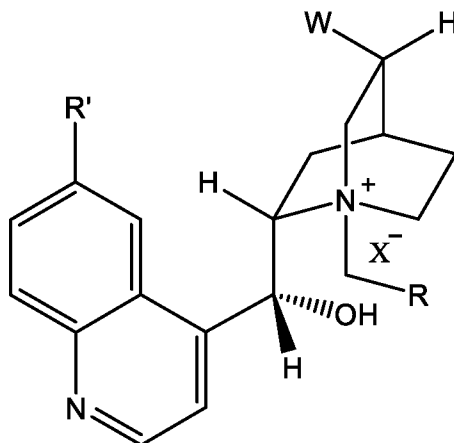
(S)-IA

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIA):



(IIA)

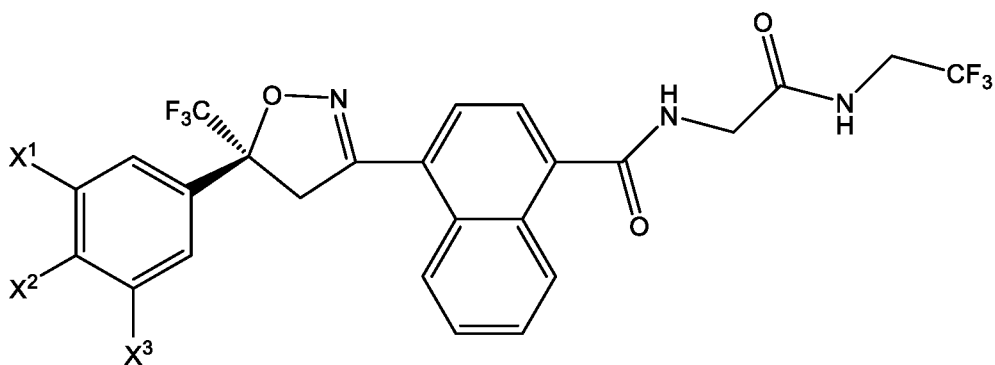
unde X1, X2 și X3 au semnificațiile descrise mai sus pentru Formula IA, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

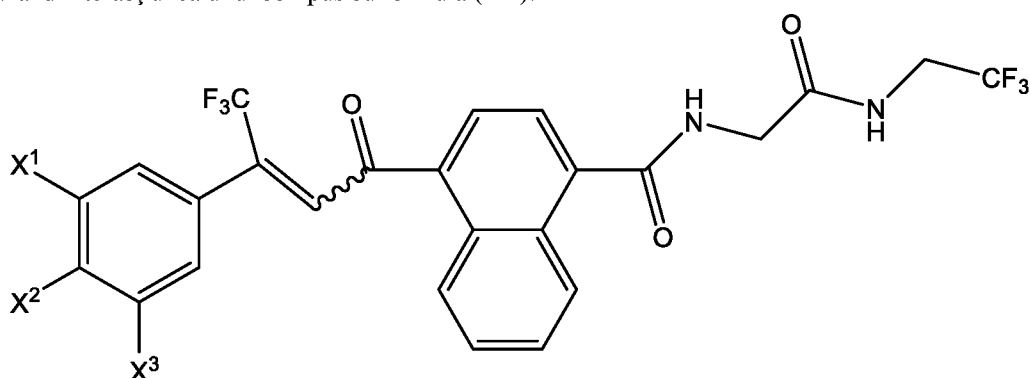
unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IA, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF3, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



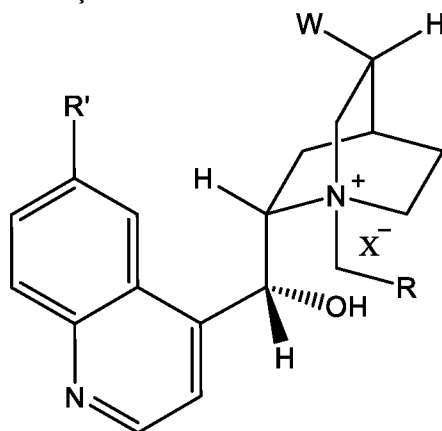
(S)-IA

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIA):



(IIA)

unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF₃, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

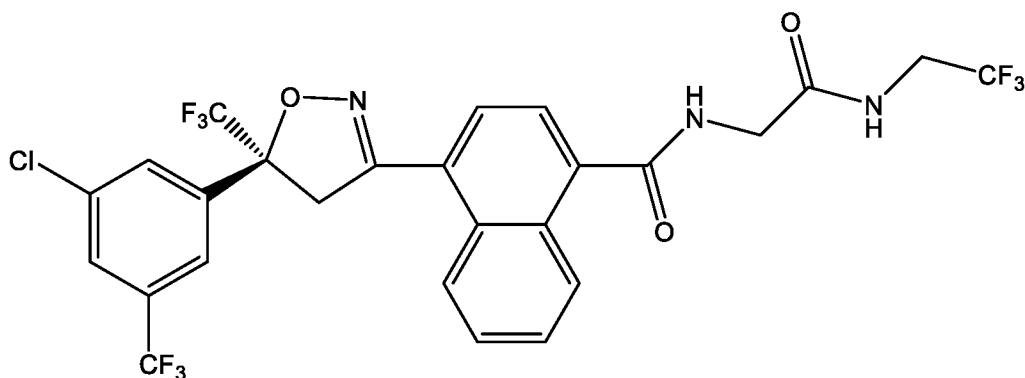


(IIIa)

- unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

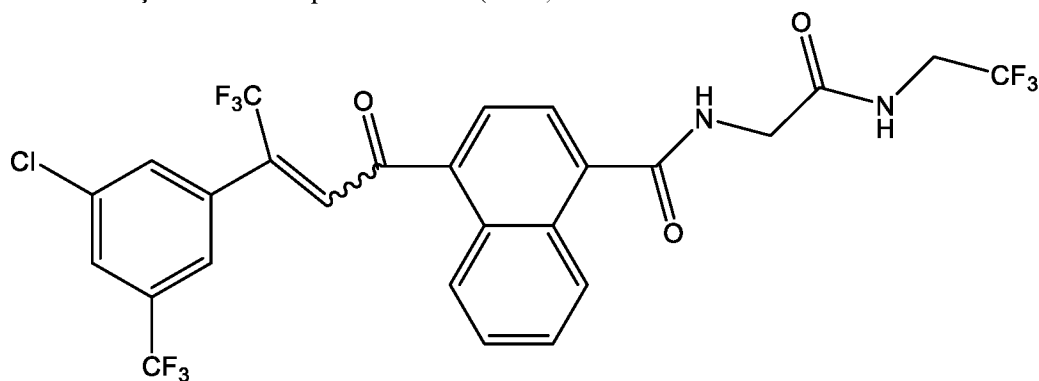
- Într-un alt exemplu de realizare a procedurii pentru prepararea formulei IA îmbogățite în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare, R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare, R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este etil. În încă un alt exemplu de realizare, R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen și W este etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru obținerea afoxolanerului îmbogățit în enantiomerul (S):



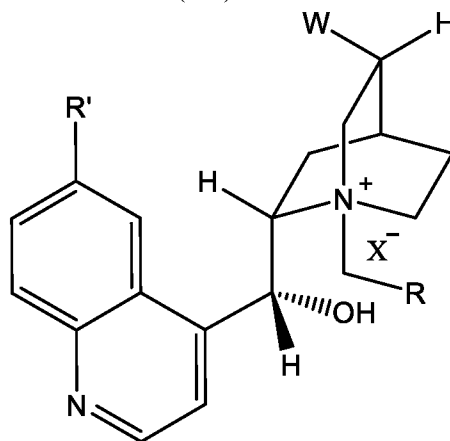
(S)-afoxolaner

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIA-1):



(IIA-1)

cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



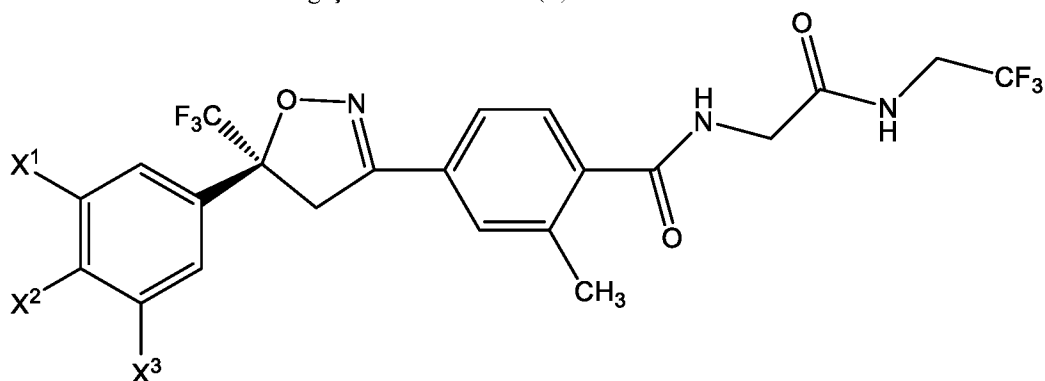
(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare a sintezei afoxolanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei afoxolanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei afoxolanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este etil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei afoxolanerului

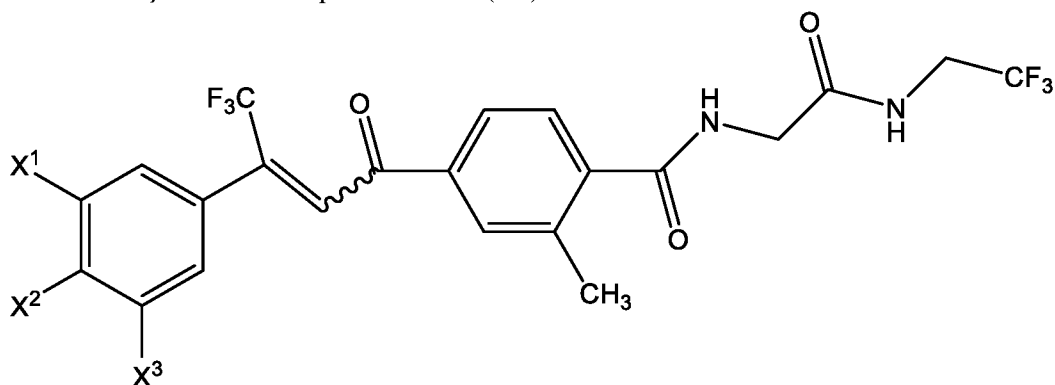
îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen și W este etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IB îmbogățit în enantiomerul (S):



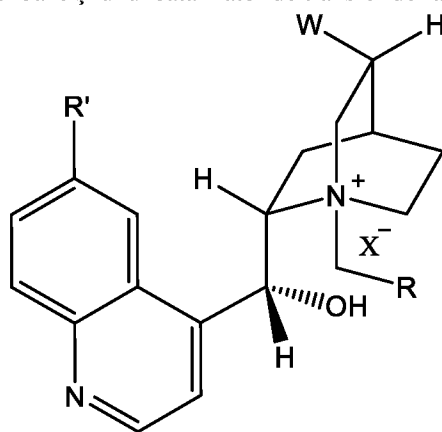
(S)-IB

unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF3; incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIB):



(IIB)

unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

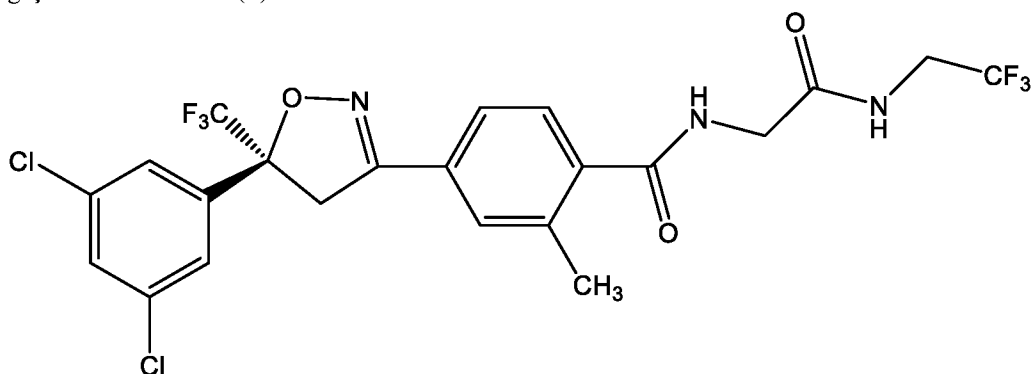


(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, C1-C3 dialchilamino sau aralcoxi, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

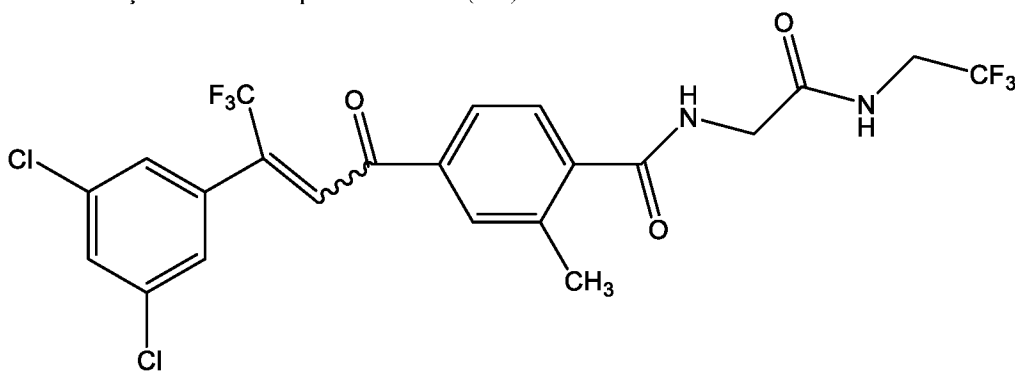
Într-un alt exemplu de realizare pentru prepararea (S)-IB-ului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi sau hidrogen; și W este vinil sau etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea fluralanerului îmbogățit în enantiomerul (S):



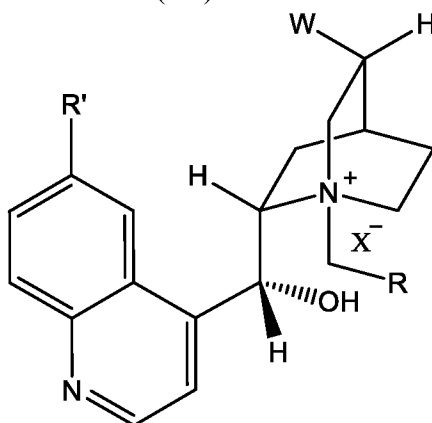
(S)-fluralaner

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIB):



(IIB-1)

- 10 cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



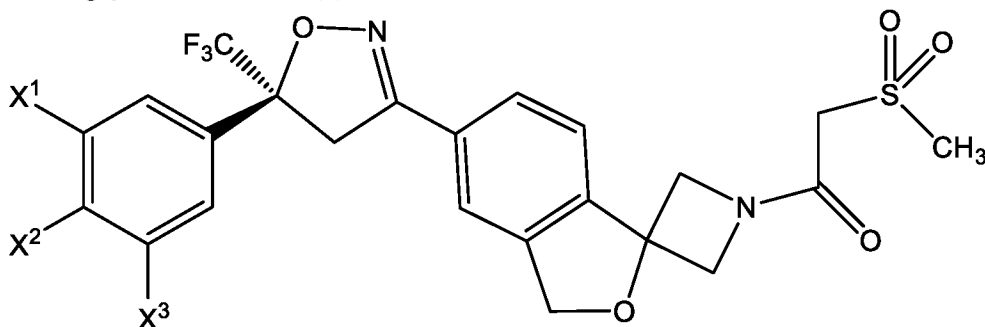
(IIIa)

- 15 unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți.
- 20 Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare a sintezei fluralanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei fluralanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula

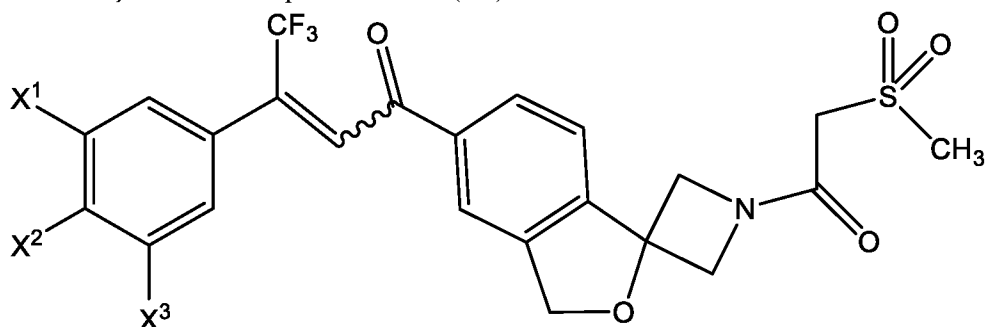
(IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei fluralanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este etil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei fluralanerului îmbogățit în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen și W este etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IC, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF3, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



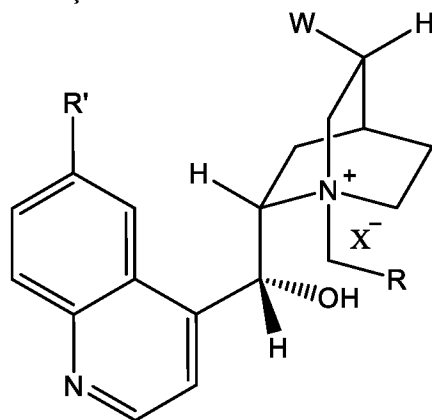
(S)-IC

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIC):



(IIC)

unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

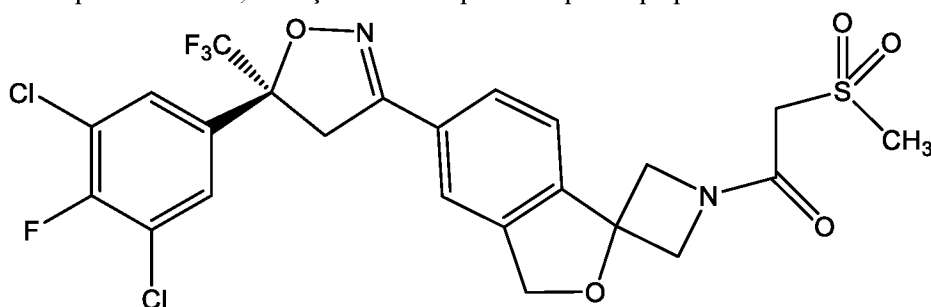


(IIIa)

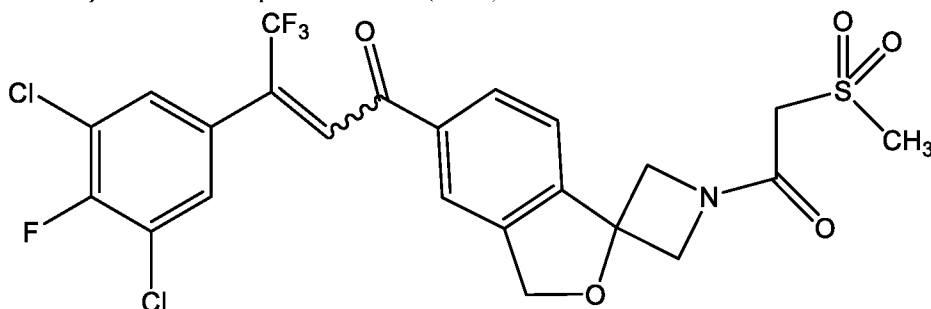
unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare pentru prepararea (S)-IC-ului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi sau hidrogen; și W este vinil sau etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea sarolanerului:

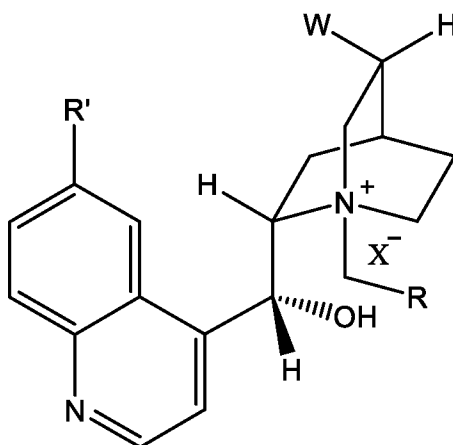


incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIC-1):



(IIC-1)

cu hidroxilamina în prezența apei, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

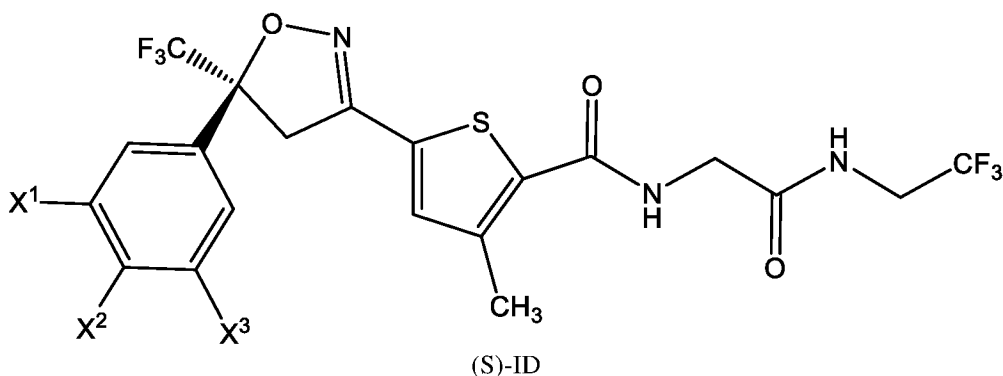


(IIIa)

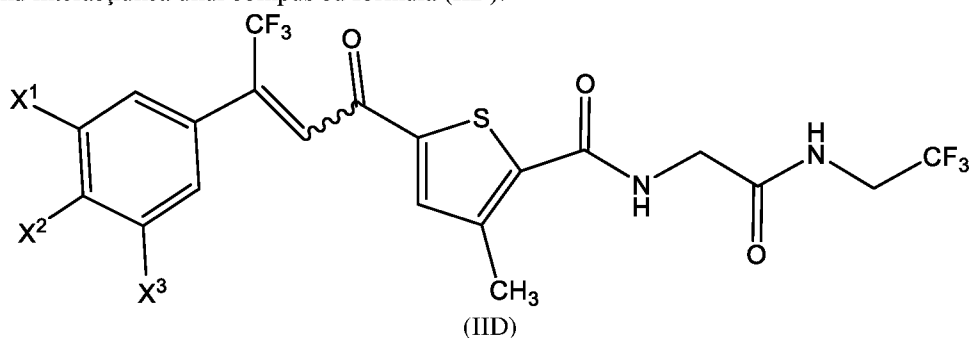
unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

Într-un alt exemplu de realizare a sintezei sarolanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei sarolanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei sarolanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este etil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei sarolanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen și W este etil.

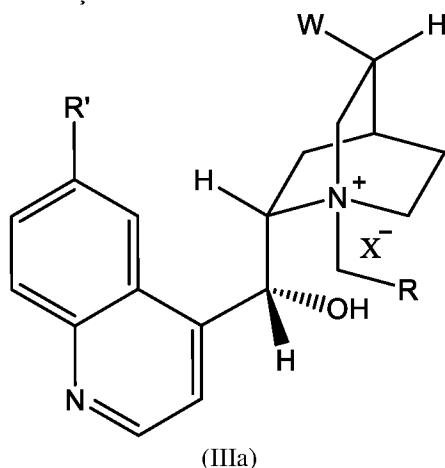
Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula ID, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF₃, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IID):



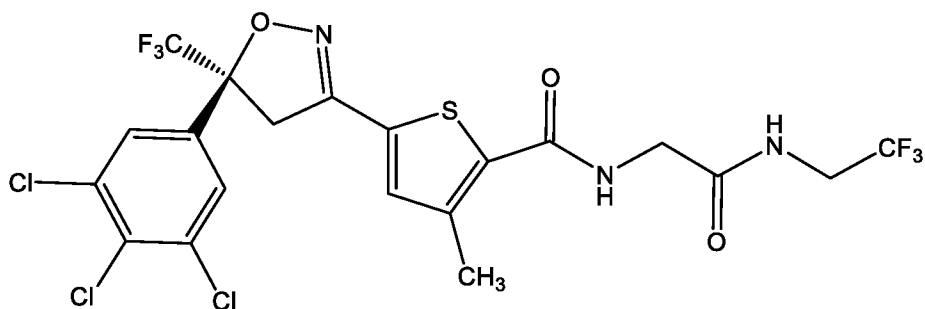
unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF₃, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau meztilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

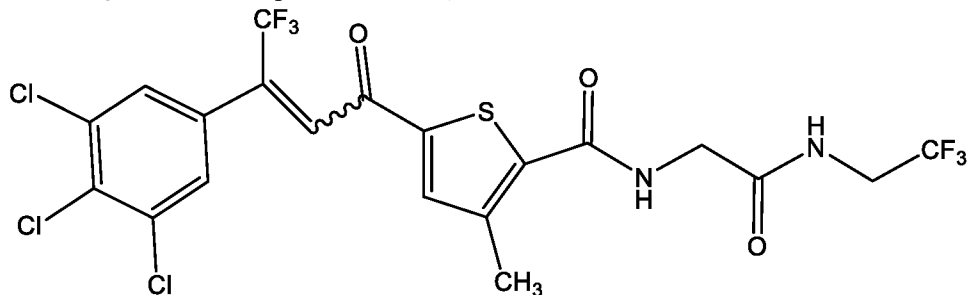
Într-un alt exemplu de realizare pentru prepararea (S)-ID-ului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi sau hidrogen; și W este vinil sau etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea lotilanerului:



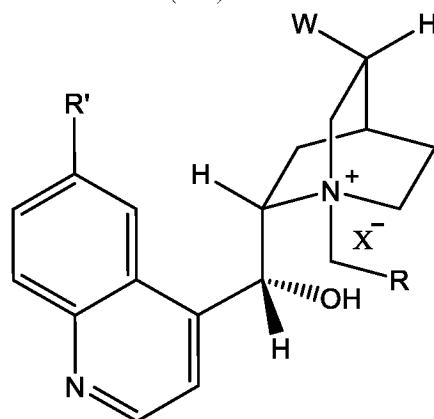
Lotilaner

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IID-1):



(IID-1)

cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

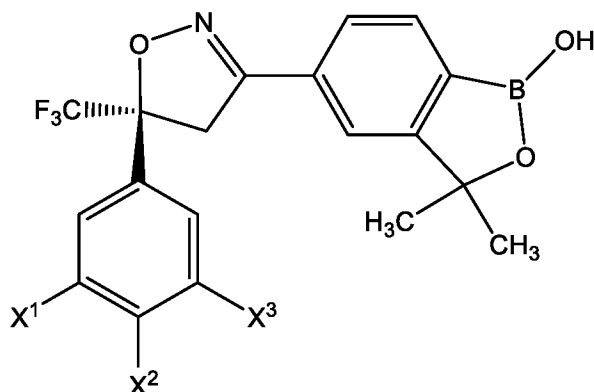


(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

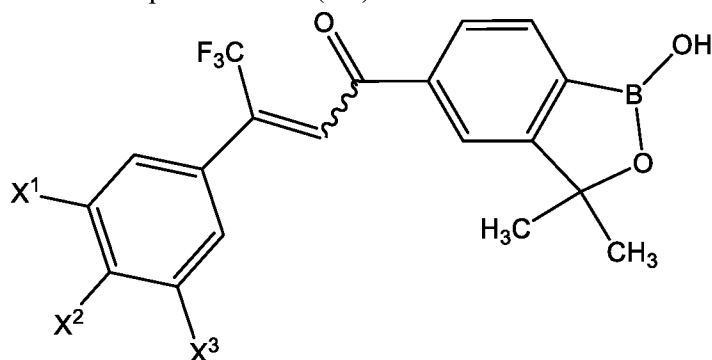
Într-un alt exemplu de realizare a sintezei lotilanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei lotilanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei lotilanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este etil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei lotilanerului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este hidrogen și W este etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IE, unde X1, X2 și X3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF₃, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



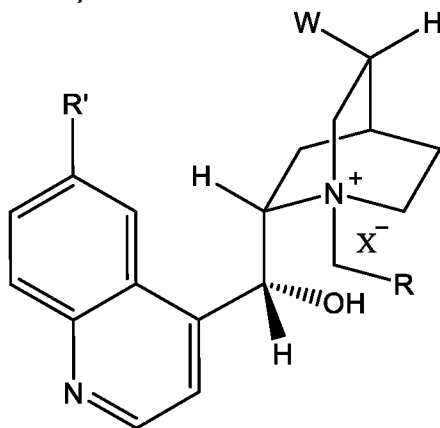
(S)-IE

incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIA):



(S)-IE

unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):

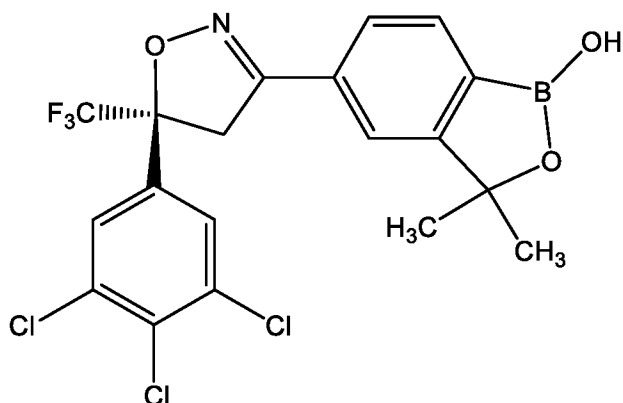


(IIIa)

unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C1-C3 alcoxi, W este etil sau vinil și X⁻ este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

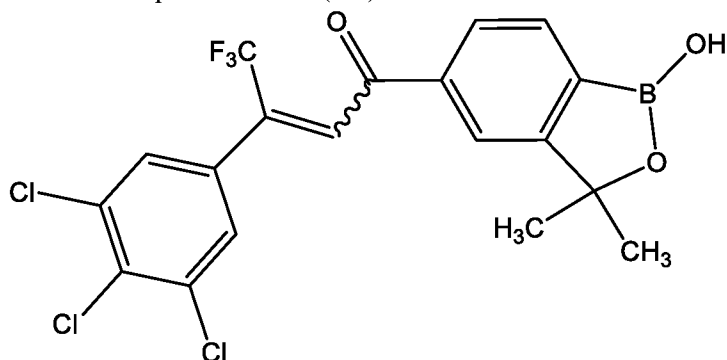
Într-un alt exemplu de realizare pentru prepararea (S)-IE-ului, R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi sau hidrogen; și W este vinil sau etil.

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un procedeu pentru prepararea unui compus izoxazolinic cu formula IE-1, care este îmbogățit în enantiomerul (S):



(S)-IE-1

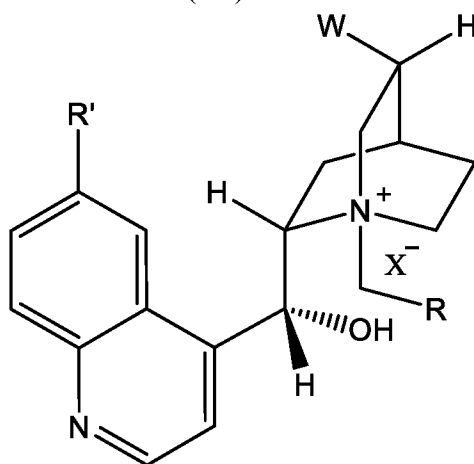
incluzând interacțiunea unui compus cu formula (IIA):



(IIA)

5

cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic care nu este miscibil cu apa, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



(IIIa)

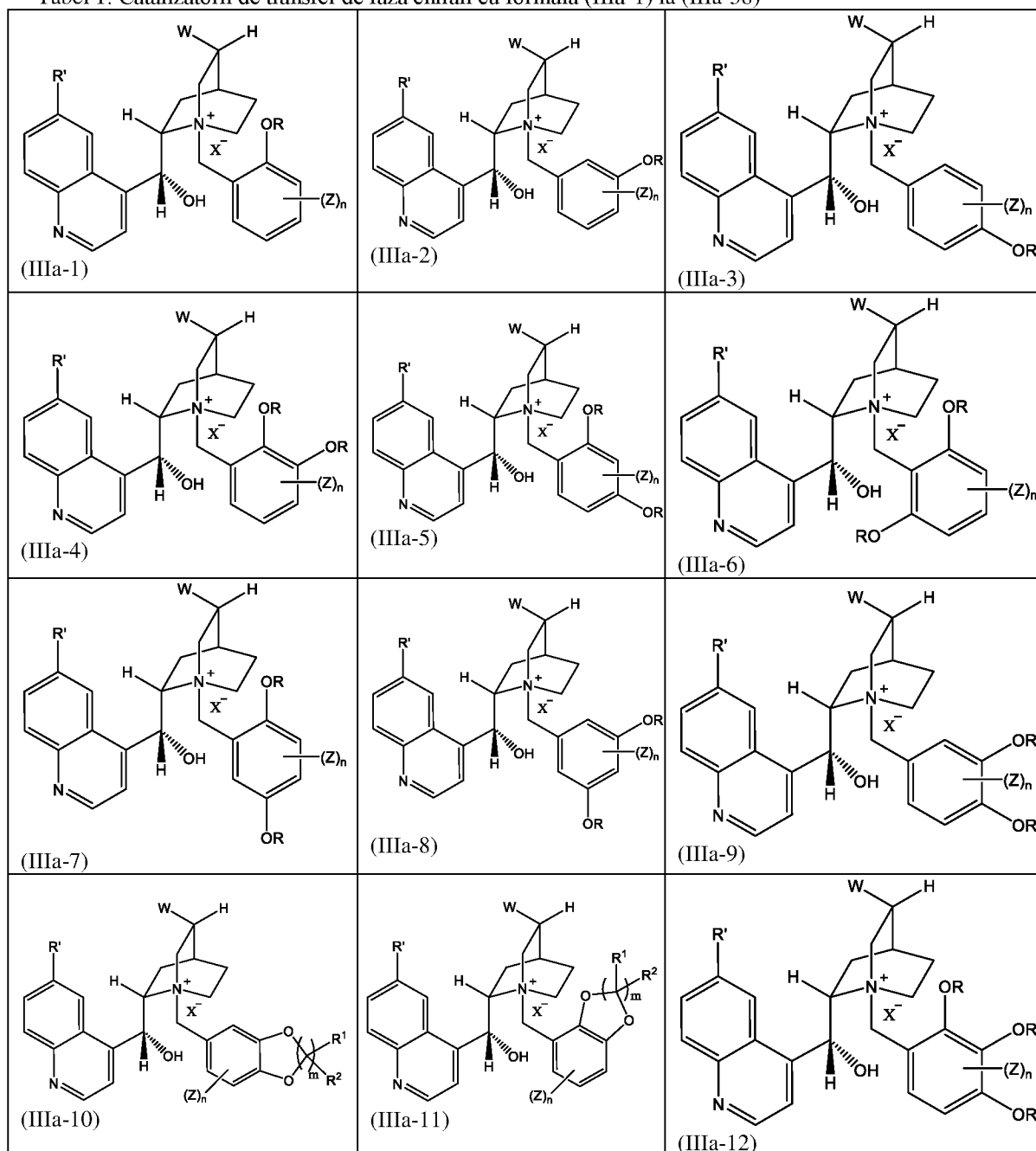
10 unde R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, W este etil sau vinil și X^- este un anion; și izolarea produsului. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare. Într-un alt exemplu de realizare preferat, produsul este izolat prin cristalizare dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic. Într-un exemplu de realizare, produsul este cristalizat din toluen, etilbenzen, xilen, clorobenzen, o-diclorobenzen, fluorobenzen, anizol sau mezitilen, sau un amestec al acestora, sau
15 un amestec de solvenți conținând unul din acești solvenți. Într-un exemplu de realizare preferat, produsul este cristalizat din toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen.

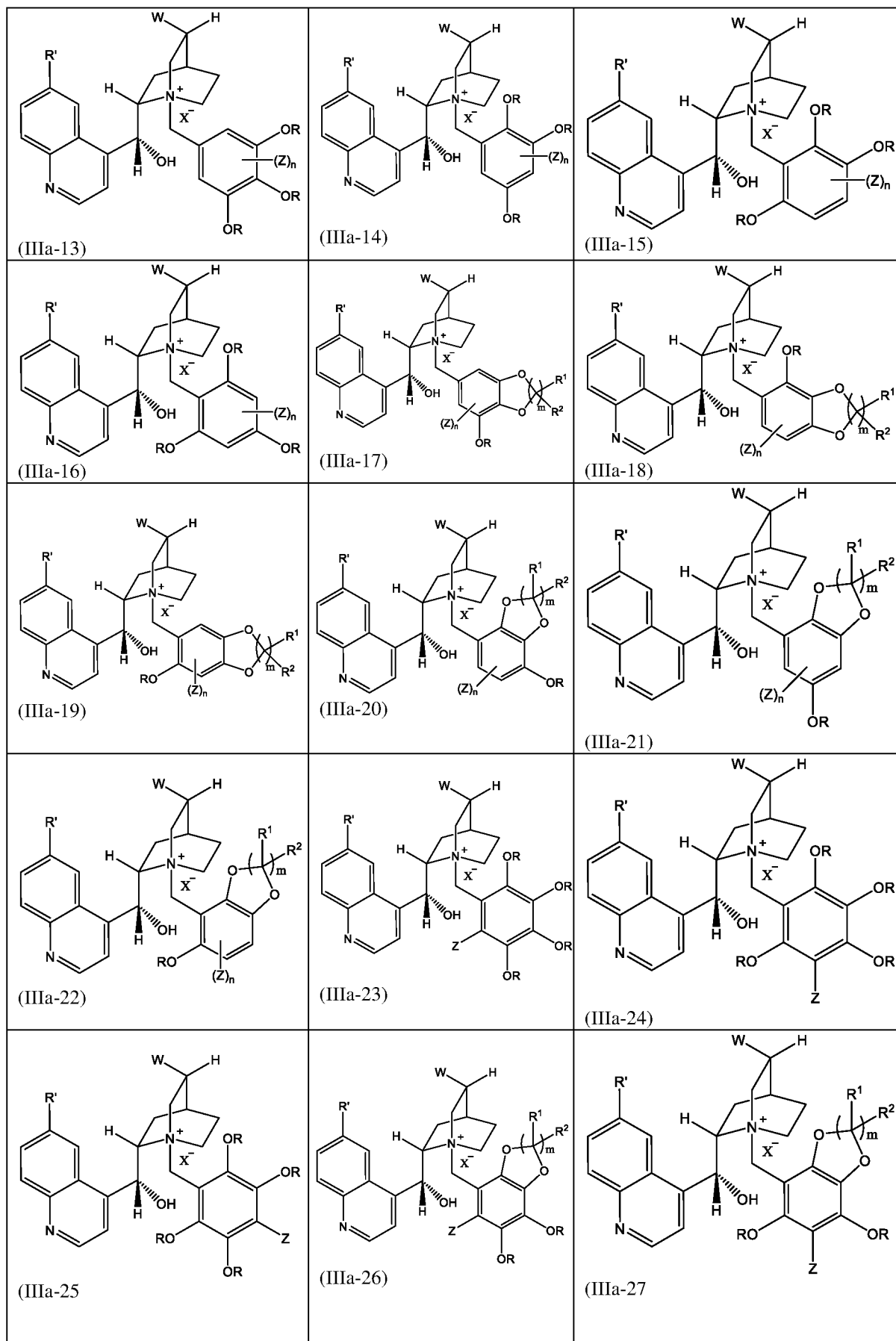
Într-un alt exemplu de realizare a sintezei formulei IE-1 îmbogățite în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este metoxi și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei formulei IE-1 îmbogățite în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil;
20

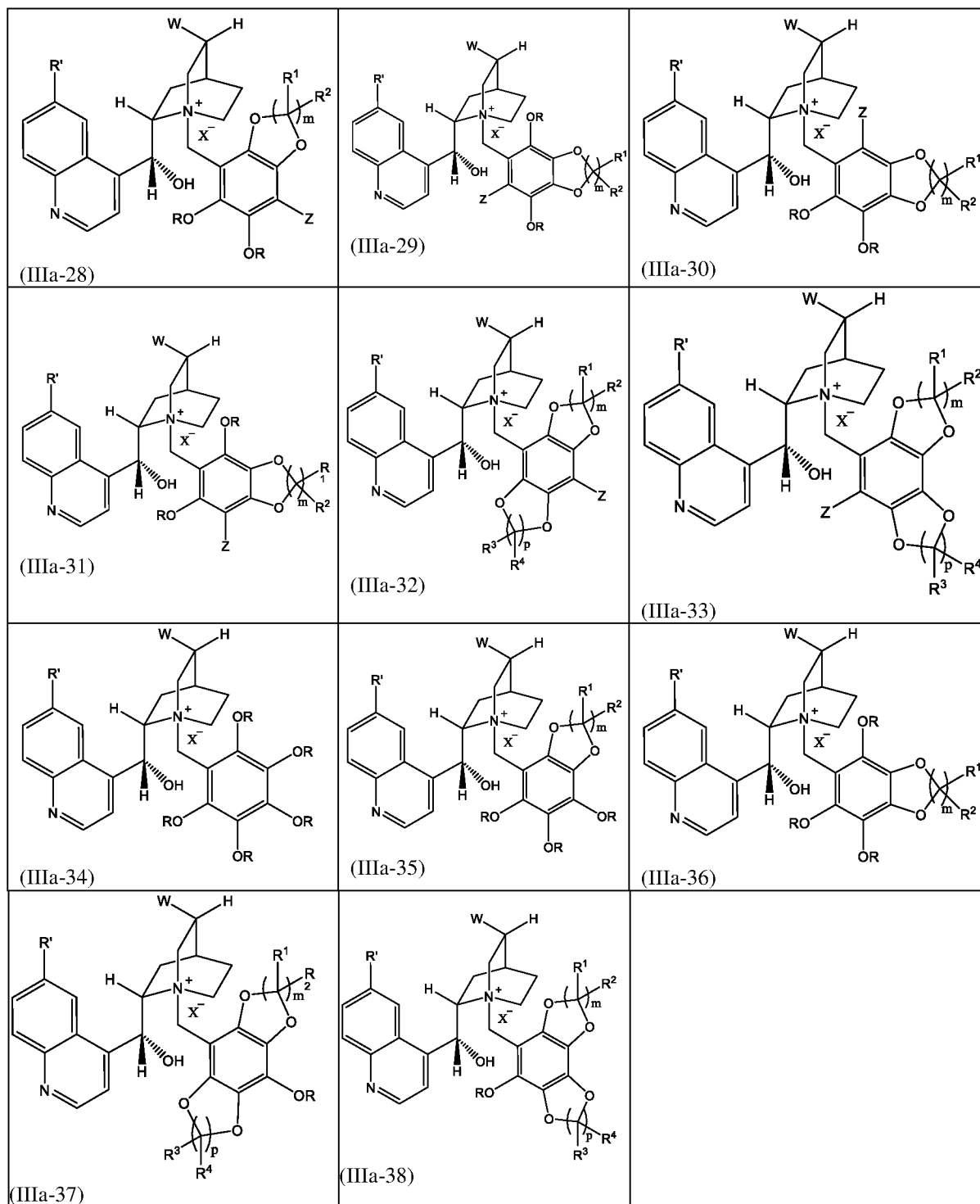
R' este hidrogen, și W este vinil. Într-un alt exemplu de realizare a sintezei formulei IE-1 îmbogățite în enantiomerul (S), R în catalizatorul cu formula (IIIa) este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil; R' este

De asemenea aici sunt descriși catalizatori de transfer de fază chirali având structurile cu formulele (IIIa-1) la (IIIa-38) Tabelul 1 mai jos, unde W este etil sau vinil, X^- este un contraion halogen, mezilat, tozilat, triflat, brozilat, nozilat sau trezilat; fiecare R este independent metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izo-butil, tert-butil sau CH₂Ph; R' este hidrogen sau C1-C3-alcoxi; Z este halogen, C1-C3alchil sau C1-C3haloalchil; n este 0, 1, 2, 3 sau 4; m este 1 sau 2; p este 1 sau 2; și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt independent H sau C1-C3alchil.

10 Tabel 1: Catalizatorii de transfer de fază chirali cu formula (IIIa-1) la (IIIa-38)







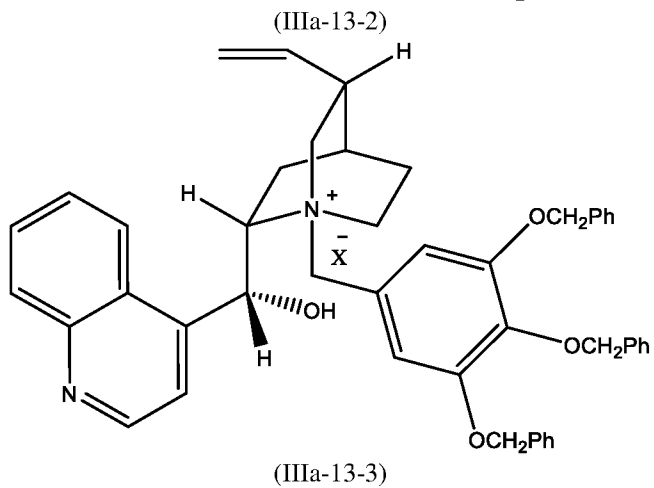
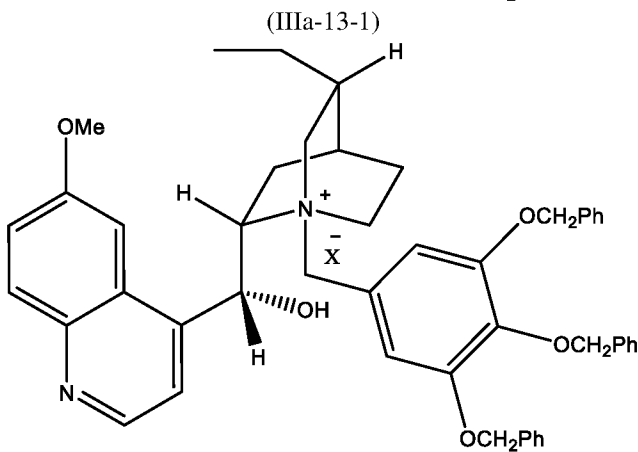
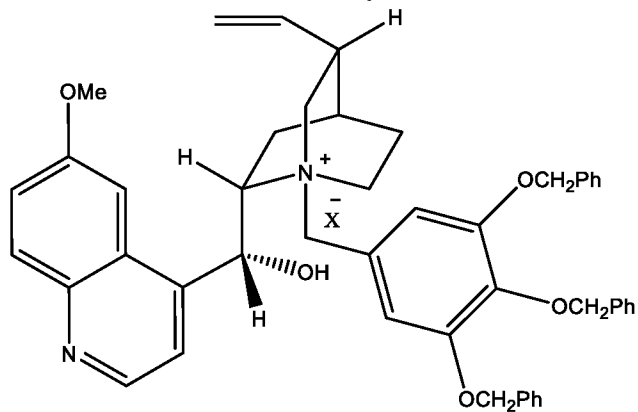
De asemenea aici sunt descriși catalizatori de transfer de fază chirali cu formula de la (IIIb-1) la (IIIb-38) unde compuși au structurile arătate în Tabelul 1 mai sus, cu excepția că compuși au stereochemia opusă prezentată la atomul de carbon conținând grupa hidroxi și atomul de carbon adiacent la atomul de azot al nucleului chinuclidinic.

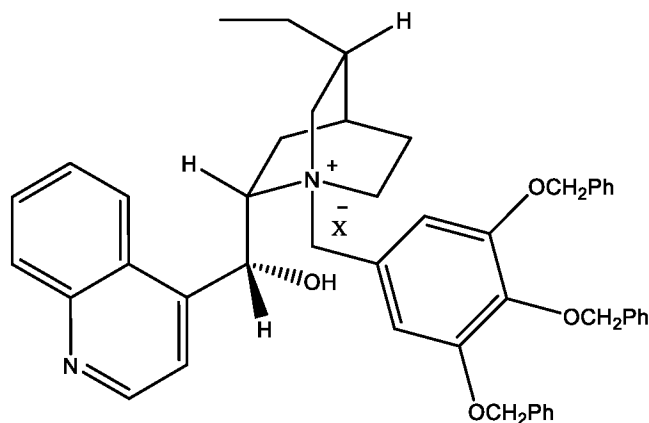
De asemenea aici sunt descriși catalizatori de transfer de fază chirali cu formula de la (IIIa-39) la (IIIa-76), unde catalizatorii de transfer de fază chirali au formulele compușilor cu formula de la (IIIa-1) la (IIIa-38), cu excepția faptului că grupe OR sunt înlocuite cu grupe –NHR unde R are același înțeles.

De asemenea aici sunt descriși catalizatori de transfer de fază chirali cu formulele de la (IIIa-77) la (IIIa-114), unde catalizatorii de transfer de fază chirali au formulele compușilor cu formula de la (IIIa-

1) la (IIIa-38), cu excepția faptului că grupe OR sunt înlocuite cu grupe -NRaRb unde Ra și Rb au același înțeles ca R în Tabelul 1.

Într-un exemplu de realizare, invenția descrie un catalizator de transfer de fază chiral cu formula de la (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) sau (IIIa-13-4), sau un amestec al acestora, unde X^- este un contraion, sau un amestec de amestec de doi sau mai mulți catalizatori:





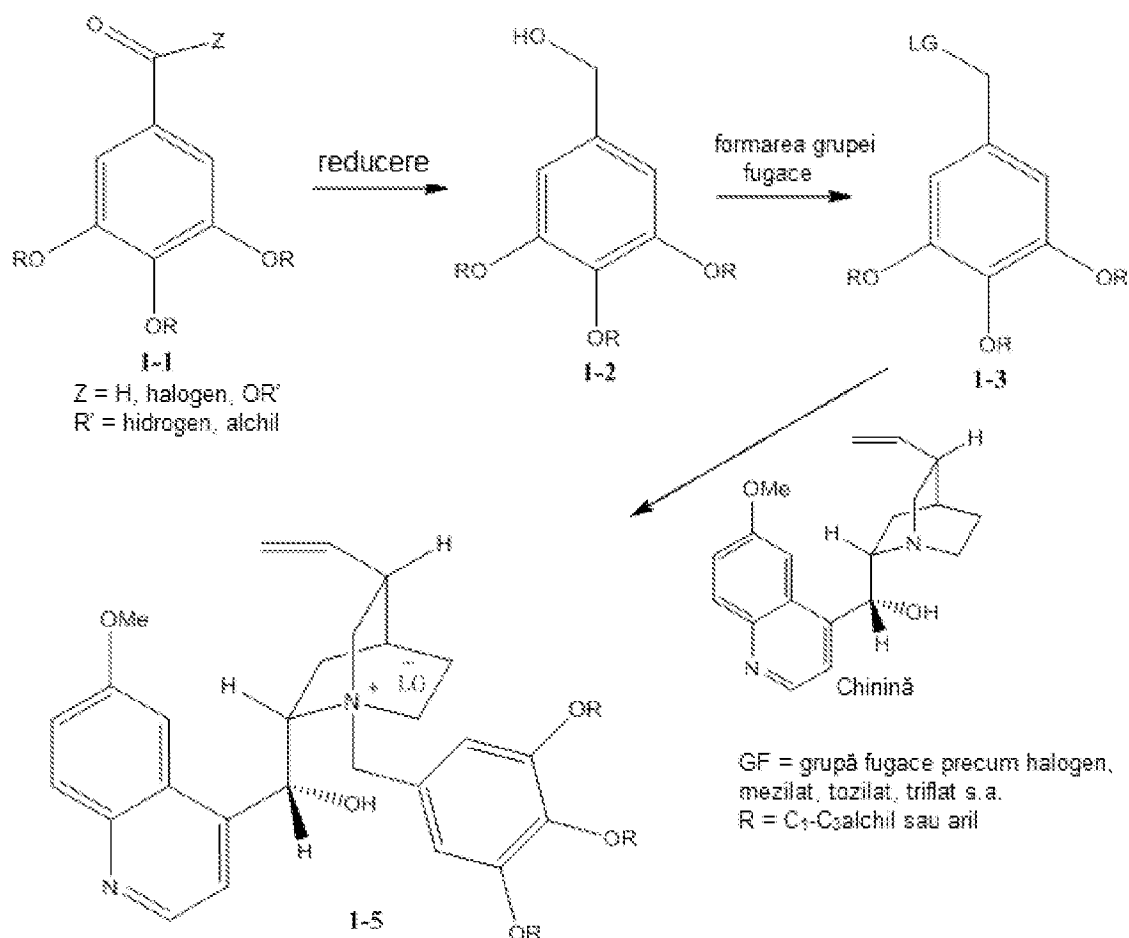
(IIIa-13-4)

Într-un alt exemplu de realizare, invenția descrie un catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) sau (IIIa-13-4) unde X^- este un contraion halogen. Într-un alt exemplu de realizare, X^- este un contraion clorură. Într-un alt exemplu de realizare, X^- este un contraion mezilat, tozilat, triflat, brozilat, nozilat sau trezilat. Catalizatorul nou de transfer de faze poate fi folosit pentru prepararea izoxazolinelor antiparazitice enantiomeric îmbogățite așa cum este descris aici; În orice caz, persoana calificată va înțelege de asemenea că acest catalizator poate fi folosit la pentru a cataliza alte reacții de transfer de fază pentru prepararea compușilor enantiomeric îmbogățiti.

Sinteza catalizatorilor de transfer de fază chirali

Catalizatorii de transfer de fază chirali ai invenției pot fi preparați prin reacția intermediei arilmetil sau heteroarilmetil substituții în mod potrivit având o grupă fugace potrivită pe fragmentul metil cu chinina sau dihidrochinina într-un solvent. Exemplele reprezentative ale reacției de preparare a altor catalizatori de transfer de fază chirali în bază de chinină pot fi găsite în, de exemplu, US 2014/0206633 A1, US 2014/0350261 A1. Exemple suplimentare de obținere și utilizare a catalizatorului de transfer de fază chiral în bază de chinină sunt găsite în Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266; Tetrahedron Letters 1998, 8775; și Chem. Commun. 2009, 7090. De exemplu, intermediarii aril și heteroaril clorometil substituți pot fi supuși reacției cu chinina formând catalizatorii doriți. Schema 1 mai jos descrie un exemplul de obținere a catalizatorilor de transfer de fază chirali în bază de chinină care pot fi folosiți în procedeul invenției, unde R este C1-C3alchil sau aralchil și LG este o grupă fugace potrivită precum halogen (de ex. clorură, iodură, etc.), mezilat, tozilat, triflat și alții asemenea.

Schema 1



Va fi apreciat de către persoanele calificate din domeniu că alți catalizatori de transfer de fază pot fi preparați prin, de exemplu, reacția altor alcaaloizi cinconici cu intermediatul 1-3. Alți alcaaloizi cinconici care pot fi folosiți includ cinconidina, cinconina și cuinidina. În mod similar, dihidrochinina, dihidrocinconidina, dihidrocinconina și dihidrocuinidina pot fi supuși reacției cu intermediatul 1-3 pentru a produce catalizatorul de transfer de fază chiral corespunzător 1-5.

Mai mult, persoanele calificate din domeniu vor înțelege că reducerea intermediarului 1-1 în alcoolul 1-2 poate fi realizată printr-o varietate de agenți reducători potriviți și condiții de reducere cunoscute în domeniu, deoarece aceasta este o reacție foarte generală în chimia organică. De exemplu, reducerea lui 1-1 poate fi desfășurată cu o varietate de agenți de reducere precum borohidrida de sodiu (NaBH₄), borohidrida de triacetoxi sodiu, hidrura de bis(2-metoxietoxi)aluminu sodiu (Red-Al), hidrură de litiu aluminu (LiAlH₄), și alții asemenea. În plus, reducerea poate fi desfășurată în mod avantajos folosind o combinație a unui agent de reducere cu un acid Lewis precum NaBH₄/AlCl₃, și alții (vezi, de exemplu, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3rd edition, prin Jerry March, John Wiley & Sons, New York, 1985 ("March")).

Mai mult, se va aprecia că halogenarea alcoolilor este de asemenea o transformare foarte bine cunoscută în chimia organică (de ex. clorura de tionil (SOCl₂), vezi March) și variați reagenți și condiții sunt bine cunoscute unei persoane calificate. Reacția chininei cu un grup aromatic halometil- substituit este realizată prin încălzirea reactanților într-un solvent organic inert precum toluenul la temperaturi ridicate (vezi de exemplu US 2014/206633 A1, US 2014/350261 A1).

Se va aprecia de asemenea de persoanele calificate din domeniu că chinina poate fi supusă reacției cu heterogrupe aril sau aril substituit în mod potrivit conținând alte grupe fugace pe grupele arilmetil sau heteroarilmetil. Acestea includ, de exemplu, tozilați, mezilați, triflați, și alții asemenea.

Obținerea compușilor cu formula (II) este cunoscută în domeniu. De exemplu, în U.S. Brevet Nos. 8,217,180; 8,952,175 și publicațiile Nos. US 2014/206633 și WO 2014/081800, printre altele, oferă metode pentru sinteza acestor compuși. Mai mult, persoanele din domeniu în baza metodelor prezentate în aceste și alte publicații în combinație cu stadiul anterior vor fi capabile să prepare mai mulți compuși cu formula (II) cu diferite metode de substituție.

Obținerea compușilor izoxazolinici chirali

Obținerea agenților activi izoxazolinici cu formula (I) prin reacția compușilor cu formula (II) cu hidroxilamina și o bază în prezență unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) poate fi desfășurată într-un amestec bifazic de apă și un solvent organic inert potrivit care nu este miscibil cu apa. În unele exemple de realizare unde compusul cu formula (II) formează o fază nemiscibilă cu apa, un solvent organic poate să nu fie necesar. În alte exemple de realizare unde reacția poate fi completată într-o singură fază, reacția poate fi realizată fără apă sau cu o cantitate minimă de apă. De preferat, procedeul este desfășurat într-un amestec bifazic de apă și un solvent organic care nu este miscibil cu apa.

Solvenții organici potriviți includ, dar nu se limitează la, solvenți aromatici, solvenți alifatici și solvenți alifatici halogenați, solvenți eterici, și alții asemenea. Solvenți preferați nu vor fi miscibili cu apa și vor avea o solubilitate scăzută în apă. Într-un exemplu de realizare, un solvent aromatic va fi folosit în procedeul invenției incluzând, dar fără a se limita la, toluen, xilen, fluorobenzen, clorobenzen, o-diclorobenzen, anizol și mezitilen. În unul din exemplele de realizare preferate, solvenți alifatici substituiți opțional cu halogen pot fi folosiți în reacția compusului cu formula (II) cu hidroxilamina în prezență unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb). Solvenții alifatici, substituiți opțional cu halogen, includ, dar nu se limitează la, n-pentan, n-hexan, n-heptan, n-octan, ciclopentan, ciclohexan, diclorometan, cloroform, și 1,2-dicloroetan și metilciclohexan. Într-un exemplu de realizare preferat, reacția unui compus cu formula (II) cu hidroxilamina în prezență unui catalizator de transfer de fază chiral este desfășurată într-un solvent alifatic halogenat precum diclorometan sau un solvent aromatic precum toluenul.

În unele exemple de realizare, solvenții eterici pot fi folosiți în Procedeul de preparare a compușilor izoxazolinici enantiomeric îmbogății incluzând, dar fără a se limita la, eter etilic, eter diizopropilic, eter di-n-butilic, eter ciclopentil metilic, eter t-butil metilic și eter t-butil etilic. În unele exemple de realizare, tetrahidrofuranul, dimetoxietanul, dioxan, tetrahidropiran, metiltetrahidrofuran incluzând 2-metiltetrahidrofuran, dietoximetan, acetonitril, sau o combinație a acestora poate fi folosită. În diferite exemple de realizare, o combinație a solvenților descriși mai sus poate fi folosită.

Cantitatea de solvent organic folosită în reacția nu este critică și depinde de echipamentul disponibil folosit pentru Procedeul atât timp cât cantitatea de solvent este suficientă pentru a obține reacția necesară la o rată rezonabilă. În orice caz, se va aprecia că folosirea unui volum mai mic de un solvent organic va fi mai benefic din punct de vedere economic și de mediu. În unele exemple de realizare al invenției, reacția unui compus cu formula (II) cu un catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) poate folosi un volum de solvent organic de la aproximativ 1 la aproximativ 100 volume în baza cantității inițiale a compusului cu formula (II) presupunând o densitate de 1 g/mL (excluzând apa în mediul de reacție). De exemplu, dacă 100 g de compus cu formula (II) este folosit în reacție, 10 volume de solvent ar fi egal cu 1000 mL. În alte exemple de realizare, reacția poate fi realizată cu de la aproximativ 1 la aproximativ 80 volume de solvent. Într-un alt exemplu de realizare, reacția poate fi realizată cu de la aproximativ 1 la aproximativ 50 volume de solvent. Într-un alt exemplu de realizare, reacția poate fi realizată cu de la aproximativ 1 la aproximativ 30 volume de solvent sau de la aproximativ 1 la aproximativ 20 volume de solvent. Într-un alt exemplu de realizare, reacția poate fi realizată cu de la aproximativ 1 la aproximativ 15 sau de la 5 la aproximativ 15 volume de solvent. Într-un alt exemplu de realizare, reacția compusului cu formula (II) cu hidroxilamina în prezență unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) pentru a forma compusul cu formula (I) ca utilizează aproximativ 10 volume de solvent.

Reacția poate fi realizată la temperaturi de la aproximativ -78° C la aproximativ 60° C în dependență pe solvenții folosiți și alți factori. Mai tipic, reacția pentru a forma compușii izoxazolinici cu formula (I) este realizată la o temperatură de la aproximativ -30° C la aproximativ 40° C. Într-un exemplu de realizare, reacția este realizată de la aproximativ -20° C la aproximativ 25° C. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este realizată la o temperatură de la aproximativ -15° C la aproximativ 20° C. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este realizată la o temperatură de la aproximativ -15° C la aproximativ 10° C sau de la -15° C la aproximativ 5° C. Într-un alt exemplu de realizare, reacția poate fi realizată într-un interval de temperatură de la aproximativ -15° C la aproximativ -5° C. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este realizată la o temperatură de la aproximativ -15° C la aproximativ 0° C sau de la -10° la aproximativ 0° C. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este realizată la o temperatură de la aproximativ -13° C la aproximativ 3° C.

Desigur, reacția poate lua o perioadă de timp mai scurtă sau mai lungă în dependență de temperatură și concentrația amestecului de reacție. Mersul reacției poate fi monitorizat prin măsurarea cantității materialului inițial care rămâne (de ex. compusul cu formula (II)) folosind metode cromatografice precum cromatografia în strat subțire (tlc) sau HPLC, și reacția poate fi oprită când o conversie potrivită este realizată. În unele exemple de realizare, reacția va fi desfășurată de la aproximativ

30 minute la aproximativ 48 ore. Într-un exemplu de realizare, reacția va fi ținută de la aproximativ 1 oră la aproximativ 48 ore sau de la 1 oră la aproximativ 24 ore. În alte exemple de realizare, reacția va fi ținută de la aproximativ 1 oră la aproximativ 10 ore. În unele exemple de realizare, reacția este ținută de la 1 oră la aproximativ 5 ore. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este ținută de la 10 la aproximativ 30 ore. Într-un alt exemplu de realizare, reacția este ținută de la 15 ore la aproximativ 25 ore pentru a obține coversia reacției dorită.

În unele exemple de realizare a invenției, hidroxilamină poate fi folosită în exces raportat la compusul cu formula (II) incluzând de la aproximativ 1 și aproximativ 50 echivalenți molari (ca o bază liberă). Într-un exemplu de realizare, cantitatea de hidroxilamină poate fi de la aproximativ 1 la aproximativ 20 echivalenți. Într-un alt exemplu de realizare, o cantitate de la aproximativ 1 la aproximativ 15 echivalenți de hidroxilamină poate fi folosită. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 1 la aproximativ 10 echivalenți de hidroxilamină pot fi folosiți. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 1 la aproximativ 5 echivalenți sau de la aproximativ 1 la aproximativ 6 echivalenți de hidroxilamină pot fi folosiți. În alte exemple de realizare, de la aproximativ 4 la aproximativ 8 echivalenți de hidroxilamină pot fi folosiți. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 5 la aproximativ 7 echivalenți de hidroxilamină pot fi folosiți. Într-un alt exemplu de realizare, de la 5 sau de la 6 echivalenți de hidroxilamină pot fi folosiți. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 1 la aproximativ 3 echivalenți molari de hidroxilamină pot fi folosiți. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 1.5 la aproximativ 3 sau de la de la aproximativ 1.5 la aproximativ 2.5 echivalenți molari de hidroxilamină per mol de compus cu formula (II) pot fi folosiți. Într-un exemplu de realizare particular, aproximativ 2.2 echivalenți molari de hidroxilamină (ca o bază liberă) per mol de compus cu formula (II) vor fi folosiți.

Hidroxilamina poate fi ca bază liberă sau poate fi folosită ca o sare a unui acid precum sarea sulfat de hidroxilamină, sarea hidrocilorură de hidroxilamină, fosfat, oxalat, nitrat sau acetat de. În orice caz, deoarece hidroxilamină este dăunătoare ca o bază liberă, poate fi benefică depozitarea și utilizarea acesteia ca o sare și producerea bazei libere in situ prin adăugarea unei baze. Totuși, echivalenții molari de hidroxilamină raportat la compusul cu formula (II) vor fi calculați ca o bază liberă.

În unele exemple de realizare, reactantul hidroxilamina va fi folosit ca o soluție apoasă. Concentrația soluției apoase de hidroxilamină (fie ca o bază liberă sau ca o sare) este nu este limitată. În orice caz, pentru siguranță concentrații scăzute pot fi necesare incluzând aproximativ 50% (m/m) sau mai mici. În unele exemple de realizare, procedeul invenției va utiliza o soluție apoasă de hidroxilamină între 5 și aproximativ 50% (m/m). Într-un alt exemplu de realizare, concentrația de hidroxilamină folosită va fi de la aproximativ 10 la aproximativ 30% (m/m) sau de la 15 la aproximativ 25% (m/m). Într-un alt exemplu de realizare, concentrația de hidroxilamină va fi de la aproximativ 15 la aproximativ 20% (m/m). Într-un exemplu de realizare, concentrația de hidroxilamină (bază liberă sau ca o sare) folosită va fi de la aproximativ 18% (m/m) sau de la 20% (m/m).

Orice bază potrivită poate fi folosită în reacție incluzând, dar fără a se limita la, hidroxizii metalelor alcaline sau alcoxizi, sau hidroxizii metalelor alcalino-pământoase sau alcoxizi. În unele exemple de realizare, carbonați sau bicarbonați ai metalelor alcaline pot fi folosiți. Într-un exemplu de realizare, reacția este realizată cu un hidroxid al metalului alcalin incluzând, dar fără a se limita la, hidroxid de litiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu sau hidroxid de ceziu. Într-un exemplu de realizare, baza este într-o formă de soluție apoasă.

În alte exemple de realizare, o bază organică poate fi folosită în reacție. Bazele organice includ, dar nu sunt limitate la, baze amină precum trietilamina, tributilamina, diizopropiletilamina, 1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-ena (TBD), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-ena (MTBD), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ena (DBN), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), cuinuclidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP), pempidina (PMP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (TED), colidina, 2,6-lutidina (2,6-dimetilpiridina), N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (Proton Sponge®), și alții asemenea. Într-un alt exemplu de realizare, bazele fosfazen pot fi folosite în Procedeul invenției.

Baza poate fi folosită într-o cantitate de la aproximativ 1 la 100 echivalenți molari în baza compusului cu formula (II). Tipic, un exces de bază este folosit în relație cu reagent hidroxilamina, în special dacă o sare acidă a hidroxilaminei este folosită. În alte exemple de realizare, de la aproximativ 1 și aproximativ 50 echivalenți de bază se folosesc raportat la compusul cu formula (II). În încă alt exemplu de realizare, de la aproximativ 1 la aproximativ 30 sau între 1 și aproximativ 20 echivalenți de bază se folosesc. Mai tipic, o cantitate de la aproximativ 1 la aproximativ 10 echivalenți de bază se folosesc. Într-un alt exemplu de realizare, aproximativ 2 la aproximativ 8 echivalenți de bază se folosesc în reacție. Într-un alt exemplu de realizare, aproximativ 3 la aproximativ 6 echivalenți de bază se folosesc. Într-un alt exemplu de realizare, aproximativ 5 echivalenți sau 6 echivalenți de bază se folosesc. Într-un alt exemplu de realizare, de la aproximativ 3 la aproximativ 5 echivalenți de bază se folosesc. Într-un alt exemplu de

realizare, aproximativ 4 la aproximativ 5 echivalenți de bază se folosesc în Procedeu. Într-un alt exemplu de realizare, aproximativ 4.4 echivalenți de bază se folosesc.

Într-un exemplu de realizare, catalizatorul de transfer de fază chiral cu formula (III) poate fi folosit într-o cantitate de la aproximativ 0.1 moli % la aproximativ 20 moli % per mol de compus cu formula (II) (de ex. 0.001 moli la aproximativ 0.2 moli per mol). Într-un alt exemplu de realizare, catalizatorul de transfer de fază chiral este folosit în cantitate de la aproximativ 0.5 moli % la aproximativ 10 moli % per mol cu formula (II). Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea catalizatorului folosit este de între 0.5 la aproximativ 10 moli % sau de la aproximativ 0.5 moli % la aproximativ 5 moli % per mol de compus cu formula (II). Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea catalizatorului de transfer de fază chiral este de la aproximativ 1 moli % la aproximativ 5 moli % per mol de compus cu formula (II). Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea catalizatorului de transfer de fază chiral este de la aproximativ 3 moli % la aproximativ 7 moli %. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea catalizatorului de transfer de fază chiral folosit este de la aproximativ 1 moli % la aproximativ 3 moli % sau de la aproximativ 2 moli % la aproximativ 4 moli % per mol de compus cu formula (II). Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea catalizatorului de transfer de fază chiral folosit este de 1 moli %, aproximativ 1.5 moli %, aproximativ 3 moli %, aproximativ 5 moli % sau de la 10 moli % per mol de compus cu formula (II).

Odată ce reacția progresează la un grad potrivit, reacția poate fi prelucrată prin proceduri cunoscute pentru specialiștii din domeniu. De exemplu, apa și o soluție apoasă a unui acid poate fi adăugată la amestecul de reacție și amestecul rezultat poate fi încălzit puțin la agitare. Adăugarea unei soluții diluate de acid neutralizează baza pentru obținerea unui amestec oarecum neutru (pH-ul țintă 7-8). Orice acid potrivit poate fi folosit pentru a neutraliza amestecul bazic de reacție incluzând hidrohalogenuri diluate (de ex. HCl), acizi carboxilici/carboxilați (de ex. acid acetic, acid citric, acid formic, etc.), săruri de amoniu (de ex. clorură de amoniu), fosfați monobazici (de ex. KH_2PO_4), săruri hidrogenodisulfati (de ex. KHSO_4), și alții asemenea. Amestecul bifazic poate fi stabilit și faza organică separată și spălată cu o soluție diluată de acid (de ex. KH_2PO_4 sau similar) la neutralizarea ulterioară a amestecului. Amestecul de reacție poate fi spălat în plus cu soluție de sare de bucătărie și două straturi lăsate să se stabilească și să se separe. O spălare finală cu apa poate fi realizată. Stratul organic poate fi colectat ca un amestec brut al produsului, care poate fi purificat suplimentar înainte de izolare.

Produsul poate fi purificat din amestecul brut prin metode cunoscute în domeniu. Într-un exemplu de realizare, o soluție a amestecului de reacție poate fi cristalizată dintr-un solvent potrivit pentru a produce produsul purificat. Produsul pur poate fi cristalizat sau re-cristalizat prin metode cunoscute în domeniu incluzând, dar fără a se limita la, răcirea unei soluții a produsului brut într-un solvent potrivit (sau amestec de solvenți) până când produsul începe să cristalizeze, adăugarea unui anti-solvent (sau amestec de solvenți) în care produsul are solubilitate scăzută, și alții asemenea. Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat prin adăugarea solventului de cristalizare dorit la amestecul brut al produsului în timpul distilării amestecului, opțional sub vid, pentru a schimba solventul reacției cu solventul de cristalizare până când o cantitate suficientă de solvent/amestec de solvenți de reacție se îndalătură și se înlocuiește cu solventul de cristalizare dorit (sau amestec de solvenți). Amestecul poate apoi fi concentrat ulterior până când o concentrație potrivită este atinsă. Așa cum este cunoscut în domeniu, este de dorit ajustarea concentrației de produs în solventul de cristalizare/amestecul de solvenți așa încât concentrația să fie mai înaltă de concentrația de saturație la temperatura la care produsul va fi cristalizat (de ex. după răcire) dar mai joasă de concentrația de saturație la temperatură ridicată (de ex. în soluție). Odată ce cantitatea suficientă de solvent de cristalizare este prezentă și concentrația de produs este potrivită, centre de cristalizare ale produsului pot fi adăugate la amestec la o temperatură potrivită pentru a induce cristalizarea când amestecul este răcit. Aceste procedee sunt bine cunoscute pentru persoanele din domeniu.

Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un solvent aromatic. Diversi solvenți aromatici pot fi folosiți la cristalizarea sau re-cristalizarea produsului. Acești solvenți includ acei solvenți aromatici cunoscuți în domeniu ca fiind acceptabili pentru utilizarea în producerea agenților farmaceutici activi incluzând, dar fără a se limita la toluen, etil benzen, clorobenzen, xilen (amestec de izomeri sau izomeri puri), anizol, și alții asemenea. În unul din exemplele de realizare preferate, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat din toluen. Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat din etil benzen. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat din clorobenzen. Într-un alt exemplu de realizare, produsul este cristalizat sau re-cristalizat din anizol. Într-un alt exemplu de realizare, produsul este cristalizat sau re-cristalizat din xilen. Poate de asemenea fi posibilă cristalizarea produsului din benzen, cu toate că acesta nu este de preferat din cauza problemelor de toxicitate asociate cu acest solvent.

Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de solvenți conținând un solvent polar în care produsul este solubil și un solvent nepolar în care produsul nu

este foarte solubil. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat din hexani, heptan, ciclohexan și alții asemenea. Într-un exemplu de realizare, re-cristalizarea produsului izolat ca un solvat cu un solvent aromatic (de ex. toluen solvat) poate fi re-cristalizat cu o combinație de solvent polari/non-polari pentru a purifica în continuare produsul și/sau pentru a elimina solventul aromatic component al solvatului. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de solvenți incluzând un amestec ce conține un solvent aromatic, un solvent alifatic, un solvent alcool, un solvent eter, un solvent ester, și alții asemenea, sau un amestec al acestora. Alcoolii potriviți includ, dar nu se limitează la, alcoolii C1-C6alifatici precum etanol, izopropanol, 1-propanol, 1-butanol, sec-butanol, și alții asemenea.

Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de un solvent aromatic și un solvent alifatic. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de un solvent alifatic și un solvent alcool. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de un solvent aromatic și un solvent alcool. Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de solvent cicloalchil și un solvent alcool. Într-un alt exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de solvent cicloalchil și un solvent C1-C6alcool. Într-un exemplu de realizare, produsul poate fi cristalizat sau re-cristalizat dintr-un amestec de hexani/etanol, toluen/ciclohexan, toluen/hexani, toluen/heptan, ciclohexan/etanol sau toluen/etanol, și alții asemenea. Va fi evident pentru persoanele calificate din domeniu că raportul fiecărui solvent în combinațiile de solvenți va fi ajustat pentru obținerea combinației de solvenți în care produsul este solubil într-o măsură rezonabilă la temperaturi mai înalte dar nu foarte solubil când amestecul este răcit. Raportul solvenților poate fi ajustat pentru a reduce solubilitatea produsului la un moment de timp potrivit. De exemplu, o cantitate suplimentară de solvent potrivit într-un amestec poate fi adăugată atunci când solidul s-a dizolvat pentru a aduce soluția mai aproape de punctul de saturație. Desigur, va fi clar pentru o persoană calificată că produsul poate fi recristalizat una sau de mai multe ori dintr-un solvent/amestec de solvenți potrivit pentru a îmbunătăți puritatea produsului, dacă este necesar.

Într-un exemplu de realizare al invenției, enantiomerul (S) al afoxolanerului preparat prin Procedul invenției este cristalizat din toluen pentru a produce cristale de o puritate foarte înaltă. S-a descoperit în mod surprinzător că enantiomerul (S) al afoxolanerului formează un solvat cristalin cu toluenul (vezi Exemplul 12) în timp ce afoxolanerul racemic nu face acest lucru. Datorită acestei caracteristici, cristalizarea enantiomerului (S) necesar din toluen rezultă într-o îmbunătățire semnificativă a purității enantiomerice a produsului comparat cu raportul de enantiomeri în amestec de reacție complet. Cristalizarea selectivă a (S)-afoxolanerului cu alți solvenți aromatici a fost de asemenea realizată (de ex. anizol, clorobenzen, etc). Acest lucru este surprinzător deoarece în mod tipic un enantiomer nu va fi îmbogățit în defavoarea altui enantiomer decât dacă cristalizarea este desfășurată folosind un sistem chiral în care este o preferință pentru un enantiomer decât pentru altul. Cristalizările de acest tip sunt cunoscute ca folosind, de exemplu, baze chirale când produsul chiral este un acid. În orice caz, este foarte surprinzător faptul că cristalizarea unui enantiomer dintr-un solvent nepolar precum toluenul rezultă nu doar în purificarea produsului (de ex. îndepărtarea impurităților de reacție non-chirale și a materialului inițial) dar de asemenea rezultă în îmbogățirea enantiomerului dorit.

Cristalizarea compușilor izoxazolinici enantiomeric puri doriți ai invenției dintr-un solvent potrivit incluzându-i, dar fără a se limita la, acei descriși mai sus poate fi realizată printr-o înlocuire a solventului din reacție cu solventul folosit pentru cristalizare la un volum potrivit prin distilare, opțional sub vid, așa cum este cunoscut specialiștilor din domeniu. Într-un exemplu de realizare, amestecul de reacție prelucrat poate fi concentrat la un volum de la aproximativ 0.5 la 30 volume în baza compusului cu formula (II). Mai tipic, amestecul de reacție prelucrat poate fi concentrat la un volum de la aproximativ 1 la aproximativ 20 sau de la aproximativ 2 și 10 volume. În alte exemple de realizare, amestecul de reacție este concentrat la de la aproximativ 1 la aproximativ 5 volume, aproximativ 1 la aproximativ 3 volume sau de la aproximativ 1 la aproximativ 2 volume.

Odată ce cantitatea potrivită de solvent de reacție este înlăturată, o cantitate potrivită de solvent de cristalizare se adaugă și volumul amestecului este ajustat prin distilare (opțional sub vid) la un volum potrivit (opțional cu adăugarea suplimentară de solvent de cristalizare) astfel încât produsul să se cristalizeze din soluție la răcire. În principiu, volumul din care produsul nu este critic; totuși, cantitatea prea mare de solvent de cristalizare poate rezulta în pierderi mai mari de produs în soluțiile mamă. Pe de altă parte, cristalizarea produsului dintr-un amestec care este prea concentrat poate rezulta într-o calitate mai joasă a produsului. Volumul amestecului de pre-cristalizare depinde de solubilitatea produsului în solventul de cristalizare. Într-un exemplu de realizare, volum de pre-cristalizare poate fi de la aproximativ 1 volum la aproximativ 30 volume. În unele exemple de realizare, volumul amestecului de pre-cristalizare poate fi de la aproximativ 1 volum și aproximativ 20 volume sau de la aproximativ 1 volum la

aproximativ 10 volume. Mai tipic, volumul amestecului de pre-cristalizare poate fi de la aproximativ 2 volume la aproximativ 10 volume, aproximativ 3 volume la aproximativ 8 volume sau de la 4 volume la aproximativ 7 volume. Într-un exemplu de realizare, volumul de pre-cristalizare poate fi aproximativ 5-6 volume înainte de răcirea amestecului.

5 Când amestecul de pre-cristalizare este răcit lent produsul dorit se va cristaliza din soluție și poate fi izolat prin filtrare. Din moment ce mereu există o careva cantitate de enantiomer nedorit, este posibil cu anumiți compuși izoxazolinici ca enantiomerul nedorit sau compusul racemic să se cristalizeze din soluție mai repede decât enantiomerul dorit. De exemplu, s-a constatat că într-un exemplu de realizare al invenției pentru sinteza (S)-afoxolanerului, că afoxolanerul racemic s-a cristalizat (nesolvat) din
10 soluția de toluen mai repede decât enantiomerul (S) pur. Cristalele afoxolanerului racemic au un punct de topire mai înalt decât cristalele enantiomerului (S) solvatat. Astfel, cristalele compusului racemic pot fi înlăturate prin ajustarea temperaturii amestecului la o temperatură unde compusul racemic cristalizează din soluție și apoi filtrarea solidului conduce la enantiomerul dorit în soluție. Centre de cristalizare ale enantiomerului nedorit sau compusului racemic pentru a induce cristalizarea acestor compuși pot fi
15 adăugate. Odată ce marea parte de compus racemic este înlăturată, volumul filtratului poate fi ajustat ulterior (de ex. prin distilarea sau adăugarea de mai mult solvent de cristalizare) și soluția răcită pentru a induce cristalizarea compusului dorit.

Într-un exemplu de realizare, cristalizarea compusului racemic poate fi desfășurată prin
20 însămânțarea cu cristale ale compusului racemic la o temperatura scăzută pentru a induce cristalizarea compusului, menținerea amestecului pentru o perioadă de timp potrivită, încălzirea pentru a dizolva marea parte a enantiomerului dorit, menținerea la temperatură ridicată și filtrarea amestecului pentru a elimina solidul. Într-un exemplu de realizare, însămânțarea și cristalizarea compusului racemic este desfășurată la o temperatură de la aproximativ -10° C la aproximativ 30° C. În alte exemple de realizare, etapa de însămânțare este desfășurată de la aproximativ 0° C la aproximativ 20° C, aproximativ 0° C la
25 aproximativ 15° C sau de la 5° C la aproximativ 15° C. Într-un alt exemplu de realizare, însămânțarea și cristalizarea este desfășurată prin însămânțarea cu compus racemic la o temperatură de la aproximativ 7° C la aproximativ 13° C și menținerea pentru o perioadă de timp potrivită pentru a se asigura că marea parte a compusului racemic a cristalizat.

Amestecul este apoi încălzit la o temperatura mai ridicată pentru a dizolva enantiomerul dorit în
30 timp ce se mențin cristalele compusului racemic. Într-un exemplu de realizare, amestecul se încălzește la o temperatură de la aproximativ 30° C la aproximativ 100° C. Mai tipic, amestecul se încălzește la aproximativ 30° C la aproximativ 80° C și este ținut o perioadă de timp potrivită pentru a dizolva enantiomerul dorit în timp ce se păstrează compusul racemic în formă solidă. Chiar mai tipic, amestecul se încălzește la o temperatură de la aproximativ 40° C la aproximativ 70° C, aproximativ 50° C la
35 aproximativ 70° C sau de la 55° C la aproximativ 65° C. Într-un alt exemplu de realizare, amestecul se încălzește la aproximativ 57° C la aproximativ 63° C și este ținut pentru o perioadă potrivită de timp. Amestecul este apoi filtrat pentru a elimina solidul conținând compusul racemic nedorit.

Filtratul rezultat este cristalizat prin ajustarea din nou a volumului la volumul necesar folosind
40 distilarea și/sau adăugarea de mai mult solvent de cristalizare și apoi răcirea lentă la o temperatură potrivită pentru a induce cristalizarea enantiomerului dorit. Într-un exemplu de realizare, amestecul este răcit la o temperatură de la aproximativ -10° C la aproximativ 30° C. În alte exemple de realizare, etapa de însămânțare este desfășurată de la aproximativ 0° C la aproximativ 20° C, aproximativ 0° C la aproximativ 15° C sau de la 5° C la aproximativ 15° C. Într-un alt exemplu de realizare, amestecul este răcit la o temperatură de la aproximativ 7° C la aproximativ 13° C. O data ce se ajunge la temperatura
45 necesară, amestecul poate fi însămânțat cu cristalele enantiomerului dorit și este ținut o perioadă potrivită de timp. Produsul este izolat prin filtrare sau centrifugare și rămasița este spălată cu solvent de cristalizare. Solidul obținut este apoi uscat, opțional sub vid.

În unele exemple de realizare, produsul poate fi re-cristalizat folosind același solvent de
cristalizare sau un solvent alternativ pentru a purifica în continuare materialul. Un procedeu similar așa cum este descris mai sus poate fi folosit cu excepția că pre-cristalizarea enantiomerului dorit sau compus
50 racemic probabil nu va fi necesară. Într-un exemplu de realizare, enantiomerul dorit al compusului izoxazolinic poate fi re-cristalizat dintr-un amestec de un solvent alifatic și un solvent alcool. Într-un alt exemplu de realizare, compusul izoxazolinic poate fi re-cristalizat dintr-un amestec de un solvent alifatic și un solvent C1-C6 alcool. Într-un alt exemplu de realizare, compusul izoxazolinic poate fi re-cristalizat
55 dintr-un amestec de solvent cicloalchil și un solvent C1-C6alcool. Într-un alt exemplu de realizare, compusul izoxazolinic poate fi re-cristalizat dintr-un amestec de ciclohexan/etanol.

Într-un exemplu de realizare folosind o combinație de un solvent alifatic și un solvent alcool, amestecul conținând produsul solid și solventul de cristalizare se încălzesc pentru a dizolva solidul și apoi se răcește la o temperatura potrivită pentru a însămânța soluția cu centre de cristalizare a produsului, dacă

este necesar. Însămânțarea amestecului de cristalizare este opțională dar poate fi necesară pentru a forma un cristal mai mare al formei dorite. Într-un alt exemplu de realizare, produsul este întâi dizolvat în solventul în care compusul este mai solubil (de ex. solvent alcool) și alt solvent se adaugă la temperatură ridicată.

Într-un exemplu de realizare, în care un amestec de solvenți a unui solvent alcool și unui solvent alifatic este folosit pentru cristalizarea produsului, într-un raport de volume de la aproximativ 1:10 la 1:99, volumul alcoolului la volumul de solvent alifatic poate fi folosit. Mai tipic, un raport de volume de la aproximativ 1:5 la aproximativ 1:40 sau de la aproximativ 1:5 la aproximativ 1:30, volumul alcoolului la volumul de solvent alifatic, poate fi folosită. Într-un alt exemplu de realizare, raportul volumelor de solvent alcool și solvent alifatic într-un amestec poate fi de la aproximativ 1:5 la aproximativ 1:15, de la aproximativ 1:8 la aproximativ 1:13 sau de la aproximativ 1:10 la aproximativ 1:13, volumul alcoolului la volumul de solvent alifatic. Într-un alt exemplu de realizare, raportul volumelor de solvent alcool la solvent alifatic într-un amestec de solvenți poate fi de la aproximativ 1:10 la aproximativ 1:30 sau de la 1:15 la aproximativ 1:25. Într-un alt exemplu de realizare, raportul volumelor de solvent alcool la solvent alifatic într-un amestec de solvenți poate fi de la aproximativ 1:20.

Cantitatea de solvent alifatic folosit la cristalizarea compușilor izoxazolinici ai invenției când partea unui sistem de solvenți cu un solvent alcool de asemenea va depinde de solventul alifatic specific folosit și compusul izoxazolinic specific. Într-un exemplu de realizare, cantitatea de solvent alifatic folosită poate fi de la aproximativ 5 la aproximativ 30 volume în baza volumului de produs re-cristalizat sau a volumului materialului inițial dacă este cristalizat din secvența de sinteză. În alte exemple de realizare, de la aproximativ 5 la aproximativ 20 volume ale unui solvent alifatic pot fi folosite. Mai tipic, de la aproximativ 10 la aproximativ 20 volume ale unui solvent alifatic pot fi potrivite. Într-un exemplu de realizare, de la aproximativ 13 la aproximativ 16 volume ale unui solvent alifatic pot fi folosite.

Într-un exemplu de realizare, amestecul se încălzește la o temperatură de la aproximativ 40° C la aproximativ 70° C pentru a dizolva solidul. Mai tipic, amestecul se încălzește la o temperatură de la aproximativ 50° C la aproximativ 70° C sau de la aproximativ 55° C la aproximativ 65° C. Într-un exemplu de realizare, amestecul se încălzește la temperatura de la aproximativ 57° C la aproximativ 63° C pentru a dizolva solidul.

Odată ce solidul este dizolvat, solvent suplimentar poate fi adăugat pentru a aduce amestecul la un punct de sau un pic mai sus de saturație. Tipic, solventul care se adaugă este unul în care produsul este mai puțin solubil. Amestecul rezultat poate fi răcit ușor pentru a aduce amestecul la punctul de saturație și apoi opțional însămânțat cu cristalele enantiomerului dorit. Amestecul este apoi lent răcit ulterior până la o temperatură potrivită și apoi este ținut. Produsul este izolat prin filtrare sau centrifugare și produsul este uscat opțional sub vid.

Temperatura la care amestecul de cristalizare este însămânțat (este gata) depinde de compusul izoxazolinic și solvenții folosiți pentru cristalizare. Într-un exemplu de realizare, însămânțarea amestecului de pre-cristalizare este desfășurată la o temperatură de la aproximativ 10° C la aproximativ 80° C sau de la aproximativ 20° C la aproximativ 70° C. Într-un exemplu de realizare, însămânțarea amestecului de pre-cristalizare este desfășurată la o temperatură de la aproximativ 40° C la aproximativ 65° C. În alte exemple de realizare, amestecul de pre-cristalizare este însămânțat la o temperatură de la aproximativ 45° C la aproximativ 65° C sau de la aproximativ 50° C la aproximativ 60° C. Într-un exemplu de realizare, amestecul este însămânțat cu cristalele produsului dorit la o temperatură de la aproximativ 52° C la aproximativ 58° C și agitat o perioadă potrivită de timp. Într-un exemplu de realizare, amestecul de însămânțare se încălzește pentru cel puțin 30 minute sau cel puțin o oră.

După însămânțarea cu centre de cristalizare ale produsului dorit, în unele exemple de realizare amestecul poate fi răcit la o temperatura intermediară (de ex. între temperatura finală de cristalizare și temperatura de însămânțare) și este ținut. Amestecul poate de asemenea fi re-încălzit la o temperatură apropiată de sau puțin mai sus de temperatura la care amestecul a fost însămânțat și apoi re-răcit lent. Acest proces este desfășurat pentru a permite cristalele formate să crească înainte de răcirea finală și cristalizare.

Amestecul de însămânțare este apoi la final lent răcit la o temperatura scăzută pentru a completa procesul de cristalizare. Într-un exemplu de realizare, amestecul de însămânțare este răcit la o temperatură mai joasă de aproximativ 30° C pentru cristalizarea produsului dorit. Într-un exemplu de realizare, amestecul este răcit la o temperatură de la aproximativ -10° C la aproximativ 30° C. În alte exemple de realizare, etapa de însămânțare este desfășurată de la aproximativ 0° C la aproximativ 20° C, aproximativ 0° C la aproximativ 15° C sau de la 5° C la aproximativ 15° C. Într-un alt exemplu de realizare, amestecul este răcit la o temperatură de la aproximativ 7° C la aproximativ 13° C. Într-un alt exemplu de realizare, amestecul de însămânțare este răcit sub aproximativ 20° C sau sub aproximativ 15° C și este ținut până la

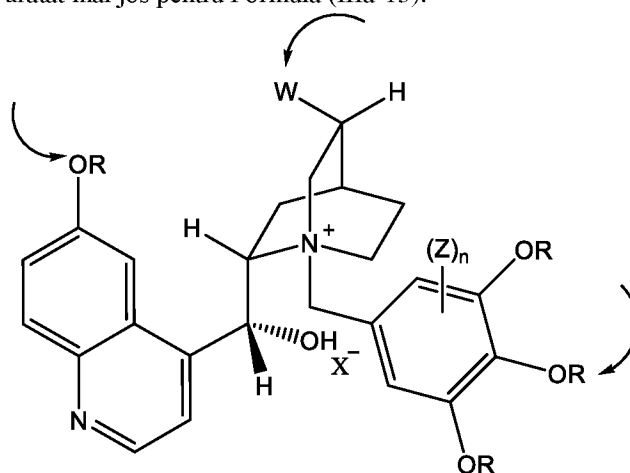
completarea cristalizării produsului. Amestecul este ținut și apoi solidul este izolat prin filtrare sau centrifugare. Produsul este uscat, opțional sub vid, pentru a obține produsului dorit.

Va fi apreciat de cei calificați în domeniu că rata de răcire este foarte importantă în procedeul de cristalizare. Dacă rata de răcire este prea rapidă, solubilitatea compusului în solvent va scădea prea repede și cristalele nu vor reuși să crească pentru a produce produsul în forma cristalină și cantitatea dorită. În unele exemple de realizare, amestecul de cristalizare este răcit la o rată de la aproximativ 20° C/oră și 1° C/oră pentru a se asigura că cristalele produsului dorit pot crește cu o rată potrivită pentru a se asigura puritatea produsului. Mai tipic, amestecul de cristalizare este răcit cu o rată de la aproximativ 15° C/oră și 1° C/oră sau de la 10° C/oră și 5° C/oră. Într-un exemplu de realizare, amestecul de cristalizare este răcit cu o rată de la aproximativ 8° C/oră și 3° C/oră la temperatura țintă.

Produsul este uscat la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei și 80° C, opțional sub vid. În alte exemple de realizare, produsul este uscat la o temperatură de la aproximativ 30° C la aproximativ 70° C, opțional sub vid. În încă alte exemple de realizare, produsul este uscat la o temperatură de la aproximativ 40° C la aproximativ 60° C, opțional sub vid. Într-un exemplu de realizare, produsul este uscat la o temperatură de la aproximativ 45° C la aproximativ 55° C, opțional sub vid.

Într-un alt exemplu de realizare, amestecul brut al produsului poate fi purificat prin cromatografie pentru a obține produsul. Metodele de purificare folosind faze staționare chirale sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, enantiomerul dorit al compusului cu formula (I) poate fi izolat folosind HPLC preparativ cu o fază staționară chirală precum o coloană Chiralpak® AD. Alte coloane chirale și metode cromatografice sunt bine cunoscute în domeniu.

Într-un exemplu de realizare a invenției, catalizatorul de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) poate fi atașat la un suport polimeric astfel încât să fie posibil ca catalizatorului să fie ușor extras din amestecul de reacție și refolosit. Catalizatorul cu formula (IIIa) sau (IIIb) poate fi atașat la un polimer potrivit pe câteva centre incluzând pe grupele aril sau heteroaril R, pe grupul W sau pe grupa chinolinică precum este arătat mai jos pentru Formula (IIIa-13):



(IIIa-13)

Catalizatorul poate fi atașat la un suport polimeric potrivit la grupa fenil substituită, de exemplu, prin reacția unei grupe hidroxil în materialul inițial al catalizatorului cu un electrofil pe catalizator. Alte metode de atașare a catalizatorului includ, de exemplu, reacția unui catalizator în bază de chinină unde W este o grupă vinil folosind o reacție de metateză în bază de olefine sau alte metode care pot reacționa cu grupa vinil.

Într-un alt exemplu de realizare, catalizatorul poate fi ancorat la un polimer potrivit la grupa chinolinică prin protejarea grupe hidroxil libere, demetilarea și alchilarea la polimer.

În această descriere și în revendicări, termenii precum “include,” “conține” “conținând” și “având” și alții asemenea pot avea înțelesul atribuit lor în Legea Brevetelor SUA și pot însemna “include,” “incluzând,” și alții asemenea; “constând în esență din” sau “constă în esență” de asemenea are înțelesul atribuit în U.S. Legea Brevetelor și termenul admite mai multe înțelesuri, permițând prezența a mai multor înțelesuri decât cel ce este menționat, atâta timp cât nu se schimbă caracteristicile fundamentale sau noi ale celui care este menționat de prezența a mai multor decât cel care este menționat, exclude exemplele de realizare din stadiul anterior.

Este de asemenea menționat că în această descriere și în revendicări și/sau alineate, compuşii invenției sunt intenționați de a include toți stereoisomeri și formele cristaline (care include formele hidratate, formele polimorfe și formele amorfe).

Definiții

Termenii folosiți aici vor avea sensul lor obișnuit din domeniu dacă nu se specifică altfel. Fragmentele organice menționate în definițiile variabilelor cu formula (I) sunt – la fel ca termenul halogen – termeni colectivi pentru listările individuale ale membrilor individuali ai grupului. Prefixul Cn-

Cm indică în fiecare caz numărul posibil de atomi de carbon în grup.

Termenul “animal” este folosit aici pentru a include toate mamiferele, păsările și peștii și de asemenea include toate animalele vertebrate. Animale includ, dar nu se limitează la, pisici, câini, bovine, găini, vaci, cerbi, capre, cai, lame, porci, oi și iaci. Acesta de asemenea include un animal individual în toate etapele de dezvoltare, incluzând etapa embrionară și etapa fetală. În unele exemple de realizare, animalul va fi un animal non-uman.

Termenul “solvent alifatic” așa cum este folosit aici se referă la solvenții formați din hidrocarburi lineare, ramificate, ciclice, primare, secundare sau terțiare. Solvenții alifatici obișnuiți includ, dar nu se limitează la, pentan, hexan, heptan, octan, ciclopentan, ciclohexan, și alții asemenea, și la un amestec al acestora. Așa cum este folosit aici, “solvent alifatic” nu include solvenți aromatici precum toluen.

Termenul “solvent aromatic” așa cum este folosit aici se referă la solvenții formați din molecule de hidrocarbură având caracter aromatic, substituit opțional prin halogen. Solvenții aromatici obișnuiți includ, dar nu se limitează la, benzen, toluen, o-xilen, p-xilen sau un amestec al acestora (xilen), fluorobenzen, clorobenzen, o-diclorobenzen, anizol și mezitilen, și la un amestec al acestora.

Termenul “alchil” se referă la hidrocarburile saturate lineare, ramificate, primare, secundare sau terțiare, incluzându-le pe cele care au de la 1 la 20 de atomi. În unele exemple de realizare, grupele alchil vor include grupe alchil C1-C12, C1-C10, C1-C8, C1-C6 sau C1-C4. Exemplele de alchil C1-C10 includ, dar nu se limitează la, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, heptil, octil, 2-etilhexil, nonil și decil și izomerii acestora. C1-C4-alchil înseamnă de exemplu metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil sau 1,1-dimetiletil.

Grupele alchil ciclice sau “cicloalchil”, includ pe cele cu de la 3 la 10 atomi de carbon având unul sau mai multe inele condensate. În unele exemple de realizare, grupele cicloalchil includ grupele alchil ciclice C4-C7 sau C3-C4. Exemplele nelimitative de grupe cicloalchil includ adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil și alții asemenea.

În cazul termenilor care includ termenul “alchil” precum “alchilcicloalchil,” “cicloalchilalchil,” “alchilamino,” sau “dialchilamino” se va înțelege că aceștia conțin o grupă alchil precum este definit mai sus legată de altă grupă funcțională, unde grupul este legat de compus prin ultima grupă enumerată, așa cum este înțeles de cei calificați în domeniu.

Termenul “alchenil” se referă la ambele lanțuri de carbon lineare și ramificate care au cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. În unele exemple de realizare, grupele alchenil pot include grupele alchenil C2-C20. În alte exemple de realizare, alchenilul include grupele alchenil C2-C12, C2-C10, C2-C8, C2-C6 sau C2-C4. Într-un exemplu de realizare al alchenilului, numărul de legături duble este 1-3, într-un alt exemplu de realizare al alchenilului, numărul legăturilor duble este una sau două. Alte intervale de legături duble carbon-carbon și numere carbon sunt de asemenea contemplate în dependență de localizarea fragmentului alchenil pe moleculă. Grupele “C2-C10-alchenil” pot include mai mult decât o legătură dublă în lanț. Exemplele includ, dar nu se limitează la, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metil-etenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 2-metil-2-propenil; 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil și 1-etil-2-metil-2-propenil.

“Alchinil” se referă la ambele lanțuri de carbon, lineare și ramificate, care au cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Într-un exemplu de realizare a alchinilului, numărul de legături triple este 1-3; Într-un alt exemplu de realizare a alchinilului, numărul de legături triple este una sau două. În unele exemple de realizare, grupele alchinil includ grupe alchinil C2-C20. În alte exemple de realizare, grupele alchinil pot include grupe alchinil C2-C12, C2-C10, C2-C8, C2-C6 sau C2-C4. Alte intervale de legături triple carbon-carbon și numere de carbon sunt de asemenea cuprinse în dependență de localizarea fragmentului alchenil pe molecule. De exemplu, termenul “C2-C10-alchinil” așa cum este folosit aici se referă la o grupă hidrocarbură nesaturată cu catenă liniară sau ramificată având 2 până la 10 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură triplă, precum etinil, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, n-but-1-in-1-il, n-but-1-in-3-il, n-but-1-in-4-il, n-but-2-in-1-il, n-pent-1-in-1-il, n-pent-1-in-3-il, n-pent-1-in-4-il, n-pent-1-in-5-il, n-pent-2-in-1-il, n-pent-2-in-4-il, n-pent-2-in-5-il, 3-metilbut-1-in-3-il, 3-metilbut-1-in-4-il, n-hex-1-in-1-il, n-hex-1-in-3-il, n-hex-1-in-4-il, n-hex-1-in-5-il, n-hex-1-in-6-il, n-hex-2-in-1-il, n-hex-2-in-4-il, n-hex-2-in-5-il, n-hex-2-in-6-il, n-hex-3-in-1-il, n-hex-3-in-2-il, 3-metilpent-1-in-1-il, 3-metilpent-1-in-3-il, 3-metilpent-1-in-4-il, 3-metilpent-1-in-5-il, 4-metilpent-1-in-1-il, 4-metilpent-2-in-4-il sau 4-metilpent-2-in-5-il și alții asemenea.

Termenul “haloalchil” se referă la o grupă alchil, așa cum este definită aici, care este substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen. De exemplu haloalchilul C1-C4 include, fără a se limita la, clorometil, bromometil, diclorometil, triclorometil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorofluorometil, diclorofluorometil, clorodifluorometil, 1-cloroetil, 1-bromoetil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2-dicloro-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil și alții asemenea.

Termenul “haloalchenil” se referă la o grupă alchenil, așa cum este definită aici, care este substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

Termenul “haloalchinil” se referă la o grupă alchinil, așa cum este definită aici, care este substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

“Alcoxi” se referă la alchil-O-, unde alchilul este așa cum este definit mai sus. În mod similar, termenii “alcheniloxi,” “alchiniloxi,” “haloalcoxi,” “haloalcheniloxi,” “haloalchiniloxi,” “cicloalcoxi,” “cicloalcheniloxi,” “halocicloalcoxi,” și “halocicloalcheniloxi” se referă la grupele alchenil-O-, alchinil-O-, haloalchil-O-, haloalchenil-O-, haloalchinil-O-, cicloalchil-O-, cicloalchenil-O-, halocicloalchil-O-, și halocicloalchenil-O-, respectiv, unde alchenil, alchinil, haloalchil, haloalchenil, haloalchinil, cicloalchil, cicloalchenil, halocicloalchil, și halocicloalchenil sunt precum sunt definite mai sus. Exemplele de C1-C6-alcoxi includ, dar nu se limitează la, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi și alții asemenea.

Termenul “alchiltio” se referă la alchil-S-, unde alchilul este precum este definit mai sus. În mod similar, termenul “haloalchiltio,” “cicloalchiltio,” și alții asemenea, se referă la haloalchil-S- și cicloalchil-S- unde haloalchil și cicloalchil sunt precum sunt definite mai sus.

Termenul “alchilsulfinil” se referă la alchil-S(O)-, unde alchilul este precum este definit mai sus. În mod similar, termenul “haloalchilsulfinil” se referă la haloalchil-S(O)- unde haloalchilul este precum este definit mai sus.

Termenul “alchilsulfonil” se referă la alchil-S(O)₂-, unde alchilul este precum este definit mai sus. În mod similar, termenul “haloalchilsulfonil” se referă la haloalchil-S(O)₂- unde haloalchilul este precum este definit mai sus.

Termenul alchilamino și dialchilamino se referă la alchil-NH- și (alchil)₂N- unde alchilul este precum este definit mai sus. În mod similar, termenul “haloalchilamino” se referă la haloalchil-NH- unde haloalchilul este precum este definit mai sus.

Termenul “alchilcarbonil,” “alcocixarbonil,” “alchilaminocarbonil,” și “dialchilaminocarbonil” se referă la alchil-C(O)-, alcoci-C(O)-, alchilamino-C(O)- și dialchilamino-C(O)- unde alchil, alcoci, alchilamino și dialchilamino sunt precum sunt definite mai sus. În mod similar, termenul “haloalchilcarbonil,” “haloalcocixarbonil,” “haloalchilaminocarbonil,” și “dihaloalchilaminocarbonil” se referă la grupele haloalchil-C(O)-, haloalcoci-C(O)-, haloalchilamino-C(O)- și dihaloalchilamino-C(O)- unde haloalchil, haloalcoci, haloalchilamino și dihaloalchilamino sunt precum sunt definite mai sus.

“Aril” se referă la un grup carbociclic aromatic monovalent cu de la 6 la 14 atomi de carbon având un singur inel sau mai multe inele condensate. În unele exemple de realizare, grupele aril includ grupele aril C₆-C₁₀. Grupele aril includ, dar nu se limitează la, fenil, bifenil, naftil, tetrahidronaftil, fenilciclopropil și indanil. Grupele aril pot fi nesubstituite sau substituite cu unul sau mai multe fragmente

selectate din halogen, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, haloalchil, haloalchenil, haloalchinil, halocicloalchil, halocicloalchenil, alcoxi, alcheniloxi, alchinoxiloxi, haloalcoxi, haloalcheniloxi, haloalchiniloxi, cicloalcoxi, cicloalcheniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalcheniloxi, alchiltio, haloalchiltio, cicloalchiltio, halocicloalchiltio, alchilsulfinil, alchenilsulfinil, alchinil-sulfinil, haloalchilsulfinil, haloalchenilsulfinil, haloalchinilsulfinil, alchilsulfonyl, alchenilsulfonyl, alchinilsulfonyl, haloalchil-sulfonyl, haloalchenilsulfonyl, haloalchinilsulfonyl, alchilamino, alchenilamino, alchinilamino, di(alchil)amino, di(alchenil)-amino, di(alchinil)amino, sau trialchilsilil.

Termenul "aralchil" se referă la un grup aril care este legat de compusul părinte printr-o punte de alchilenă diradicală, $(-CH_2-)_n$, unde n este 1-12 și unde "aril" este precum este definit mai sus.

"Heteroarilul" se referă la un grupul aromatic monovalent cu de la 1 la 15 atomi de carbon, preferabil de la 1 la 10 atomi de carbon, având unul sau mai mulți heteroatomi de oxigen, azot, și sulf în cadrul inelului, preferabil de la 1 la 4 heteroatomi, sau 1 până la 3 heteroatomi. Heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați. Asemenea heterogrupe aril pot avea un singur inel (de ex., piridil sau furil) sau mai multe inele condensate cu condiția că punctul de legătură este printr-un atom a inelului heteroaril. Heteroarilii considerați preferabili includ piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, pirolil, indolil, chinolinil, izochinolinil, cinnolinil, chinazolinil, chinoxalinil, ftalazinil, 1,2,3-benzotriazinil, 1,2,4-benzotriazinil, furanil, tienil, furil, pirolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, izotiazolil, 1,3,4-tiadazolil, pirazolil benzofuranil, și benzotienil. Inelele heteroaril pot fi nesubstituie sau substituie cu unul sau mai multe fragmente așa cum sunt descrise pentru aril mai sus.

"Heterociclic," "heterociclic" sau "heterociclo" se referă la grupe ciclice complet saturate sau nesaturate, grupele ciclice, de exemplu, sisteme de inele monociclice cu de la 3 la 7 membri sau monociclice cu de la 4 la 7 membri; biciclice cu de la 7 la 11 membri, sau triciclice cu de la 10 la 15 membri, care au în inel unul sau mai mulți heteroatomi de oxigen, sulf sau azot, preferabil de la 1 la 4 sau 1 la 3 heteroatomi. Heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați și heteroatomii de azot pot fi opțional cuaternizați. Grupa heterociclică poate fi legată de oricare heteroatom sau atom de carbon al inelului sau al sistemului de inele și poate fi nesubstituie sau substituie cu unul sau mai multe fragmente așa cum se descrie pentru grupele aril mai sus.

Grupele heterociclice monociclice considerate exemplare includ, dar nu se limitează la, pirolidinil, pirolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, izoxazolinil, izoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, izotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiridinil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxid, tiamorfolinil sulfonă, 1,3-dioxolan și tetrahidro-1,1-dioxotienil, triazolil, triazinil, și alții asemenea.

Grupele heterociclice biciclice considerate exemplare includ, dar nu se limitează la, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzotienil, chinuclidinil, chinolinil, tetra-hidroizochinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, benzopiridinil, indolizininil, benzofuril, cromonil, coumarinil, benzopiridinil, cinnolinil, chinoxalinil, indazolil, pirolipiridinil, furipiridinil (precum furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil]sau furo[2,3-b]piridinil), dihidroizindolil, dihidrochinazolinil (precum 3,4-dihidro-4-oxo-chinazolinil), tetrahidrochinolinil și alții asemenea.

Grupele heterociclice triciclice considerate exemplare includ carbazolil, benzidolil, fenantrolinil, acridinil, fenantridinil, xantenil, și alții asemenea.

Halogen înseamnă atomi de fluor, clor, brom și iod. Denumirea "halo" (de ex. așa cum este ilustrat în termenul haloalchil) se referă la toate gradele de substituție de la o singură substituție până la o substituție perhalo (de ex. așa cum este ilustrat cu metil ca clorometil $(-CH_2Cl)$, diclorometil $(-CHCl_2)$, triclorometil $(-CCl_3)$).

Termenul "amorf" aplicat la afoxolaner aici se referă la o stare solidă unde moleculele de afoxolaner sunt prezente într-un aranjament neordonat și nu formează o structură cristalină sau unitate celulară perceptibilă. Atunci când este supus la difracție cu raze X pe pulbere, afoxolanerul amorf nu produce nici un fel de picuri cristaline caracteristice.

Termenul "puritate chimică" se referă la nivelul general de produs necesar. Dacă un compus este prezent în forme enantiomerice, "puritatea chimică" așa cum este folosit aici va include ambele forme enantiomerice în calcularea nivelului general de produs necesar. Dacă un compus este prezent în forme de solvat, "puritatea chimică" așa cum este folosit aici va include solvatul în calcularea nivelului general de produs necesar. Impuritățile pot fi în formă de, de exemplu, prezența reagenților nedoriti ai procesului, intermediarilor nedoriti ai procesului, degradarea produselor sau oxidarea produselor. Într-un exemplu de realizare particular puritatea chimică este înaltă, care este mai mare decât 90% puritate chimică, în special

mai sus de 92.5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% și include 100%. Purity poate fi măsurată printr-o varietate de tehnici, incluzând analiza HPLC.

Termenul "enantiomer" și "enantiomeric" se referă la o moleculă care nu poate fi suprapusă pe imaginea sa în oglindă și prin urmare este optic activă unde enantiomerul rotește planul luminii polarizate într-o direcție și imaginea compusului din oglindă rotește planul luminii polarizate în direcție opusă.

Termenul "exces enantiomeric" sau "e.e." așa cum este folosit aici se referă la o diferență între cantitatea unui enantiomer și cantitatea altor enantiomeri care sunt prezenți în amestecul produsului. Valoarea excesului enantiomeric în fiecare exemplu propus mai jos oferă un indiciu a cantității relative a fiecărui enantiomer. Valoarea este definită ca diferența între procentajele relative pentru cei doi enantiomeri. Astfel, de exemplu, atunci când procentajul enantiomerului (S) al compusului invenției este 97.5% și procentajul pentru enantiomerul (R) este 2.5%, excesul enantiomeric pentru enantiomerul (S) este 95%.

Așa cum este folosit aici, termenul "purity chirală" sau "purity enantiomerică" se referă la procentajul ariei HPLC a enantiomerului compusului în raport cu aria HPLC a combinației ambilor enantiomeri în amestec măsurată prin analiza HPLC chirală, excluzând alți compuși sau alte impurități. De exemplu, purity chirală a enantiomerului (S) al afoxolanerului este calculată cu ajutorul ecuației $S / (S + R) \times 100\%$, cu S și R reprezentând suprafețele picurilor afoxolanerului (S) și (R)-afoxolanerului, respective, măsurate prin analiza HPLC chirală.

Termenul "izolat" așa cum este folosit aici, cu referire la formele solide ale afoxolanerului din prezenta descriere corespunde unei forme solide a afoxolanerului care este separată în mod fizic de amestecul de reacție în care acesta este format.

Termenul "polimorf non-solvat" sau "formă cristalină non-solvat" se referă la o formă cristalină care nu are o moleculă de solvent legată în rețeaua cristalină. În orice caz, cristalele pot conține cantități reziduale de solvat care nu sunt legate în rețeaua cristalină.

Termenul "polimorf", așa cum este folosit aici, se referă la structuri cristaline diferite (de forme solvate sau non-solvate) în care un compus se poate cristaliza.

Termenul "racemic" sau "racemat", și alți termeni asemănători se referă la proporții în general echimolare a doi enantiomeri ai unui compus. De exemplu, afoxolanerul este un racemat conținând cantități echimolare de enantiomeri (S) și (R) ai compusului.

Termenul "sămânță" așa cum este folosit aici poate fi folosit ca substantiv pentru a descrie una sau mai multe cristale ale unui compus cristalin (de ex., afoxolaner racemic) folosit pentru a induce cristalizarea compusului. De exemplu, dacă aceasta este necesară pentru producerea afoxolanerului cristalin (racemic), cristalele seminte folosite la sporirea procesului de cristalizare pot fi cristale de afoxolaner racemic. Termenii "a însămânță" sau "însămânțare" pot de asemenea fi folosiți ca un verb pentru a descrie acțiunea de introducere a unui sau mai multor cristale menționate ale unui compus într-un mediu (incluzând, dar fără a se limita la de ex., o soluție, un amestec, o suspensie, sau o dispersie) astfel având ca rezultat formarea mai multor cristale de același fel ale compusului (de ex., formarea compusului afoxolaner racemic).

Termenul "hidrat", "hidrat polimorf" sau "formă cristalină hidrat" se referă la o formă cristalină a unui compus care are una sau mai multe molecule de apă legate în structura cristalină.

Termenul "solvat", "solvat polimorf" sau "formă cristalină solvat" se referă la o formă cristalină a unui compus care are una sau mai multe molecule de un solvent legate în structura cristalină.

Stereoizomeri și forme polimorfe

Așa cum este discutat mai sus, va fi apreciat de cei calificați în domeniu că anumiți compuși pot exista și fi izolați ca forme optic active și racemice. Compușii având unul sau mai multe centre chirale, precum agenții activi izoxazolinici ai invenției, pot fi prezenți ca singuri enantiomeri sau diastereomeri sau ca amestecuri de enantiomeri și/sau diastereomeri. Centrele chirale în molecule pot include un atom de sulf. De exemplu, este bine cunoscut în domeniu că compușii sulfoxid pot fi optic activi și pot exista ca singuri enantiomeri sau amestecuri racemice. În plus, compușii invenției pot include alte centre chirale în plus la atomul de carbon chiral în inelul izoxazolinic, fapt ce rezultă într-un număr teoretic de izomeri optic activi. Unde compușii din compoziția invenției includ n centre chirale, compușii pot cuprinde de la $2n$ izomeri optici. Prezenta invenție cuprinde enantiomeri specifici sau diastereomeri ai fiecărui compus precum și amestecuri de diferiți enantiomeri și/sau diastereomeri ai compușilor invenției care posedă proprietățile utile descrise aici.

Compușii din compozițiile prezentei invenții pot de asemenea fi prezenți în diverse forme solide precum diferite forme cristaline sau în formă de solid amorf. Prezenta invenție cuprinde diverse forme cristaline precum și forme amorse ale compușilor invenției. În plus, compușii din compozițiile invenției pot exista ca hidrați sau solvați, în care o anumită cantitate stoichiometrică de apă sau un solvent se

asociază cu moleculele în forma cristalină. Compozițiile invenției pot include hidrați și solvați ai agenților activi.

De asemenea aici este descrisă o formă solidă cristalină solvatată a compusilor izoxazolinici cu formula (I) cu un solvent aromatic. De asemenea aici este descrisă o formă solidă cristalină solvatată a afoxolanerului (S) cu un solvent aromatic. De asemenea aici este descrisă un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S). Așa cum este discutat mai sus, cristalizarea enantiomerului (S) al afoxolanerului dintr-un amestec de enantiomeri (S) și (R) ai afoxolanerului îmbogățit în enantiomerul (S) obținut din reacția compusului (IIA-1) cu hidroxilamina în prezență unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa-13-1) rezultă într-o purificare surprinzătoare a produsului și îmbogățirea enantiomerului (S) necesar. În dependență de utilizarea intenționată a formei solide a afoxolanerului, considerațiile de procesare pot favoriza selecția unei forme solide specifice sau unei combinații specifice a unei asemenea forme solide. Utilizarea unei forme cristaline solvate, precum o formă solvat-toluen cristalină, în loc de forme non-solvate într-o compoziție poate elimina o etapă de procesare, și anume dizolvarea, pentru acele procese care în caz contrar s-ar desfășura prin dizolvarea unei forme cristaline solvate. E. Shefter și T. Higuchi au măsurat ratele relative de dizolvare ale câtorva forme cristaline solvate și non-solvate ale produselor farmaceutice importante, J. Pharm. Sci., 52 (8), (1963), 781-91.

S-a descoperit că solvatul-toluen cristalin al afoxolanerului (S) conține două molecule a compusului și două molecule de toluen precum este arătat în Figura 9 și descris în Exemplul 12. Solvatul-toluen al afoxolanerului (S) poate fi preparat prin cristalizarea afoxolanerului (S) din toluen pur sau dintr-un amestec de solvenți conținând toluen (de ex. ciclohexan/toluen) prin metode cunoscute în domeniu, incluzând procedeele descrise în Exemple 7, 8 și 12. Cristalizarea poate de asemenea fi desfășurată prin dizolvarea afoxolanerului (S) sau a unei probe de afoxolaner îmbogățit cu enantiomerul (S) în toluen sau a unui amestec de solvenți conținând toluen într-o concentrație care este o suspensie la o temperatură la care compusul va cristaliza (de ex. temperatura ambiantă sau mai joasă) și o soluție la temperatură ridicată și apoi răcirea lentă până la temperatura țintă pentru a induce cristalizarea solvatului-toluen al afoxolanerului (S) dorit.

Așa cum este descris aici afoxolanerul (S) este dizolvat în toluen (opțional în prezență unui al doilea solvent) la o temperatură ridicată și apoi răcit pentru a induce cristalizarea. Așa cum este descris aici afoxolanerul (S) este dizolvat în toluen sau într-un amestec de solvenți conținând toluen, prin încălzirea combinației la o temperatură de la aproximativ 30° C la punctul de fierbere al solventului. Așa cum este descris aici afoxolanerul (S) este dizolvat în toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen, prin încălzirea combinației la o temperatură de la aproximativ 30° C la aproximativ 100° C. Mai tipic, afoxolanerul (S) este dizolvat în toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen, prin încălzirea combinației la o temperatură de la aproximativ 30° C la aproximativ 80° C, de la aproximativ 50° C la aproximativ 80° C, de la aproximativ 40° C la aproximativ 70° C sau de la aproximativ 50° C la aproximativ 70° C. Așa cum este descris aici amestecul este încălzit la o temperatură de la aproximativ 55°C la aproximativ 65° C sau de la aproximativ 50°C la aproximativ 60° C. Așa cum este descris aici amestecul este încălzit la o temperatură de la aproximativ 30° C la aproximativ 50° C.

O dată ce amestecul afoxolanerului (S) în toluen sau un amestec de solvenți conținând toluen este în soluție, solvatul-toluen cristalin al afoxolanerului (S) este obținut prin răcirea lentă a amestecului. Așa cum este descris aici amestecul este răcit la o temperatură de mai puțin de aproximativ 30° C sau mai puțin de aproximativ 20° C. Așa cum este descris aici amestecul este răcit lent la mai puțin de aproximativ 15° C sau mai puțin de aproximativ 10° C. Așa cum este descris aici amestecul este răcit la mai puțin de aproximativ 5° C.

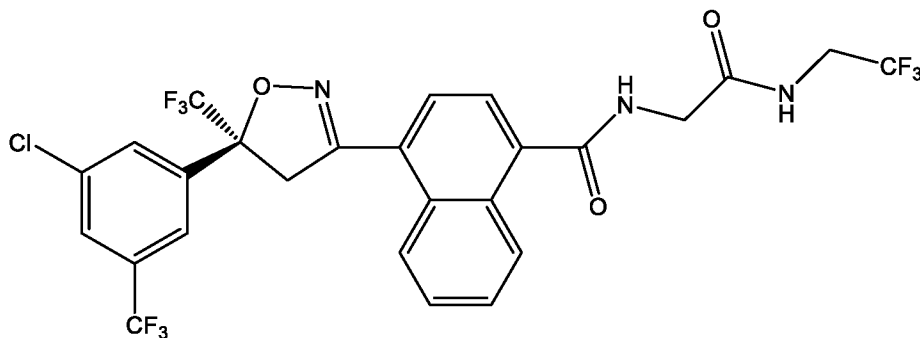
Atunci când cristalizarea este desfășurată în prezență unui al doilea solvent, raportul de toluen și solventul secundar poate fi de la aproximativ 20:80 la aproximativ 99:1 toluen față de solventul secundar prin volum. Alternativ raportul de volumului de toluen față de solventul secundar poate fi de la aproximativ 30:70 la aproximativ 99:1, de la aproximativ 40:60 la aproximativ 99:1 sau de la aproximativ 50:50 la aproximativ 99:1. Alternativ raportul de toluen față de solventul secundar poate fi de la aproximativ 40:60 la aproximativ 90:10, de la aproximativ 50:50 la aproximativ 90:10 sau de la aproximativ 50:50 la aproximativ 80:20. Alternativ raportul poate fi de la aproximativ 40:60 la aproximativ 80:20, aproximativ 50:50 la aproximativ 75:25, toluen față de solventul secundar, după volum. Așa cum este descris aici solventul secundar va fi un solvent alifatic incluzând, dar fără a se limita la, pentan, hexani, heptan, octan, ciclopentan, ciclohexan, și alții asemenea.

Solvatul-toluen cristalin al afoxolanerului (S) poate fi preparat prin dizolvarea compusului în toluen sau într-un amestec de solvenți conținând toluen, și adăugarea unui solvent la amestec în care afoxolanerul (S) are solubilitate scăzută (de ex. un antisolvent). Așa cum este descris aici cristalizarea solvatului-toluen cristalin al afoxolanerului (S) poate fi indusă prin adăugarea unui solvent alifatic precum cei descriși mai sus.

O dată ce solvatul-toluen cristalin al afoxolanerului (S) este format, acesta poate fi izolat prin filtrare sau alte metode cunoscute în domeniu (de ex. centrifugare) și uscat, opțional sub vid, pentru a elimina excesul de solvent.

5 Sursa afoxolanerului (S) pentru cristalizare poate fi o altă formă solidă a afoxolanerului (S) (de ex. formă amorfă sau altă formă cristalină) sau o soluție conținând afoxolaner (S) într-un alt solvent ca în Exemplele 7 și 8. Alte metode de cristalizare cunoscute în domeniu pot fi folosite.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) (structură arătat mai jos),



10 precum este caracterizat prin Difracția cu raze X pe pulbere (XRPD) și/sau Calorimetrie de scanare diferențială (DSC) descriși în Exemplul 12.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă unul sau mai multe dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 prezentate în Tabelul 2 mai jos și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

15 Tabel 2

	Unghi
	2-theta °
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

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă unul sau mai multe dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 arătat Tabelul 3 mai jos și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

Tabel 3

	Unghi
	2-theta °
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

- 5 De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă unul sau mai multe dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 arătate Tabelul 4 mai jos și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

Tabel 4

	Unghi
	2-theta °
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

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă cel puțin șapte dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 pe una sau mai multe dintre pozițiile arătate în Tabelul 2, Tabel 3 sau Tabel 4 mai sus și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă cel puțin cinci dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 pe una sau mai multe dintre pozițiile arătate în Tabelul 2, Tabel 3 sau Tabel 4 mai sus și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă cel puțin trei dintre picurile caracteristice exprimate în grade 2-theta (2θ) ± 0.2 pe una sau mai multe dintre pozițiile arătate în Tabelul 2, Tabel 3 sau Tabel 4 mai sus și Figura 8 precum s-a determinat prin metoda descrisă în Exemplul 12.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă între aproximativ 70° C și aproximativ 90° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă între aproximativ 75° C și aproximativ 90° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă între aproximativ 80° C și aproximativ 90° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă între aproximativ 83° C și aproximativ 87° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă de aproximativ 85° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) care manifestă o endotermenă de aproximativ 84.7° C precum este descris în Exemplul 12 și arătat în Figura 7.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S), unde cel puțin 90% din forma solidă este o formă solvat-toluen cristalină.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S), unde cel puțin 80% din forma solidă este o formă solvat-toluen cristalină.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S), unde cel puțin 70% din forma solidă este o formă solvat-toluen cristalină.

De asemenea aici este descris un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S), unde cel puțin 60% din forma solidă este o formă solvat-toluen cristalină.

De asemenea aici sunt descrise compoziții pesticidale sau paraziticide conținând o formă solvat-toluen cristalină a afoxolanerului (S) singură, sau în combinație cu alți agenți activi, împreună cu purtători și diluanți farmaceutic sau agricol acceptabili.

De asemenea aici sunt descrise compoziții pesticidale sau paraziticide conținând un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) singur, sau în combinație cu unul sau mai mulți sau agenți activi și purtători și diluanți adiționali, farmaceutic sau agricol acceptabili, unde cel puțin 80% din forma solidă a afoxolanerului (S) este o formă solvat-toluen cristalină a afoxolanerului (S).

De asemenea aici sunt descrise compoziții pesticidale or paraziticide conținând un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) singur, sau în combinație cu unul sau mai mulți sau agenți activi și purtători și diluanți adiționali, farmaceutic sau agricol acceptabili, unde cel puțin 70% din forma solidă a afoxolanerului (S) este o formă solvat-toluen cristalină a afoxolanerului (S).

De asemenea aici sunt descrise compoziții pesticidale or paraziticide conținând un solvat-toluen cristalin al afoxolanerului (S) singur, sau în combinație cu unul sau mai mulți sau agenți activi și purtători și diluanți adiționali, farmaceutic sau agricol acceptabili, unde cel puțin 60% din forma solidă a afoxolanerului (S) este o formă solvat-toluen cristalină a afoxolanerului (S).

Săruri

De asemenea cuprinse în domeniul invenției sunt sărurile acide sau bazice, după caz, ale compușilor invenției reprezentate aici.

Termenul "acid" cuprinde toți acizii organici sau anorganici farmaceutic acceptabili. Acizii anorganici includ acizi minerali precum acizii hidrohalogenați precum acid bromhidric și acid clorhidric, acid sulfuric, acizi fosforici și acid azotic. Acizii organici includ toți acizii carboxilici, diacizi carboxilici,

triacizi carboxilici și acizii grași alifatici, aliciclici și aromatici, farmaceutic acceptabili. Într-un exemplu de realizare a acizilor, acizii sunt acizi carboxilici alifatici C1-C20 cu catena liniară sau ramificată, saturați sau nesaturați, care sunt substituiți opțional prin halogen sau prin grupe hidroxil, sau acizi carboxilici aromatici C6-C12. Exemplele de asemenea acizi sunt acid carbonic, acid formic, acid acetic, acid propionic, izoacid propionic, acid valerianic, acizi α -hidroxi precum acid glicolic și acid lactic, acid cloroacetic, acid benzoic, acid metan sulfonic, și acid salicilic. Exemplele de diacizi carboxilici includ acid oxalic, acid malic, acid succinic, acid tartric, acid fumaric, și acid maleic. Un exemplu de un acid tricarboxilic este acidul citric. Acizi grași includ toți acizii carboxilici alifatic sau aromatici saturați sau nesaturați farmaceutic acceptabili având de la 4 la 24 atomi de carbon. Exemplele includ acid butiric, izoacid butiric, acid sec-butiric, acid lauric, acid palmitic, acid stearic, acid oleic, acid linoleic, acid linolenic, și acid fenilsteric. Alți acizi includ acid gluconic, acid glucoheptonic și acid lactobionic.

Termenul "bază" cuprinde toate bazele organice sau anorganice farmaceutic acceptabile, incluzând hidroxizi, carbonați sau bicarbonați ai metalelor alcaline sau metalelor alcalino-pământoase. Sărurile formate cu asemenea baze includ, de exemplu, sărurile metalelor alcaline și metalelor alcalino-pământoase, incluzând, dar fără a se limita la, săruri de litiu, sodiu, potasiu, magneziu sau calciu. Sărurile formate cu bazele organice includ hidrocarburi și săruri ale aminelor heterociclice obișnuite, care includ, de exemplu, săruri de amoniu (NH_4^+), săruri alchil- și dialchil amoniu, și săruri ale aminelor ciclice precum sărurile de morfolină și piperidină.

Compoziții veterinare

Compuși cu formula (I) îmbogățiți cu enantiomerul (S) și compozițiile conținând compuși sunt utile pentru prevenirea și tratamentul infestațiilor/infecțiilor parazitare la animale. Compozițiile descrise aici includ o cantitate eficientă de cel puțin un compus al izoxazolinei cu formula (I) îmbogățit în enantiomerul (S), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în combinație cu un purtător sau diluant farmaceutic acceptabil și opțional alți excipienți inactivi și opțional în combinație cu unul sau mai mulți sau agenți activi adiționali. Așa cum este descris aici compozițiile paraziticide veterinare cuprind o cantitate eficientă de izoxazolină cu formula IA, așa cum este descris mai sus, îmbogățită cu enantiomerul (S), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3. De asemenea aici sunt descrise compoziții paraziticide veterinare conținând afoxolaner îmbogățit cu enantiomerul (S) așa cum este descris mai sus.

Compozițiile pot fi într-o varietate de forme solide și lichide care sunt potrivite pentru diverse forme de aplicare sau administrate la un animal. De exemplu, compozițiile veterinare pot fi în compoziții potrivite pentru administrarea orală, administrarea injectabilă, incluzând administrarea subcutanată și parenterală, și administrarea topică (de ex. spot-on sau pour-on). Compozițiile sunt intenționate pentru a fi administrate la un animal incluzând, dar fără a se limita la, mamifere, păsări și pești. Exemplele de mamifere includ, dar nu se limitează la oamenii, bovine, oi, capre, lame, alpaca, porci, cai, măgari, câini, pisici și alte șeptele sau mamifere domestice. Exemplele de păsări includ curcani, găini, struți și alte șeptele sau păsări domestice. Utilizarea compuşilor cu formula (I) îmbogățiți în enantiomerul (S) pentru a proteja animalele de companie, precum câini și pisici, și animale din șeptel, precum bovine și oi, de ectoparaziți este util în special.

Compoziții agricole

De asemenea aici sunt descrise compoziții agricole conținând compuși cu formula (I), formula IA îmbogățiți în enantiomerul (S), incluzând afoxolaner (S). Compozițiile pot fi folosite pentru combaterea dăunătorilor care provoacă daune plantelor, materialelor de înmulțire a plantelor și semințelor, sau materialelor derivate din lemn. Compuși cu formula (I) îmbogățiți cu enantiomerul (S) pot fi convertiți în compoziții obișnuite, de ex. soluții, emulsii, suspensii, prafuri, pudre, paste, granule și soluții direct pulverizabile. Forma de utilizare depinde de scopul particular și metoda de aplicare. Formulările și metodele de aplicare sunt alese pentru a asigura în fiecare caz o distribuție fină și uniformă a compusului cu formula (I) conform prezentei invenții.

De asemenea aici este descrisă o compoziție agricolă pentru a combate asemenea dăunători ai animalelor, care include o asemenea cantitate de cel puțin un compus cu formula (I), formula IA unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3 îmbogățită cu enantiomerul (S), incluzând afoxolaner (S), sau săruri agricole utile ale acestuia, și cel puțin un lichid inert și/sau un purtător solid agricol acceptabil care are o acțiune pesticidală și, dacă este necesar, cel puțin un agent tensoactiv. O asemenea compoziție poate conține doar compusul activ cu formula (I) îmbogățit cu enantiomerul (S), sau o sare a acestuia, sau un amestec de câțiva compuși activi cu formula (I) îmbogățiți cu enantiomerul (S), sau sărurile acestora, conform prezentei invenții.

Compozițiile sunt obținute într-un mod cunoscut (vezi de ex. pentru revizuire US 3,060,084, EP-UN 707 445 (pentru concentrate lichide), Browning, "AgglomeRaportn", Chemic Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemic Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, paginile 8-

57 și et seq. WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley și Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 și Mollet, H., Grubemann, UN., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Germany), 2001, 2. D. A. Knowles, Chemistry și Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8), de exemplu prin extinderea compusului activ cu auxiliarii potriviți pentru compoziția produselor agrochimice, precum solvenți și/sau purtători, dacă este necesar emulgatori, agenți tensoactivi și dispersanți, conservanți, agenți antispumanti, agenți antigel, pentru compoziția de tratare a semințelor de asemenea opțional coloranți și/sau lianți și/sau agenți de gelificare.

Utilizări și Metode Veterinare

Compușii cu formula (I) îmbogățiți cu enantiomerul (S) sunt eficienți împotriva ectoparaziților și pot fi folosiți pentru a trata și preveni infestările parazitare la sau pe animale. De asemenea aici este descrisă o metodă de tratare sau prevenire a unei infestări ectoparazitare la sau pe un animal (de ex. un mamifer sau pasăre) presupunând administrarea unei cantități ectoparaziticide eficiente a unui compus cu formula (I) îmbogățit cu enantiomerul (S), sau săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia, sau a unei compoziție conținând compusul, la animalul. Într-un alt exemplu de realizare, metodele invenției cuprind administrarea unei cantități eficiente unui compus cu formula IA unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3 îmbogățit cu enantiomerul (S), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, la animal. Așa cum este descris aici metodele cuprind administrarea unei cantități eficiente de afoxolaner îmbogățit cu enantiomerul (S), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, la animal.

Când compușii cu formula (I) sau IA îmbogățiți cu enantiomerul (S), incluzând afoxolaner (S), sunt administrați în combinație cu alți compuși sunt activi împotriva endoparaziților, de asemenea aici este descrisă o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei infecții endoparazitare și a unei infestări endoparazitare la și pe un animal. Metoda include administrarea unei compoziții conținând o cantitate eficientă a unui compus cu formula (I), IA sau afoxolaner îmbogățit cu enantiomerul (S) în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ secundar, sau săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia, la animal.

Mamiferele care pot fi tratate includ dar nu se limitează la oameni, pisici, câini, bovine, găini, vaci, bizon, cerbi, capre, cai, lame, cămile, porci, oi și iaci, preferabil oameni, pisici sau câini.

Așa cum este descris aici compozițiile invenției conținând un compus cu formula (I) sau IA îmbogățit în enantiomerul (S) în combinație cu un compus adițional care este activ împotriva endoparaziților sunt eficiente împotriva endoparaziților care sunt rezistenți la agenți activ din clasa lactonelor macrociclice. Așa cum este descris aici compușii și compozițiile invenției sunt eficiente pentru controlarea *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* și *Trichostrongylus colubriformis* la mamifere sau păsări.

De asemenea aici este descrisă o metodă pentru tratarea infestărilor și/sau infecțiilor parazitare la un animal, presupunând administrarea unei cantități eficiente a unui compus cu formula (I) sau IA îmbogățit în enantiomerul (S), incluzând afoxolaner (S), în combinație cu o cantitate eficientă de activatori ai receptorilor GABA la nevertebrate, incluzând o avermectină sau milbemicină, la animalul care are nevoie de asta. Avermectinele care pot fi folosite în combinație cu compușii invenției includ, dar nu se limitează la abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, și selamectina. Milbemicinele care pot fi folosite în combinație cu compușii invenției includ, dar nu se limitează la, milbemectina, milbemicina D, milbemicin oxima, moxidctina și nemadectina. De asemenea sunt incluși derivații 5-oxo și 5-oxim ai avermectinelor și milbemicinelor menționate.

Așa cum este descris aici pentru tratamentul împotriva ectoparaziților, ectoparazitul este din genul Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes, și Felicola. Ectoparaziții supuși tratamentului includ dar nu se limitează la purici, căpușe, acarieni, țânțari, muște, păduchi, musculițe și combinații ale acestora. Exemplele specifice la câini și pisici includ dar nu se limitează la purici (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* și alții asemenea), căpușe (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyomma spp.* și alții asemenea), și acarieni (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.* și alții asemenea), păduchi (*Trichodectes spp.*, *Cheiletiella spp.*, *Linognathus spp.*, și alții asemenea), țânțari (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, și alții asemenea) și muște (*Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, și alții asemenea). Într-un alt exemplu de realizare pentru tratamentul împotriva ectoparaziți, ectoparazitul este un purice și/sau căpușă.

Exemplele adiționale de ectoparaziți care pot fi controlați cu compuși cu formula (I) și IA îmbogățiți cu enantiomeri (S), includ, dar nu se limitează la, căpușe *Rhipicephalus microplus* (căpușă caracteristică bovinelor), *Rhipicephalus decoloratus* și *Rhipicephalus annulatus*; miază precum *Dermatobia hominis* și *Cochliomyia hominivorax* (musca verde); miază la oi precum *Lucilia sericata*,
 5 *Lucilia cuprina* (cunoscută ca musca de carne în Australia, Noua Zeelandă și Africa de Sud). Muștele propriu zise, anume cele ale căror adulți constituie paraziți, precum *Haematobia irritans* (muște cu corn); păduchi precum *Linognathus vitulorum*, etc.; și acarieni precum *Sarcoptes scabiei* și *Psoroptes ovis*. Lista de mai sus nu este exhaustivă și alți ectoparaziți sunt bine cunoscuți în domeniu ca fiind dăunători pentru animale și oamenii. Aceștia includ, de exemplu larvele diptere migratoare.

10 Așa cum este descris aici atunci când se administrează împreună cu un alt compus care este activ împotriva endoparaziților, compuși și compozițiile pot fi folosite în tratarea sau prevenirea unei infecții endoparazitare a unuia dintre următorii paraziți: *Anoplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancilostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cilicociclus*, *Cilicodontophorus*, *Cilicoetaphanus*, *Crataostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipilidium*,
 15 *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongilus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongilus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxiuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongilus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongiloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongilus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, și combinațiile acestora. Într-un alt exemplu de realizare al invenției, parazitul este *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongilus axei*, *Trichostrongilus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Dirofilaria immitis*, și combinații ale acestora.

Utilizări și Metode non-veterinare

Datorită activității lor excepționale, compuși cu formula (I) îmbogățiți în enantiomerul (S), și în particular compuși cu formula IA unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, incluzând afoxolaner
 25 (S), pot fi folosiți pentru controlul dăunătorilor care dăunează culturilor, plantelor și materialelor făcute din lemn. În mod corespunzător, de asemenea aici este descrisă o metodă pentru controlul dăunătorilor animalelor, metodă care include tratarea dăunătorilor, surselor lor de alimentare, habitatului acestora sau terenului lor de reproducere sau a unei plante cultivate, a materialelor de înmulțire a plantelor (precum semințe), solului, teritoriului, materialului sau a mediului inconjurător în care dăunătorii cresc sau pot
 30 crește, sau materialele, plantele cultivate, materialele de înmulțire a plantelor (precum semințe), solurile, suprafețele sau spațiile să fie protejate de atacurile dăunătorilor sau infestare cu o cantitate eficientă din punct de vedere pesticidal de compus cu formula (I), formula IA unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, incluzând afoxolaner (S), sau sărurile acestuia, sau o compoziție conținând compuși.

Așa cum este descris aici metoda servește la protecția materialelor de înmulțire a plantelor
 35 (precum semințe) și a plantelor care cresc din acestea de atacul dăunătorilor sau infestare și include tratarea materialelor de înmulțire a plantelor (precum semințe) cu o cantitate eficientă din punct de vedere pesticidal de compus cu formula (I), formula IA unde X1, X2 și X3 sunt H, clor, fluor sau CF3, incluzând afoxolaner (S), sau o sare a acestuia acceptabilă din punct de vedere agricol precum este definit mai sus, sau cu o cantitate eficientă din punct de vedere pesticidal de compoziție agricolă precum este definit mai
 40 sus și mai jos. Metoda nu este limitată la protejarea "substratului" (plante, materiale de înmulțire a plantelor, materiale de sol etc.) care sunt tratate coform invenției, dar de asemenea are un efect preventiv, astfel, de exemplu, conform protejării unei plante care crește dintr-un material de înmulțire a plantelor (precum semințe), planta în sine nefiind tratată.

Așa cum este descris aici - cererile agricole, "dăunători ai animalelor" se referă la artropode și
 45 nematode, mai preferabil din insecte dăunătoare, arahnide și nematode, și chiar mai preferabil din insecte, arahnide și nematode.

EXEMPLE

Invenția este în continuare descrisă prin următoarele exemple nelimitative care ilustrează în
 50 continuare invenția, și nu sunt intenționate și nici nu trebuie interpretate pentru a limita scopul invenției.

*Denotă exemple care nu se încadrează în revendicări.

Toate temperaturile sunt date în grade Celsius; temperatura camerei înseamnă de la 20 la 25°C. Reagenți au fost procurați din surse comerciale sau preparate urmând procedeele din literatură. Pura
 55 chirală este determinată prin Analiza HPLC folosind o coloană chirală. Referința la volumul unui solvent sau reagent sunt bazate pe volumul materialului inițial folosind densitatea de 1 g/mL.

Bn =	benzil
DCM =	diclorometan
DMF =	dimetilformamida
ACN =	acetonitril
ech =	echivalenți molari

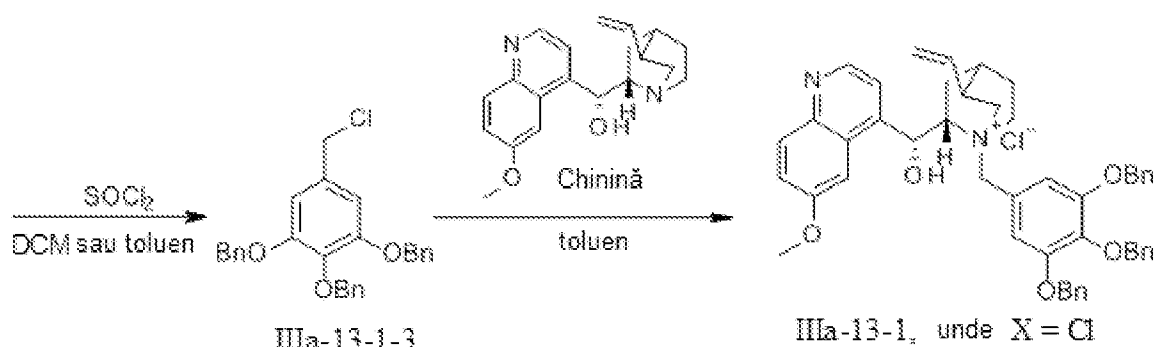
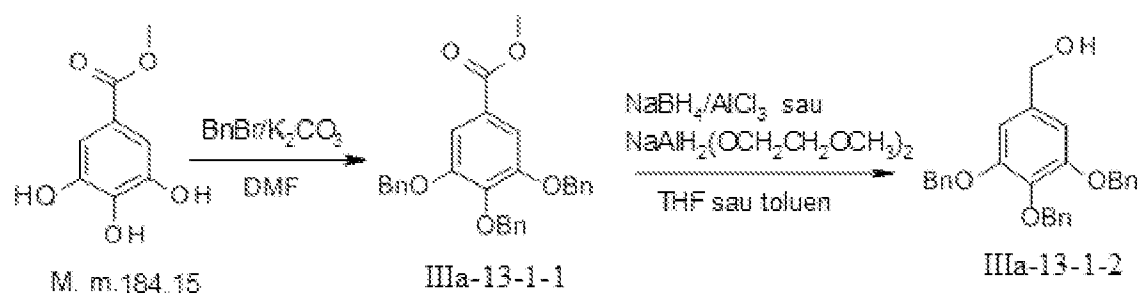
HPLC =	cromatografia cu lichide de presiune înaltă
PE =	eter de petrol
Red-Al =	hidruură de bis(2-metoxietoxi)aluminiiu sodiu
rt =	temperatura camerei
TEA =	trietilamina
THF =	tetrahidrofuran
min. =	minut
h =	ore
vol =	volum de solvent în raport cu volumul materiei prime, calculat presupunând o

10 densitate de 1 gram/mililitru.

Exemplul 1: Obținerea catalizatorului

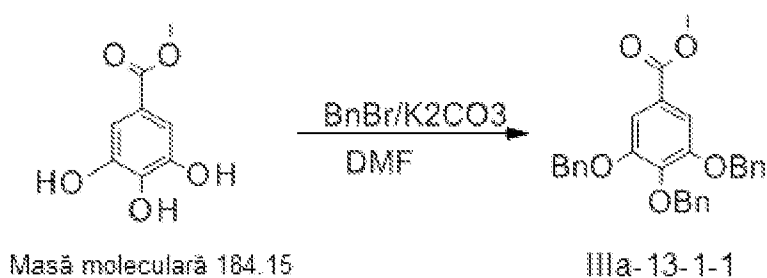
Catalizatorul de transfer de fază chiral cu formula (IIIa-13-1a) a fost preparat în conformitate cu exemplul de realizare arătat în schema 2 mai jos:

Schema 2



15

Etapă 1 Sinteza lui IIIa-13-1-1



Se încarcă dimetilformamida (DMF, 7.0 L, 10 volum) într-un balon de 20 de litri cu 4 găuri.

Se încarcă materialul inițial (700.0g, 1.0 eq) în balon.

Se încarcă K₂CO₃ (2622.9 g, 5.0 ech) în balon.

BnBr (2250.3 g, 3.5 ech) se adaugă cu picătura la amestec la 0~20°C.

Amestecul de reacție se încălzește la 60±5°C.

Amestecul de reacție se agită timp de 12 ore la 60±5°C.

Reacția este monitorizată până când conținutul materialului inițial ≤ 0.5%.

Amestecul de reacție se toarnă în 25.0 L de apă cu gheață.

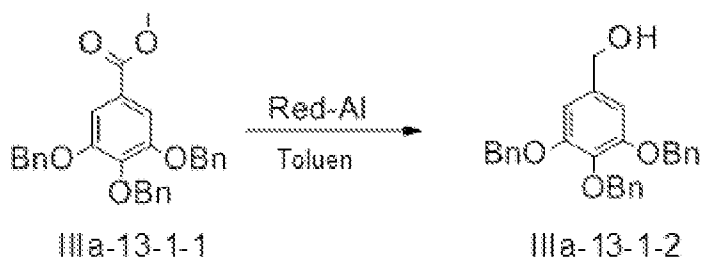
Se agită timp de 2 ore la 20±5°C.

Se filtrează produsul (solid) și rămășița de pe filtru se spală cu 5.0 L apă.

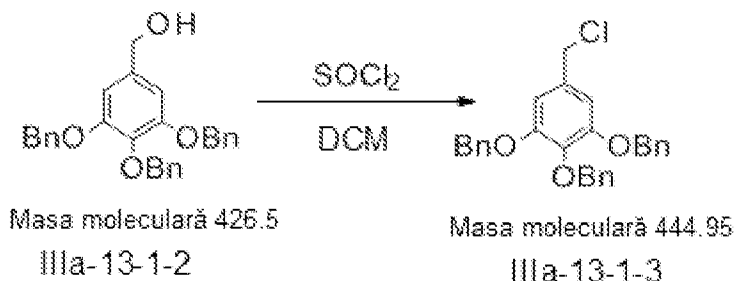
Produsul se usucă sub vid la 60 °C.

După uscare, se obțin 1500 g de produs. Puritatea produsului determinată prin HPLC este 99.0% și randamentul este 88.0%.

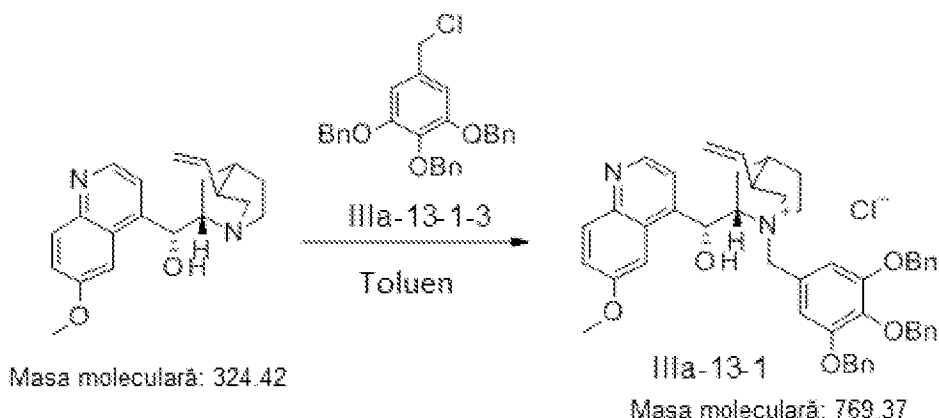
Etapa 2: Sinteza lui IIIa-13-1-2



- 5 Se încarcă toluen (21.0 L, 10 volum) într-un reactor de 50 L.
Se încarcă IIIa-13-1-1 (2045 g, 1.0 ech.) în reactor.
Amestecul se răcește la 0~10°C.
Hidruură de bis(2-metoxietoxi)aluminii sodiu (Red-Al, 3000 g, 2.3 ech.) se adaugă cu picătura în amestec la 0~10°C la agitare.
- 10 Amestecul de reacție este agitat timp de 5 ore la 15-20°C.
Reacția este monitorizată prin HPLC până când conținutul materialului inițial ≤ 0.5%.
După ce conversia este completă (≤ 0.5% material inițial) amestecul de reacție este turnat în 20.0 L de 10% NaOH la 10~20°C.
Amestecul rezultat este agitat timp de 2 ore la 10~15°C și apoi filtrat printr-un strat de pământ
- 15 de diatomee (de ex. Celite).
Rămășița de pe filtru se spală cu 10.0 L acetat de etil și spălăturile sunt combinate cu filtratul.
Fazele organice combinate filtrate se spală cu apa (10 L) și soluție de sare de bucătărie (5.0 L) o dată fiecare.
- 20 Faza organică este concentrată la aproximativ 2 volume.
Faza organică concentrată este apoi diluată cu eter de petrol (PE, 20 L).
Faza organică diluată este re-concentrată la aproximativ 2 volume și apoi filtrată.
Rămășița de pe filtru se spală cu 5.0 L de EP și apoi uscată sub vid la 30-40°C, formând 1660 g de IIIa-13-1-2 (86.0% randament) cu o puritate de 98.7%.
- Etapa 3 Sinteza lui IIIa-13-1-3



- 25 Se încarcă diclorometan (DCM, 29.0 L, 10 volume) într-un reactor de 50 L.
Se încarcă IIIa-13-1-2 (2.9 kg, 1.0 ech.) în reactorul de 50 L și se răcește la aproximativ -5 la 0°C.
- 30 Se încarcă SOCl2 (900 g, 1.1 ech.) în reactor la -5~0°C.
Amestecul de reacție se agită timp de 5 ore la -5~5°C.
Mersul reacției este monitorizată prin TLC până la sfârșit.
Amestecul se concentrează la 2 volume.
Reziduul se diluiază cu PE (20 L).
- 35 Amestecul se re-concentrează la 2 volume.
Reziduul concentrat se diluiază cu PE (20 L).
Amestecul se re-concentrează la 2 volume.
Amestecul se filtrează și rămășița de pe filtru se spală cu PE (5.0 L).
Rămășița de pe filtru se usucă sub vid la 30-40°C se obțin 2.9 kg de produs (93.0% randament).
- 40 Etapa 4 Sinteza lui IIIa-13-1



Se încarcă toluen (15 L, 10 volum) într-un balon de 50 L cu patru găuri.

Se încarcă chinina (1500 g, 1.0 ech.) în reactor.

Se încarcă IIIa-13-1-3 (2472 g, 1.2 ech.) în reactor.

Amestecul de reacție se agită timp de 12 ore la 60-65°C.

Reacția este monitorizată prin HPLC până când conținutul materialului inițial este $\leq 2.0\%$.

Sfârșitul reacției se determină prin HPLC, amestecul se răcește la 25~35°C.

Amestecul de reacție se filtrează și rămășița de pe filtru se spală cu 10.0 L de toluen.

Produsul se usucă sub vid la 40~45°C se obține produsul dorit (2.4 kg, puritatea 94.9%, 67.5% randament).

Spectrul protonic RMN și analiza LCMS al produsului corespund structurii IIIa-13-1. Figura 1 arată spectrul ^1H RMN al produsului în DMSO- d_6 și Figura 2 arată analiza LCMS al produsului. Puritatea produsului determinată prin analiza HPLC a fost 94.9% din arie și puritatea chirală prin analiza HPLC chirală a fost 100% din arie.

Exemplul 2: Procedeu alternativ pentru obținerea catalizatorului de transfer de fază chiral IIIa-13-1

Un procedeu alternativ conform Schemei 2 a fost folosit pentru prepararea catalizatorului cu formula IIIa-13-1-1

Etapă 1 Sinteza lui IIIa-13-1-1

3,4,5-trihidroxibenzoatul (9.6 kg, 1.0 ech.) și DMF (76.8 litri) se încarcă într-un reactor la 10-25°C.

În reactor se încarcă K_2CO_3 (25.1 kg, 3.5 ech.) la aceeași temperatură.

Bromura de benzil (28.4 kg, 3.2 ech.) se adaugă apoi lent la amestec la o temperatură de la 20-45°C și amestecul este ținut la aproximativ 60°C timp de aproximativ 4 ore.

Analiza amestecului de reacție arată că $\leq 1.0\%$ din materialul inițial a rămas.

Solidele sunt filtrate și rămășița spălată cu DMF de două ori (1 vol.).

Soluția filtrată și spălare se adaugă la apa (115 litri) la 5°C și amestecul este agitat timp de 2 ore la 5-15°C.

Amestecul rezultat a fost filtrat și rămășița spălată cu apa.

Solidul izolat a fost uscat timp de 12 ore sub vid la 45°C se obține produsul (22.6 kg ca un solid alb murdar.

În acest procedeu alternativ IIIa-13-1-1 este obținut ca un solid alb murdar cu o puritate de 99.4% și un randament de 95.4%.

Etapă 2: Sinteza lui IIIa-13-1-2

Tetrahidrofuranul (177.6 litri) se încarcă într-un reactor și AlCl_3 (6.5 kg, 1.0 ech.) se încarcă la 10-15°C.

La amestecul rezultat se încarcă compusul IIIa-13-1 (22.2 kg, 1.0 ech.) și apoi NaBH_4 (1.78 kg, 1.0 ech.) la 10-25°C.

Amestecul de reacție rezultat este ținut timp de 10 ore la 20-30°C și apoi se încarcă suplimentar NaBH_4 (1.78 kg, 1.0 ech.) și amestecul este agitat pentru alte 12 ore.

Alți 2 echivalenți de NaBH_4 se încarcă cu menținerea ulterioară a amestecului de reacție (12-14 ore) timp după care analiza HPLC arată că $\leq 2.5\%$ material inițial a rămas.

Amestecul de reacție este răcit la aproximativ 15°C și apa se adaugă lent (55.5 litri).

După adăugarea apei, se adaugă HCl 2M la amestec și amestecul rezultat se agită pentru o perioadă potrivită de timp la 20°C.

Straturile se separă, stratul organic este separat și stratul apos este extras repetat cu acetat de etil. Straturile organice combinate sunt spălate cu NaHCO₃ de 6% și apoi cu soluție de sare de bucătărie de 20%.

Straturile organice combinate și spălare este apoi concentrată la aproximativ 2.5 volume sub vid la 40-50°C și se adaugă heptan (aproximativ 67 litri).

Amestecul este în continuare concentrat la aproximativ 3 volume sub vid.

Amestecul este filtrat și rămasița spălată cu heptan.

Rămășița este uscată sub vid la 35-45°C se obțin 20.1 kg de IIIa-13-1-2 ca un solid alb murdar cu un randament de 97.5% și o puritate de 96.5%.

Etapa 3 Sinteza lui IIIa-13-1 fără izolarea lui IIIa-13-1-3

Toluenul (148 litri, 10 vol.) și IIIa-13-1-2 (18.5 kg, 1.0 ech.) se încarcă într-un reactor și se răcesc la aproximativ 15°C.

SOCI₂ (5.27 kg, 1.03 ech.) se încarcă și amestecul rezultat este agitat timp de 3 ore.

După confirmarea că reacția s-a terminat, apa (111 litri, 6 vol.) se adaugă la amestec de reacție lent.

Straturile sunt lăsate să se separe și stratul organic se separă.

Stratul organic este apoi spălată cu NaHCO₃ (8%) și apoi K₂HPO₄ (5%).

Stratul organic spălat este apoi spălată de două ori cu apa și apoi cu soluție de sare de bucătărie de 20% de două ori.

La stratul organic spălat se adaugă chinina (11.3 kg, 0.8 ech.) la 15-25°C și amestecul este agitat timp de 24 ore la 60°C, după care analiza HPLC arată că ≤ 5 % de chinină au rămas.

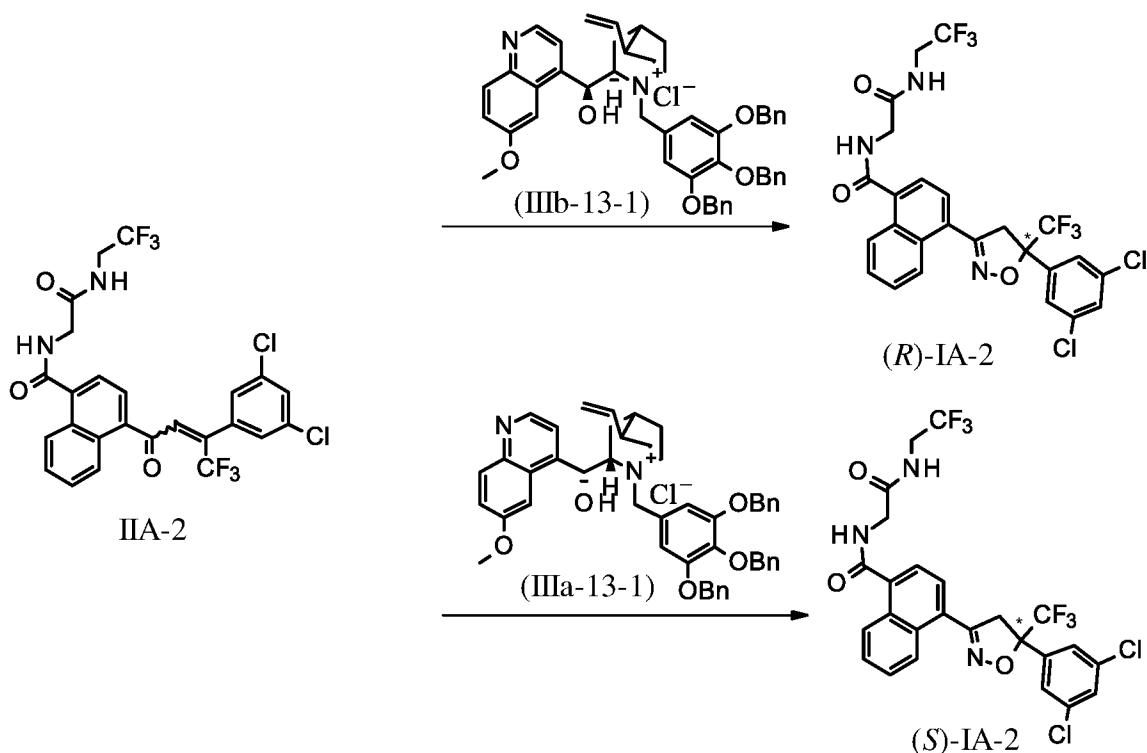
Amestecul este răcit lent la 10°C și apoi agitat suplimentar la această temperatură timp de aproximativ 2 ore.

Amestecul este filtrat și solidul spălat cu toluen de două ori, apoi uscat sub vid la 40°C timp de 12 ore se obțin 20.1 kg de IIIa-13-1 ca un solid alb murdar cu un randament 79.4% și o puritatea de 96.6 % confirmată prin HPLC.

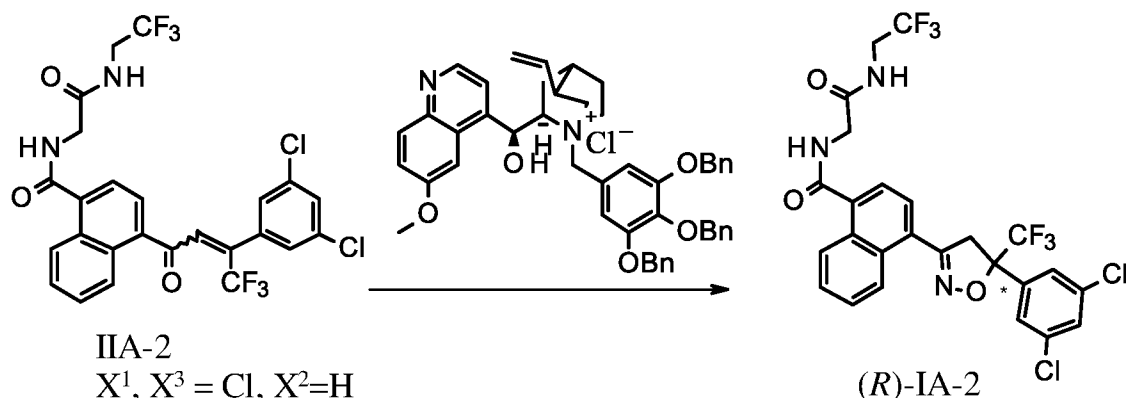
Spectrele ¹H RMN și LCMS ale produsului au corespuns cu structura produsului dorit.

Compușii izoxazolinici enantiomerici îmbogățiti cu formula (R)-IA și (S)-IA sunt obținuți în corespundere cu Exemplele 3 și 4, respectiv, precum este arătat în Schema 3 mai jos. Stereochimia arătată în compusul din titlu se referă la orientarea atomului de carbon cuaternar în inelul izoxazolinic, precum este arătat în structura chimică prin pene sau nu.

Schema 3



Exemplul 3: Sinteza lui (R)-IA-2 în care carbonul chiral în inelul izoxazolinic are (R)-configurația.



Compusul (IIA-2) (45.0 g, 1.0 ech.) și diclorometan (DCM, 1.35 L, 30 volum) au fost trecute într-un reactor de 2 L și agitate până când solidul s-a dizolvat complet.

Amestecul a fost răcit la 0o C.

Catalizatorul (IIIb-13-1) a fost adăugat (1.8 g, 3% mol) la amestec.

Amestecul a fost răcit la -10oC.

Hidroxilamina (25.7 g, 5.0 ech., 50% în apă) a fost adăugată la o soluție de NaOH (18.7g, 6.0 ech., în 5 volume de apă) într-un alt reactor.

Soluția fost agitat timp de 30 min.

Hidroxilamina și soluția de NaOH a fost adăugată cu picătura în reactorul de 2 L în aproximativ 4 ore.

Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la -10oC.

Decurgerea reacției a fost monitorizată prin HPLC până când conținutul materialului inițial a fost ≤ 1.0%.

Când reacția s-a terminat, amestecul a fost încălzit la 10oC.

200 mL de apă au fost adăugate la amestec și amestecul a fost agitat timp de 10 minute.

Fazele organice și apoase au fost lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 200 mL de KH₂PO₄ de 15%.

Fazele apoasă și organică au fost lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat suplimentar cu 200 mL soluție de sare de bucătărie și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic obținut a fost concentrat sub vid la 25~30°C la aproximativ 2 volume.

Toluenul (450 mL, 10 volum) a fost adăugat în vas și amestecul a fost concentrat suplimentar sub vid la 45~50° C la aproximativ 3 volume. Schimbul de solvenți în toluen a fost repetat de două ori folosind această procedură.

După schimbul de solvent în toluen, soluția fost încălzită la 55-60°C.

Amestecul a fost răcit la 40°C timp de 1.5 ore și agitat la 40°C timp de 3 ore.

Amestecul a fost suplimentar răcit la 25°C timp de 2 ore și agitat la 25°C timp de 3 ore.

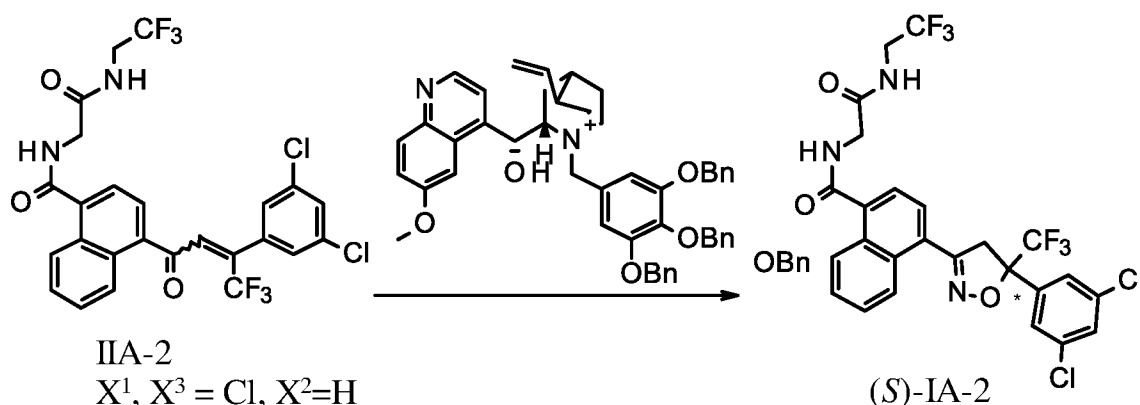
Amestecul a fost răcit la 5~10°C timp de 1 oră și agitat la 8° C timp de 12 ore.

După menținerea timp de 12 ore la 8° C, solidul a fost filtrat și rămasița spălată cu toluen rece (90 mL, 2 volume).

Solidul obținut a fost uscat sub vid la 85~90°C timp de 24 ore formând un produs solid alb (24.0 g, puritate chirală 98.4%, puritate chimică 99.3%, randament 52.1%).

Spectrele ¹H RMN și LCMS al produsului corespund structurii (R)-IA-2. Mai mult, puritatea chirală a produsului a fost verificată folosind o analiză prin metoda HPLC chirală folosind o coloană Chiralpak IA 4.6 x 150 mm, 5 mm cu o fază mobilă din n-hexan și izopropanol (90:10) la o temperatură de 30° C cu detectia la 240 nm. Debitul este 1.0 mL/min și proba este preparată la o concentrație de 2.0 mg/mL în etanol.

Exemplul 4: Sinteza lui (S)-IA în care carbonul chiral în inelul izoxazolinic are (S)-configurația.



Formula (IIA-2) (23.0 g, 1.0 ech.) și DCM (690 mL, 30 volum) au fost trecute într-un reactor de 1L. Solidul s-a dizolvat complet.

Amestecul a fost răcit la 0°C, timp în care o parte din materialul inițial a precipitat.

Catalizatorul cu formula (IIIa-13-1) (0.92g, 3% mol) a fost adăugat în reactor și amestecul a fost răcit la -10°C.

Hidroxilamină (13.15 g, 5.0 ech., 50% în apă) a fost adăugată la o soluție de NaOH (9.56 g, 6.0 ech., în 5 volume de apă) într-un alt reactor.

Soluția obținută a fost agitat timp de 30 min.

Hidroxilamina și soluția de NaOH a fost adăugată cu picătura în reactorul de 1L conținând Formula (IIA-2) timp de aproximativ 3 ore.

Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la -10°C.

Mersul reacției este monitorizată prin HPLC până când conținutul materialului inițial este ≤ 1.0%.

În momentul când reacția s-a terminat, amestecul a fost încălzit la 10°C și 100 mL de apă au fost adăugate și amestecul rezultat agitat timp de 10 minute.

Straturile apoase și organice au fost lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 100 mL de KH₂PO₄ de 5%, straturile lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 100 mL soluție de sare de bucătărie, straturile lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost concentrat sub vid la 25~30°C la aproximativ 2 volume.

Toluenul (230 mL, 10 volum) a fost adăugat în vas și concentrarea sub vid la 45~50°C a continuat până la aproximativ 3 volume. Procedul schimbului de solvenți a fost repetat încă de două ori.

După terminarea procedurii schimbului de solvenți, soluția fost încălzită la 55-60°C.

Amestecul a fost apoi răcit la 40°C timp de 1.5 ore și agitat la 40°C timp de 3 ore.

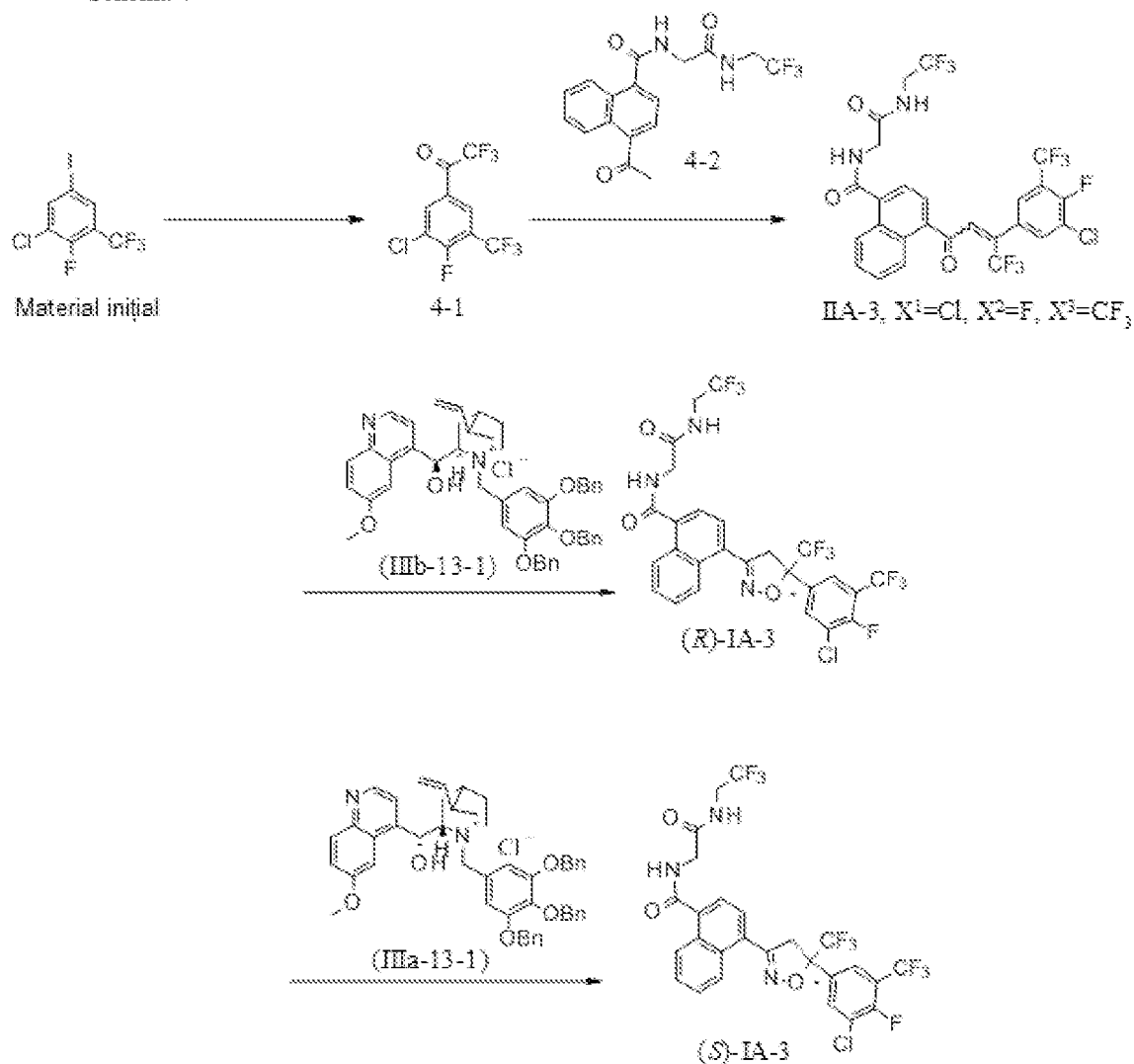
Amestecul a fost apoi răcit la 25°C timp de 2 ore și agitat la 25°C timp de 3 ore.

Amestecul a fost apoi în continuare răcit la 5~10°C timp de 1 oră și agitat la 8°C timp de 12 ore, timp în care solidul a fost filtrat.

Rămășița de pe filtru a fost spălată cu toluen rece (460 mL, 2 volume) și apoi uscată sub vid la 85-90°C timp de 24 ore se obține un produs solid alb (13.0 g, puritate chirală: 99.0% folosind metoda de analiză HPLC chirală descrisă în Exemplul 3, puritate chimică: 98.7% din arie (HPLC), randament: 52.1%). Spectrele ¹H RMN și LCMS corespund structurii compusului.

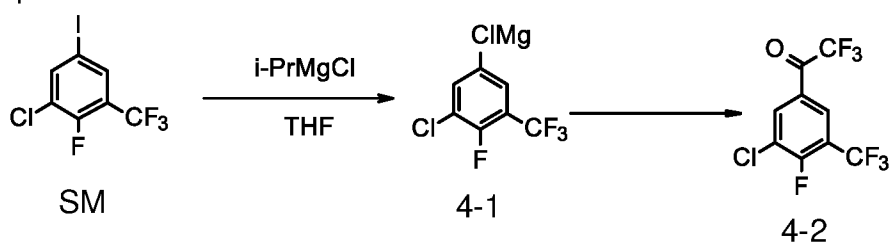
Exemple 5 și 6 descriu obținerea (R)-IA-3 și (S)-IA-3, respectiv, precum este arătat în Schema 4 mai jos.

Schema 4



Exemplul 5: Sinteza lui (R)-IA-3 folosind catalizator de transfer de fază chiral (IIIb-13-1)

Etapă 1: Sinteza intermediei 4-2.



Materialul inițial iodobenzenul substituit (SM) (SM) (200.0 g, 1.0 ech.) și THF (400 mL, 10 volum) au fost trecute într-un reactor de 1 L și amestecul a fost răcit de la -10 la -5° C.

i-PrMgCl (340 mL, 1.1 ech.) a fost adăugat cu picătura timp de 1.5 ore de la -10 la -5°C la amestec.

După terminarea adității, amestecul a fost agitat timp de 1 oră de la -10 la -5°C.

Analiza TLC a arătat consumarea completă a MP (întreruperea reacției cu HCl de 1 M).

CF₃COOMe (94.7 g, 1.2 ech.) a fost adăugat timp de o oră la -10~-5°C la amestec de reacție.

Amestecul a fost agitat timp de alte 12 ore -10~-5°C.

Analiza TLC a arătat consumul aproape complet al intermediei 4-1 (întreruptă cu HCl de 1M).

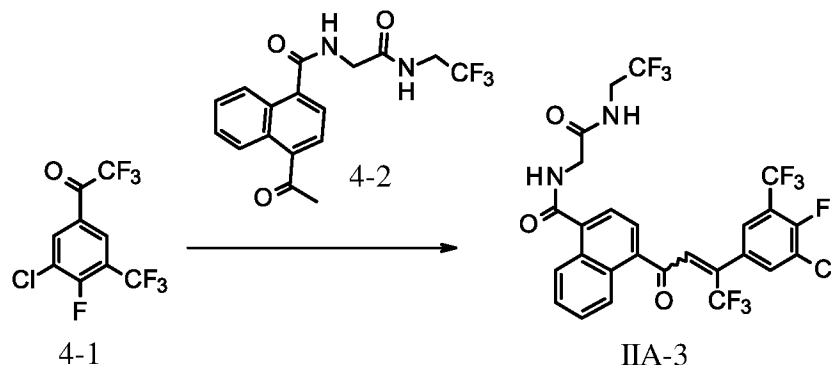
1000 mL de HCl de 1M au fost adăugate cu picătura la amestecul de reacție lent la 0~5°C timp de 2 ore.

Amestecul de reacție a fost extras cu hexan de două ori (1000 mL, 500 mL).

Se adaugă acid p-toluensulfonic 1.0 g la stratul organic și apoi amestecul a fost refluxat timp de 30 min.

Amestecul rezultat a fost apoi concentrat sub vid la 20~25°C pentru a elimina hexanul. Bicarbonatul de sodiu (NaHCO_3 , 300 mg) a fost adăugat și amestecul distilat sub vid formând compusul 4-2 la 80~82°C, ca un lichid roșu (85.0 grame, puritatea fost 92.5% prin HPLC, și randamentul a fost 47.0%).

Etapă 2: Obținerea a compusului cu formula (IIA-3):



Compusul 4-2 (70.0 g, 1.0 ech.) și acetonitrilul (ACN, 350 mL, 5 volume) au fost trecute într-un reactor de 1 L. Solidul s-a dizolvat complet.

Compusul 4-1 (70.2 g, 1.2 ech.) a fost apoi adăugat la amestec, și amestecul a fost încălzit la 90-95°C.

Azeotropul ACN/apă a fost înlăturat prin distilare (p.f. 79°C.).

K_2CO_3 (2.0 g, 0.1 ech.) a fost apoi adăugat la amestec.

Distilarea a continuat pentru a elimina ACN/apă la 90~95°C timp de aproximativ 6 ore.

După acest timp, aproximativ 28% compus 4-2 au rămas conform analizei HPLC.

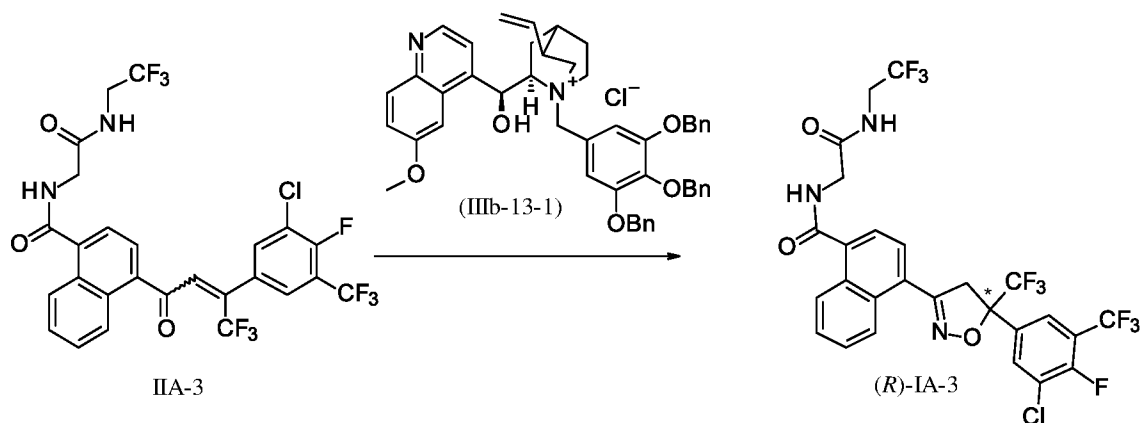
Amestecul a fost răcit la 15~20°C timp de 1.5 ore și solidul precipitat.

Apa (50 mL) a fost adăugată și apoi amestecul a fost răcit în continuare la 0°C timp de 40 min.

Amestecul a fost apoi ținut la 0°C timp de 40 minute.

Amestecul a fost filtrat și rămașița fost spălată cu 100 mL de ACN/apă rece (ACN/apă, 25:6 v/v) formând după uscare 75.0 g de un solid galben (puritatea: 95.1%, randament: 50.0%).

Etapă 3: Obținerea (R)-IA-3 folosind catalizator de transfer de fază chiral IIIb-13-1



Compusul cu formula IIA-3 (40.0 g, 1.0 ech.) și DCM (1.2 L, 30 volume) au fost trecute într-un reactor de 2 L; solidul s-a dizolvat complet.

Amestecul a fost răcit la 0°C și o parte din materialul inițial a precipitat.

Catalizatorul cu formula IIIb-13-1 (1.47g, 3% mol) a fost adăugat la amestec și amestecul a fost răcit la -10°C.

Hidroxilamina (21.0g, 5.0 ech., 50% în apă) a fost adăugată la o soluție de NaOH (15.3 g, 6.0 ech., în 5 volume de apă) într-un alt reactor și agitat timp de 30 minute.

Hidroxilamina/soluție de NaOH au fost apoi adăugate cu picătura în reactorul de 2 L timp de aproximativ 4 ore.

Amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 16 ore la -10°C.

În proces probele au fost luate și analizate prin HPLC până când conținutul materialului inițial a fost $\leq 1.0\%$.

Când reacția s-a terminat, amestecul a fost încălzit la 100°C și 200 mL de apă au fost adăugate. Amestecul a fost agitat timp de 10 minute.

După amestecare, amestecul a fost lăsat să stea până la separarea straturilor apoase și organice și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 200 mL de KH_2PO_4 de 5%.

Două straturi au fost lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost apoi spălat cu 200 mL soluție de sare de bucătărie, două straturi lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat din nou.

Stratul organic obținut a fost concentrat sub vid la 25~30°C la aproximativ 2 volume.

Toluenul (400 mL, 10 volum) a fost adăugat în vas și concentrarea sub vid a continuat la 40~45°C la aproximativ 3 volume. Schimbul de solvenți a fost repetat încă de două ori folosind aceeași procedură.

După terminarea schimbului de solvenți, soluția fost încălzită la 55-60°C.

Amestecul a fost apoi răcit la 40°C timp de 1.5 ore și agitat la 40°C timp de 3 ore.

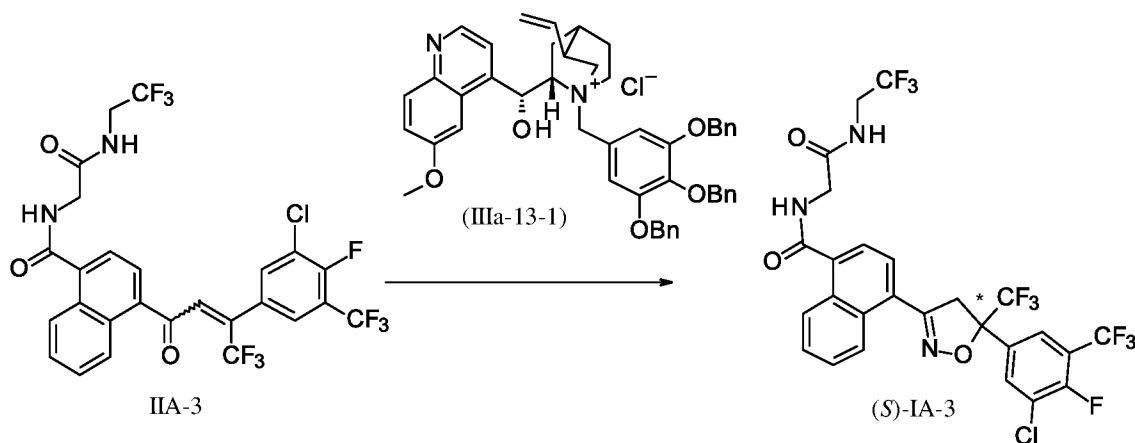
Amestecul a fost apoi răcit la 25°C timp de 2 ore și agitat la 25°C timp de 3 ore.

În cele din urmă amestecul a fost răcit la 5~10°C timp de 1 oră și agitat la 8°C timp de 12 ore.

După acest timp, amestecul a fost filtrat și rămasăța de pe filtru a fost spălată cu toluen rece (80 mL, 2 volume).

Produsul a fost uscat sub vid la 70~75°C timp de 12 ore formând un solid alb (22.0 g, puritate chirală: 98.0% din arie folosind metoda de analiză HPLC chirală descrisă în Exemplul 3, puritate chimică: 97.1% din arie (HPLC), randament: 48.8%). Spectrele ^1H RMN și LCMS corespund structurii compusului.

Exemplul 6: Obținerea (S)-IA-3 folosind catalizator de transfer de fază chiral IIIa-13-1



Compusul cu formula IIA-3 (11.6 g, 1.0 ech.) și DCM 360 mL, 30 volum) au fost trecuți într-un reactor de 1 L; solidul s-a dizolvat complet.

Amestecul a fost răcit la 0°C și o parte din materialul inițial a precipitat.

Catalizatorul (0.43 g, 3% mol) a fost adăugat la amestecul rezultat, și amestecul a fost răcit la -10°C.

Hidroxilamina (6.1 g, 5.0 ech., 50% în apă) a fost adăugată la o soluție de NaOH (4.4 g, 6.0 ech., în 5 volume de apă) într-un alt reactor, și amestecul a fost agitat timp de 30 minute.

Hidroxilamina și soluția de NaOH au fost adăugate cu picătura în reactorul de 1 L timp de aproximativ 2 ore, după care amestecul a fost agitat timp de 16 ore la -10°C.

Probele au fost luate și analizate prin HPLC pentru a monitoriza mersul reacției până când conținutul materialului inițial a fost $\leq 1.0\%$.

Când reacția s-a terminat, amestecul a fost încălzit la 100°C și 50 mL de apă au fost adăugate. Amestecul a fost agitat timp de 10 minute.

Amestecul a fost lăsat să stea ca să se separe straturile apoase și organice și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 50 mL de KH_2PO_4 de 5%.

Amestecul a fost lăsat să se separe și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 50 mL soluție de sare de bucătărie și stratul organic a fost colectat din nou.

Stratul organic a fost concentrat sub vid la 25~30°C la aproximativ 2 volume.

Toluenul (230 mL, 10 volum) a fost adăugat și concentrarea sub vid a continuat la 40~45°C la aproximativ 3 volume. Schimbul de solvenți a fost repetat încă de două ori folosind aceeași procedură.

După ce schimbul de solvenți a fost terminat, soluția fost încălzită la 55-60°C.

5 Amestecul a fost apoi răcit la 40°C timp de 1.5 ore și agitat la 40°C timp de 3 ore.

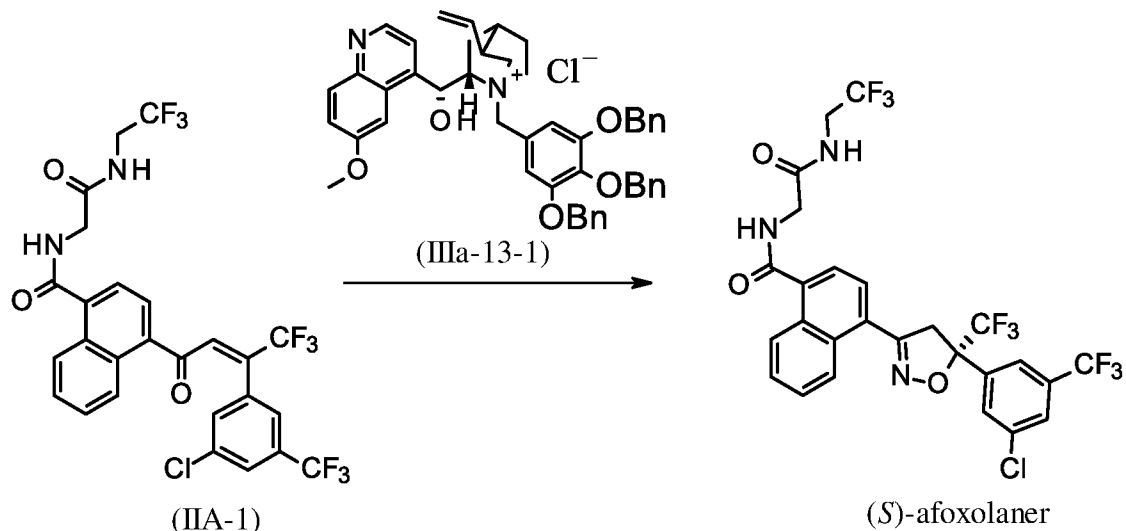
Amestecul a fost răcit la 25°C timp de 2 ore și agitat la 25°C timp de 3 ore.

La final, amestecul a fost răcit la 5~10°C timp de 1 oră și agitat la 8°C timp de 12 ore, după care amestecul a fost filtrat.

Rămășița de pe filtru a fost spălată cu toluen rece (25 mL, 2 volume).

10 Produsul a fost uscat sub vid la 85~90°C timp de 24 ore, rezultând un produs solid alb (6.8 g, puritate chirală: 98.7% din arie folosind metoda de analiză HPLC chirală descrisă în Exemplul 3, puritate chimică: 99.3% din arie (HPLC), randament: 52.1%).

Exemplul 7: Obținerea (S)-afoxolanerului folosind catalizator de transfer de fază chiral (IIIa-13-1):



15 Materialul inițial (IIA-1) (200 g, 1.0 eq, 94.0%) și DCM (6 L, 30 volum) au fost trecuți într-un 10 L reactor, solidul s-a dizolvat complet.

Amestecul a fost răcit la 0°C, și o parte din materialul inițial a precipitat.

20 Catalizatorul (IIIa-13-1) (7.56 g, 3% mol, 95.0%) a fost adăugat la amestec și amestecul rezultat răcit în continuare la -10°C.

Hidroxilamina (64.9 g, 3.0 ech, 50% soluție în apă) a fost adăugată la o soluție de NaOH (52.5 g, 4.0 ech., în 5 volume de apă) într-un reactor separat și agitat timp de 30 minute.

Soluția obținută de hidroxilamină/NaOH a fost apoi adăugată cu picătura în reactorul de 10 L conținând (IIA-1) timp de aproximativ 4 ore.

25 Amestecul rezultat a fost agitat timp de 12 ore la -10°C și mersul reacției monitorizat până când cantitatea materialului inițial a fost ≤ 1.0% prin HPLC.

Amestecul a fost apoi încălzit la 10°C, 1 litru de apă a fost adăugat și amestecul a fost agitat timp de 10 minute.

Amestecul a fost lăsat să se separe în două faze, și stratul organic a fost colectat.

30 Stratul organic a fost apoi spălat cu 2 litri de apă, straturile au fost lăsate să se separe din nou și stratul organic a fost colectat.

Stratul organic a fost spălat cu 1 litru soluție de sare de bucătărie, straturile lăsate să se separe și stratul organic a fost colectat și uscat pe Na₂SO₄ (200 g).

Stratul organic uscat a fost concentrat sub vid la aproximativ 2 volume.

35 Toluenul (2 L, 10 volum) a fost adăugat la amestecul concentrat și concentrarea sub vid a continuat la aproximativ 5 volume. Schimbul de solvenți a fost repetat din nou de două ori.

Soluția obținută a fost trecută într-un reactor de 2 L și încălzită la 55-60°C.

Ciclohexanul (300 mL, 1.5 volume) a fost adăugat la 55-60°C.

Amestecul a fost apoi răcit la 40°C timp de 1.5 ore și apoi agitat la 40°C timp de 3 ore.

40 Amestecul a fost apoi răcit la 25°C timp de 2 ore și agitat la 25°C pentru alte 3 ore.

Amestecul rezultat a fost răcit la 0~5°C timp de 1 oră și agitat la 5°C timp de 12 ore, timp în care amestecul a fost filtrat pentru a izola produsul.

Rămășița de pe filtru a fost spălată cu toluen rece/ciclohexan (3:1, 1000 mL, 5 volume).

Produsul a fost obținut ca un solid alb. (171.5 g, puritate chirală > 99.0% din arie folosind metoda de analiză HPLC chirală descrisă în Exemplul 3, puritate chimică > 99.0% din arie (HPLC), randament: 83.6%, puritatea testului: 92%). Spectrele ¹H RMN și LCMS corespund structurii (S)-afoxolanerului ca solvat toluen. Figura 3 arată spectrul ¹H RMN al (S)-afoxolanerului în DMSO-d₆ și Figura 4 arată spectrul ¹H RMN al afoxolanerului (racemic) pentru comparație. Puritatea chirală a produsului a fost determinată folosind metoda de analiză HPLC chirală descrisă în Exemplul 3. Figura 5 arată cromatograma HPLC-lui chiral al afoxolanerului (racemic) și Figura 6 arată cromatograma HPLC-lui chiral al produsului (S)-afoxolaner arătând un enantiomer.

Exemplul 8: Procedeu alternativ de obținere a (S)-afoxolanerului

Un procedeu alternativ pentru obținerea (S)-afoxolanerului a fost realizat. Unele variații cheie ale procedurii alternative sunt descrise mai jos.

1 kilogram de compus (IIA-1) (1 ech.) și 9 litri de DCM se încarcă într-un reactor și se agită până la dizolvarea compusului.

Amestecul este răcit la aproximativ 0° C și 50 grame (5 moli %) de catalizator de transfer de fază chiral (IIIa-13-1) și 1 litru de DCM se încarcă și amestecul rezultat este răcit la aproximativ -13° C.

O soluție de 19% (m/m) sulfat de hidroxilamină (294 g, 1.1 ech.) (obținut din 294 grame de (NH₂OH)H₂SO₄ și 141 grame de NaCl în 1112 mL de apă) și 4.4 echivalenți de NaOH ca o soluție de 17.6% (m/m) (286 grame NaOH și 158 grame de NaCl în 1180 mL apă) se încarcă la amestecul de reacție simultan.

Amestecul de reacție rezultat a fost menținut aproximativ 20 ore la aproximativ -13° C și apoi verificată conversia reacției prin HPLC (necesar ≤ 0.5% din arie);

După terminarea reacției, apa (3 vol.) a fost adăugată la aproximativ 0° C. Apoi, o soluție de 709 g de KH₂PO₄ în 4.2 litri de apă se adaugă la amestec pentru a ajusta pH-ul (necesar 7-8) și amestecul rezultat este agitat la aproximativ 20° C timp de 30 minute.

Straturile sunt lăsate să se separe, stratul apos este înlăturat și stratul organic este spălat cu 3 litri de apă de două ori.

Cristalizarea solvatului de toluen

După etapa de extracție/spălare, diclorometanul este înlăturat prin distilarea sub vid la aproximativ 1-2 volume și toluenul (aproximativ 5-10 volume) se adaugă.

Volumul este ajustat prin distilare ulterioară sub vid și/sau sau adăugarea suplimentară a toluenului la aproximativ 5-6 volume. Amestecul este distilat în continuare în timp ce se menține volumul pentru îndepărtarea completă a solventului de reacție - diclorometanul.

Amestecul este apoi răcit la aproximativ 10° C și însemnat cu afoxolaner (compus racemic) și agitat la aceeași temperatură pentru cel puțin 2 ore;

Amestecul se încălzește la aproximativ 55-65° C, este ținut pentru cel puțin 17 ore și apoi solidul este filtrat. Solidul filtrat este spălat cu toluen;

Filtratul și spălare combinate este ajustată la un volum de aproximativ 5-6 volume prin distilarea sub vid și/sau adăugare de toluen;

Amestecul rezultat este răcit la aproximativ 10° C și este ținut pentru cel puțin 5 ore apoi filtrat. Rămășița este spălată cu toluen.

Rămășița este uscată la 50° C sub vid pentru obținerea toluen solvatului (S)-afoxolanerului conținând între 6% și 8% toluen.

Re-cristalizarea din ciclohexan/etanol

Solvatul-toluen al (S)-afoxolanerului a fost ulterior re-cristalizat dintr-un amestec de ciclohexan și etanol pentru a elimina toluenul asociat și pentru a purifica în continuare produsul.

591 grame de solvat-toluen al (S)-afoxolanerului au fost încărcate într-un vas împreună cu 709 mL de etanol (1.2 vol.) și 1773 mL de ciclohexan (3 vol.) și amestecul încălzit la aproximativ 60° C.

La amestecul rezultat au fost adăugate suplimentar 6383 mL de ciclohexan la agitare.

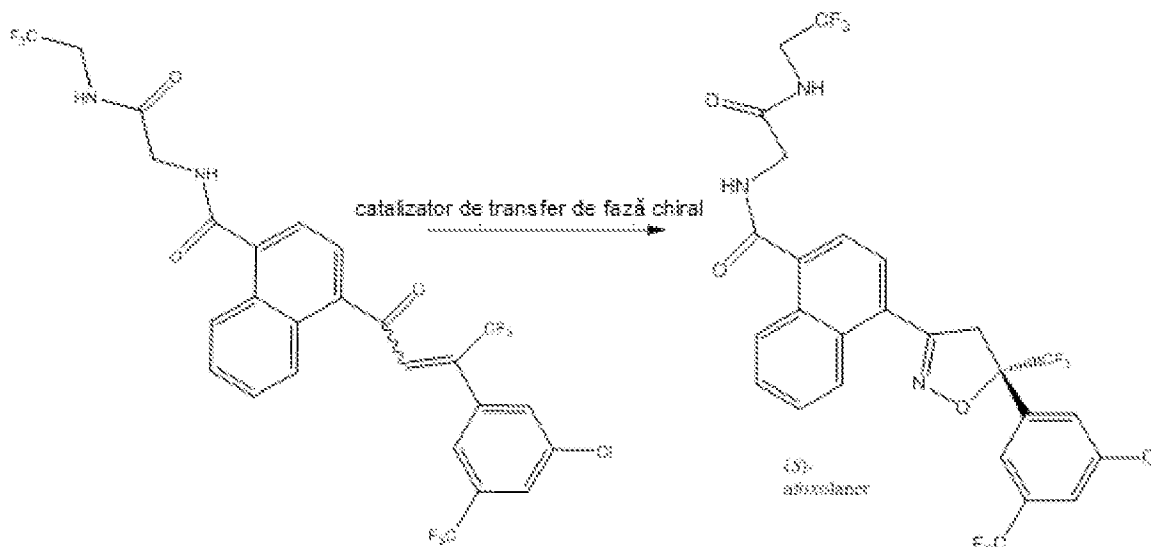
Amestecul rezultat a fost răcit la aproximativ 30° C și apoi încălzit din nou la 60° C. Acest procedeu a fost repetat încă o dată.

Amestecul a fost lent răcit la 10° C și agitat timp de cel puțin 5 ore.

Suspensia rezultată a fost filtrată și rămășița spălată cu ciclohexan.

Rămășița fost uscată la 50° C sub vid pentru a obține 453.7 grame de (S)-afoxolaner.

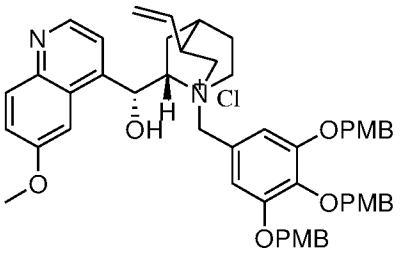
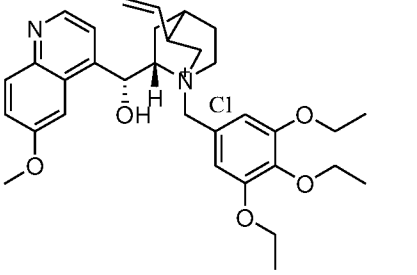
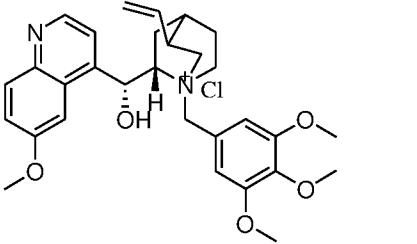
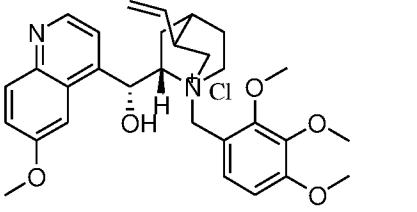
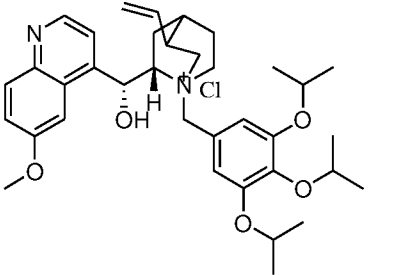
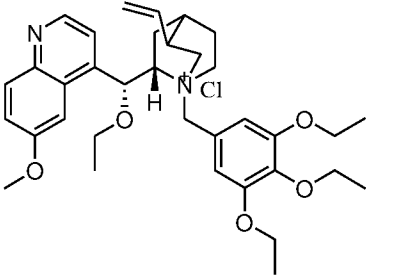
Exemplul 9: Selectivitatea comparativă a catalizatorului de transfer de fază chiral benziloxi-substituit (IIIa-13) cu alți catalizatorii de transfer de fază chirali în baza alcaloidului cinchona.

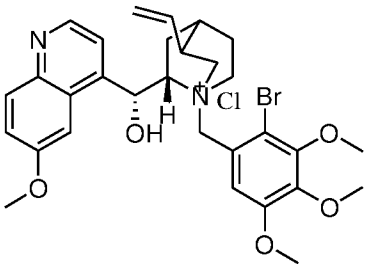
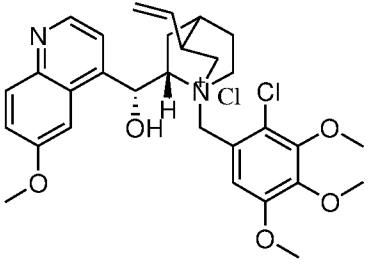
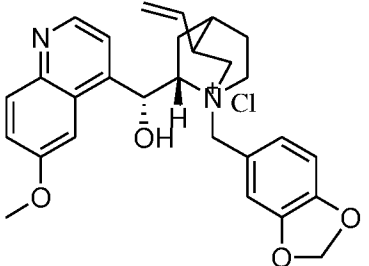
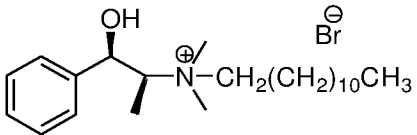
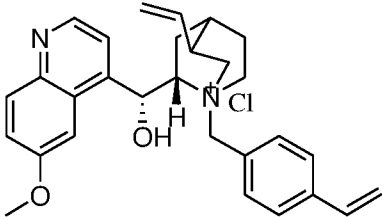
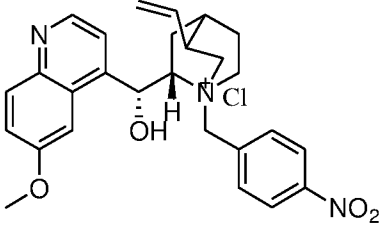


Selectivitatea de formare a (S)-afoxolanerului din compusul IIA-1 precum este arătat mai sus a fost studiat pe şaisprezece catalizatorii de transfer de fază chirali (CTF) cu structuri diferite. Reacţia fost realizată folosind condiţii similare celor din Exemplul 7. Raportul (S)-afoxolanerului şi (R)-afoxolanerului în amestecul de reacţie a fost determinat prin analiza HPLC chirală folosind metoda descrisă în Exemplul 3. Rezultatele studiului sunt reprezentate Tabelul 2 mai jos.

Tabel 2

Nr.	CTF Chiral	Raport (S)- la (R)-afoxolaner
1		91.5% : 8.5%
2		62% : 38%
3		54% : 46%

Nr.	CTF Chiral	Raport (S)- la (R)-afoxolaner
4	 PMB = p-metoxibenzil	90% : 10%
5		90% : 10%
6		90% : 10%
7		87% : 13%
8		80% : 20%
9		50% : 50%

Nr.	CTF Chiral	Raport (S)- la (R)-afoxolaner
10		70% : 30%
11		69% : 31%
12		64% : 35%
13		52% : 48%
14		53% : 46%
15		55% : 44%

Nr.	CTF Chiral	Raport (S)- la (R)-afoxolaner
16		50% : 50%

Precum este arătat în Tabel, catalizatorul în care grupul R în structura cu formula (IIIa) este 3,4,5-tribenziloxifenil rezultă într-o selectivitate îmbunătățită surprinzător pentru enantiomerul (S) comparat cu alți catalizatori de transfer de fază bazați pe chinină în care grupul ce corespunde lui R în formula (IIIa) este un alt grup.

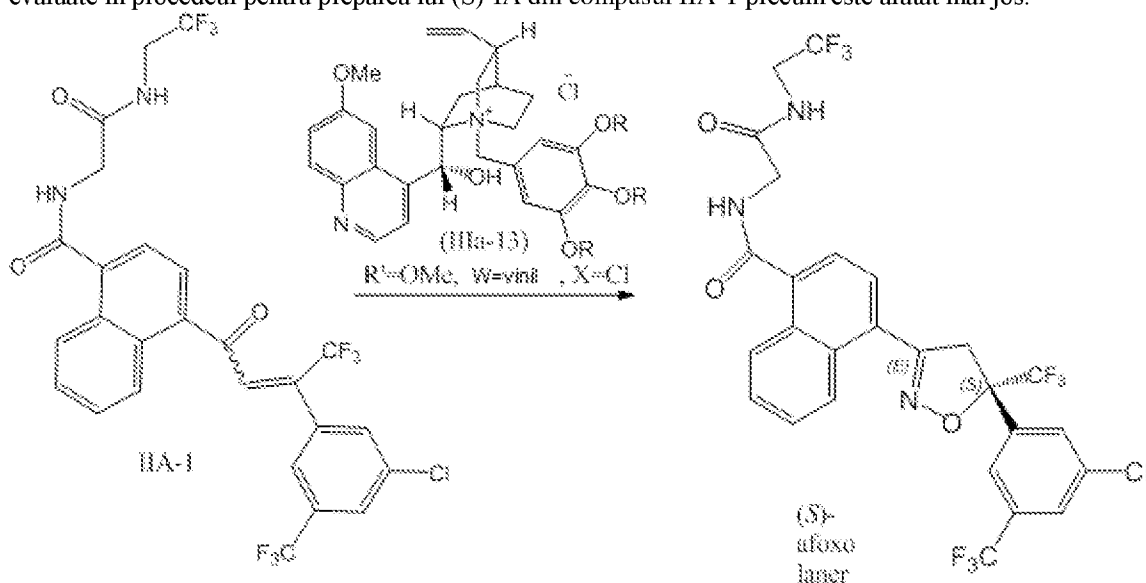
Exemplul 10*: Îmbunătățirea purității chirale a (S)-afoxolanerului prin cristalizare din toluen

O probă a amestecului de reacție conținând un raport (HPLC arie) de 92.1:7.9, (S)-afoxolaner la (R)-afoxolaner, a fost concentrat până la uscat și rămasăta fost cristalizată din toluen și din etanol/ciclohexan folosind un procedeu similar cu cel descris în Exemplul 8. Solidul cristalin izolat a fost analizat prin analiza HPLC chirală pentru a determina cantitățile relative ale (S)-afoxolanerului și (R)-afoxolanerului (HPLC metoda: coloana – Chiralpak AD-3 150 mm x 4.6 mm x 3.0 μm, volumul injectat – 10 μL, temperatura – 35° C, flux – 0.8 mL/minut, faza mobilă – 89% hexan/10% izopropanol/1% metanol, detecția – 312 nm). Raportul (S)-afoxolanerului la (R)-afoxolaner în solidul izolat după cristalizare din toluen s-a dovedit a fi de 99.0 : 1.0 în timp ce raportul (S)-afoxolanerului la (R)-afoxolaner în solidul cristalizat din etanol/ciclohexan s-a dovedit a fi de 95.0 : 5.0.

Exemplul arată că cristalizarea (S)-afoxolanerului dintr-un solvent aromatic precum toluenul rezultă într-o îmbunătățire semnificativă a purității chirale a produsului. Acest lucru este foarte neașteptat și surprinzător.

Exemplul 11: Selectivitatea comparativă a catalizatorului de transfer de fază chiral benziloxi vs. alcoxi-substituit cu formula (IIIa-13)

Trei catalizatorii de transfer de fază chirali cu formula (IIIa-13), unde inelul fenil este substituit cu trei grupe alcoxi și trei grupe benziloxi (R = metil, etil și benzil); R'=OMe, W=vinil și X=cloro au fost evaluate în procedeul pentru prepararea lui (S)-IA din compusul IIA-1 precum este arătat mai jos.



Cantitatea de solvenți și reagenți și condițiile de reacție și izolare au fost așa cum este descris în Exemplul 7 mai sus. Aceiași procedură a fost folosită pentru fiecare catalizator testat. S-a constatat că selectivitatea catalizatorului tri-benziloxi a fost surprinzător de semnificativă mai bună decât a celor doi catalizatori alcoxi-substituiți, precum este arătat prin puritatea chirală a produsului. Mai mult, s-a constatat că folosind catalizatorul de transfer de fază tri-benzoxi substituit puritatea chimică rezultată a fost de asemenea mult mai bună. Selectivitatea superioară a catalizatorului benziloxi substituit este

semnificativă și surprinzătoare și nu poate fi prezisă. Catalizatorii de transfer de fază chirali conținând un fenil substituit cu benziloxi și grupa alcoxi s-au dovedit a fi superiori catalizatorilor substituiți cu alte grupe precum grupele atrătoare de electroni și grupele achil. Purity chirală și puritatea chimică a produsului obținut din catalizatorii de transfer de fază respectivi este arătat în Tabel 3 mai jos:

Tabel 3

Catalizator	Puritatea chirală a (S)-afoxolanerului	Puritate chimică (arie%)
R = metil	86.4%	97.8%
R = etil	89.0%	98.1
R = benzil	99.1%	99.6%

Exemplul 12*: Cristalizarea (S)- afoxolanerului pentru a obține solvatul-toluen cristalin:

Canitatea (S)-afoxolanerului arătat în Tabelul 4 în formă de pulbere a fost plasată într-un tub de sticlă și numerotată corespunzător. Solventul de cristalizare (Tabel 4) a fost apoi adăugat în tub. Volumul de solvent de cristalizare (vezi Tabel 4) a fost ajustat pentru a obține preferențial o suspensie la temperatura camerei și o soluție transparentă la temperatura înaltă. Tubul a fost apoi închis ermetic pentru a preveni evaporarea solventului de cristalizare și încălzit 1 oră la temperatura înaltă (vezi Tabel 4) în timp ce soluția fost omogenizată la 400 rpm sau agitat cu un agitator magnetic până la dizolvarea (S)-afoxolanerului. Pentru a induce cristalizarea produsului, tubul a fost apoi răcit la o viteză și la o temperatură dată în Tabelul 4. Când cristalele au fost suspectate în tub, soluția a fost apoi filtrată sub vid și solidul obținut a fost analizat prin Difrakție cu raze X pe pulbere. Când nici un fel de cristale nu au fost suspectate în tub, în continuare tratamentul menționat în Tabelul 4 a fost aplicat soluției înainte de difrakția cu raze X pe pulbere. Toate probele 1-5 au fost confirmate a fi un solvat-toluen cristalin al (S)-afoxolanerului.

Tabel 4

Probă	(S)-afoxolaner	Solvent de cristalizare	Temp. înalt.	Rata de răc.	Temp. de răc.	Alte tratamente
1	8.0 mg	20 μ l de toluen	80°C	3°/ore	5°C	Filtrare 0.2 μ m apoi uscare 1 oră la 50°C
2	10 mg	200 μ l de toluen	50°C	3°/ore	5°C	Filtrare 0.2 μ m apoi uscare 1 oră la 50°C
3	10 mg	200 μ l de toluen/ciclohexan (50/50 v/v)	50°C	3°/ore	5°C	Filtrare 0.2 μ m apoi uscare 1 oră la 50°C
4	10 mg	200 μ l de toluen/ciclohexan (75/25 v/v)	50°C	3°/ore	5°C	Filtrare 0.2 μ m apoi uscare 1 oră la 50°C
5	30 mg	600 μ l de toluen/ciclohexan (75/25 v/v)	50°C	3°/ore	5°C	-

Solidul obținut din probă 2 din Tabelul 4 a fost analizat prin analiza termogravimetrică (ATG) pe un instrument TA Instruments ATG Q500 cu următorii parametri: atmosfera: azot cu 60 mL/nm flux, pam standard: TA 901670-901 ne-ermetic, capac standard: TA 901671-901, rata: 10° C/minut. Analiza ATG a arătat o pierdere de masă de la aproximativ 10.5% la temperatura camerei la 160° C, fiind în special importantă în intervalul de temperatură de la 70° C la 90° C. O pierdere mare de masă mai sus de 280° C a fost asociată cu descompunerea compusului. Traseul ATG este arătat în Figura 7.

Analiza solidului din probă 2 prin Calorimetrie de Scanare Diferențială (CSD) a fost realizată pe un aparat TA Instruments Q200 folosind următorii parametri: atmosfera: azot cu 60 mL/nm flux, standard pan: TA 901670-901 ne-ermetic, capac standard: TA 901671-901, rata: 10° C/minut. Profilul termal arată un pic endotermic larg și îngust între 70° C și 90° C. Profilul CSD este arătat în Figura 7.

Solidul izolat din probă 2 a fost analizat prin Difrakție cu raze X pe pulbere folosind următorul echipament și condiții: Aparat: difractometru Bruker D8-Advance, tip: Bragg-Brentano; sursa CuK α 1, λ = 1.5406Å și CuK α 1, λ 2 = 1.54439Å; generator: 35 kV – 40 mA; detector: Lynx Eye; cameră Anton Paar TTK450; și eșantion de probe; Interval de unghi: 2° la 40° în 2-theta Bragg; decalaj variabil de variație: 4 mm (V4); mărirea etapei: 0.041°; timpul etapei: 1 s. Figura 8 arată paternul difrakției cu raze X pe pulbere a formei solide. Tabel 6 mai jos descrie gradele picurilor 2-theta identificate din analiză.

Tabel 6

Unghi	valoare d	Intensitate	Intensitate %
2-Theta °	Angstrom	Total	%
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

Exemplul 13*: Difrakție cu raze X pe monocristal

O analiză prin difracție cu raze X pe monocristal a fost realizată pe un cristal de toluen solvat produs prin cristalizarea (S)-afoxolanerului obținut prin procedeul invenției în corespundere cu Exemplele 7 și 8. Structura cristalină a (S)-afoxolanerului a fost rezolvat și rafinat la un factor R final de 5.5%. Structura s-a dovedit a fi un triclinic care conține două molecule independente de (S)-afoxolaner și două molecule de toluen. Structura cristalului s-a dovedit a fi de puternic dezordonat precum este arătat în Figura 9. Tabel 7 mai jos prezintă unele informații ce descriu structura cristalină și moleculară. Conform programului de simulare moleculară Cerius2, configurația absolută a solvatului-toluen preparat prin procedeul invenției este (S). Structura structurii moleculare obținută prin software-ul Cerius2 este arătat în Figura 10.

Tabel 7

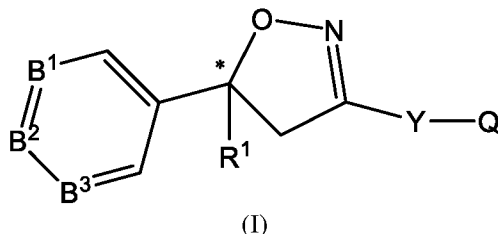
Parametrii structurii cristaline	
Formula chimică	C ₃₃ H ₂₅ ClF ₉ N ₃ O ₃
Volum	1561.42 Å ³
Sistem cristalin	Triclinic
Grup spațial	P1
a	8.2010 Å
b	10.7031 Å
c	18.6462 Å
α	75.6862°
β	84.2126°
γ	80.592°
Densitate (g/cm ³)	1.497
Indicii R	5.5%
Parametrul structurii absolute	-0.03
Molecule per celulă	2
Șirul theta pentru colecția de date	1.98° la 26.44°

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 7964204 B2 2011.06.21
2. US 8410153 B2 2013.04.02
3. US 7662972 B2 2010.02.16
4. US 8466115 B2 2013.06.18
5. US 8383659 B2 2013.02.26
6. US 2010/254960 A1 2010.10.07
7. WO 2007/070606 A2 2007.06.21
8. WO 2007/123855 A2 2007.11.01
9. WO 2010/003923 A1 2010.01.14
10. US 2010/137372 A1 2010.06.03
11. US 2010/179194 A1 2010.07.15
12. US 2011/086886 A2 2011.04.14
13. US 2011/059988 A1 2011.03.10
14. US 2010/179195 A1 2010.07.15
15. WO 2007/075459 A2 2007.07.05
16. US 2014/206633 A1 2014.07.24
17. US 2014/350261 A1 2014.11.27
18. WO 2013/116236 A1 2013.08.08
19. WO 2014/081800 A1 2014.05.30
20. Kazutaka Matoba et. al. Enantioselective synthesis of trifluoromethyl-substituted 2-isoxazoles: Asymmetric hydroxylamine/enone cascade reaction. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, vol. 49 (33), p. 5762-5766, găsit în Internet la data 06.07.2022 URL: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201002065>>

(57) Revendicări:

1. Procedeu de preparare a unui compus izoxazolinic cu formula (I), care este îmbogățit în unul din enantiomeri:



unde:

B¹, B², B³, sunt fiecare în mod independent C-R sau N;

fiecare R este independent H, halogen, ciano, -NO₂, alchil, haloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino sau alcocixarbonil;

R¹ este C₁-C₃ alchil sau C₁-C₃ haloalchil;

Y este un fenilen, naftilen, indanilen, un heteroarilen cu 5- sau 6-membri sau un heterobicicliclen condensat cu 8-10 membri substituit opțional, unde substituenții opționali sunt selectați dintr-un grup format din halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino, -CN sau -NO₂ și NH₂-C(=S)-;

Q este T-NR²R³, OH, alcoxi, haloalcoxi, haloalchilamino, halodialchilamino, tiol, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, sau un inel carbociclic, heterociclic sau heteroaril cu 5- sau 6-membri substituit opțional;

T este (CH₂)_n, CH(CH₃), CH(CN), C(=O) sau C(=S);

R² este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcocixarbonil;

R³ este H, OR⁷, NR⁸R⁹ sau Q¹; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcarbonil, alcocixarbonil sau aminocarbonil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R⁴; sau

R² și R³ sunt luați împreună cu azotul la care ei sunt atașați pentru a forma un inel conținând 2-6 atomi de carbon și opțional un atom suplimentar selectat dintr-un grup format din N, S și O, unde inelul menționat este substituit opțional cu 1-4 substituenți, selectați independent dintr-un grup format din alchil, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi;

fiecare R⁴ este independent halogen, alchil, cicloalchil, alcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, haloalchilamino, dialchilamino, dihaloalchilamino, cicloalchilamino, alchilcarbonil, alcocixarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilcarbonil, haloalcocixarbonil, haloalchilaminocarbonil, dihaloalchilaminocarbonil, hidroxi, -NH₂, -CN sau -NO₂; sau Q²;

fiecare R⁵ este independent halogen, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino, alcocixarbonil, -CN sau -NO₂;

fiecare R⁶ este independent halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonyl, haloalchilsulfonyl, alchilamino, dialchilamino, -CN, -NO₂, fenil sau piridinil;

R⁷ este H; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți atomi de halogen;

R⁸ este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcocixarbonil;

R⁹ este H; Q³; sau alchil, alchenil, alchinil sau cicloalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R⁴; sau

R⁸ și R⁹ sunt luați împreună cu azotul la care ei sunt atașați, pentru a forma un inel, conținând 2-6 atomi de carbon și opțional un atom suplimentar selectat dintr-un grup format din N, S și O, unde inelul menționat este substituit opțional cu 1-4 substituenți selectați independent dintr-un grup format din alchil, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi;

Q^1 este un inel fenil, un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, sau un sistem biciclic condensat cu 8-, 9- sau 10 membri, conținând optional 1-3 heteroatomi, selectați din un atom de O, un atom de S și până la 3 atomi de N, fiecare inel sau sistem de inele substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R^5 ;

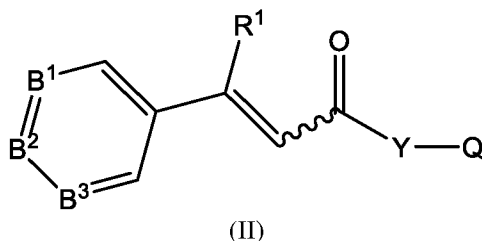
Q^2 este independent un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, fiecare inel substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R^6 ;

Q^3 este un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5- sau 6-membri, fiecare inel substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din R^6 ; și

n este 0, 1 sau 2;

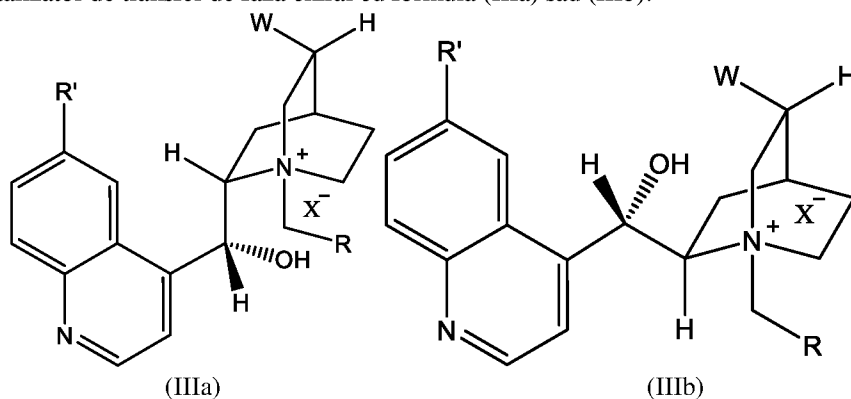
unde asteriscul reprezintă faptul, că atomul de carbon este un atom de carbon cuaternar chiral;

care include interacțiunea unui compus cu formula (II):



unde:

B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y și Q au semnificațiile definite în formula (I); cu hidroxilamina în prezența apei, unei baze și a unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb):



unde:

R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C_1 - C_3 alcoxi, W este etil sau vinil și X^- este un anion; și izolarea compusului.

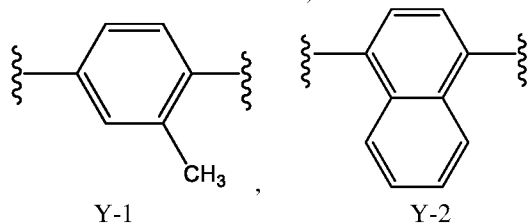
2. Procedeu conform revendicării 1, unde compusul cu formula (I) îmbogățit într-un enantiomer este izolat prin cristalizarea compusului dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic.

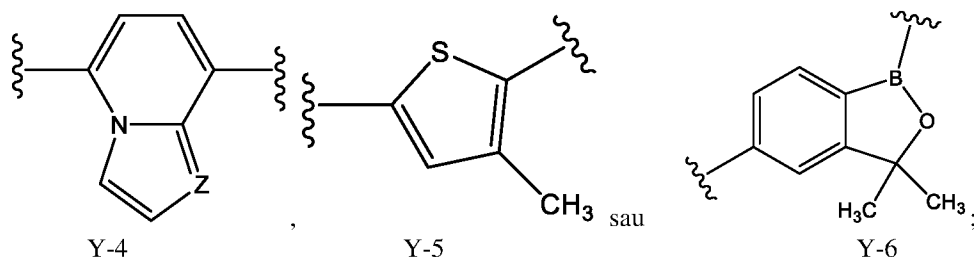
3. Procedeu conform revendicării 2, unde solventul aromatic este selectat dintr-un grup format din toluen, etilbenzen, xilen, clorbenzen, o-diclorbenzen, fluorbenzen, anisol și mesitilen, sau o combinație a acestora.

4. Procedeu conform revendicării 3, unde solventul aromatic este toluen.

5. Procedeu conform oricărei din revendicările 1 - 4, unde înainte de izolarea compusului cu formula (I) îmbogățit într-un enantiomer, procedeul suplimentar include cristalizarea compusului racemic cu formula (I) și îndepărtarea fazei solide.

6. Procedeu conform oricărei din revendicările 1 - 5, unde Y este





unde:

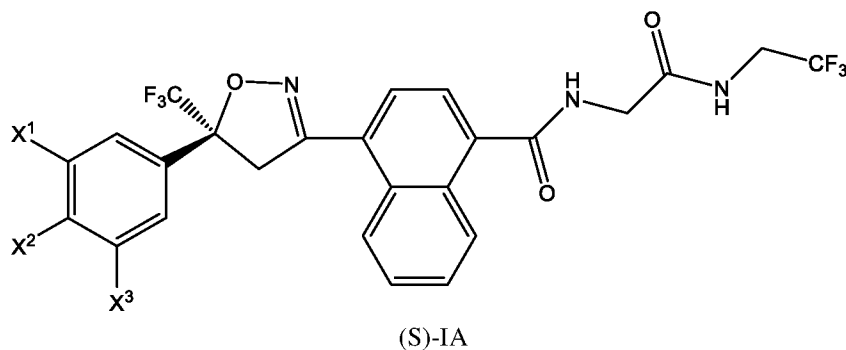
Z este N sau CH.

7. Procedeu conform revendicării 1 sau 6, unde Q este $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ sau $(-\text{CH}_2-)(-\text{CH}_2-)\text{N}(\text{CO})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

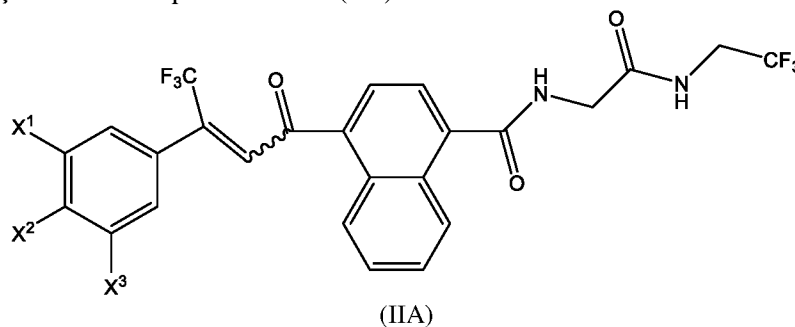
8. Procedeu conform oricărei din revendicările 1 - 7, unde X^- din catalizatorul de transfer de fază chiral cu formula (IIIa) sau (IIIb) este un contraion de halogen.

9. Procedeu conform revendicării 8, unde X^- este un contraion de clorură.

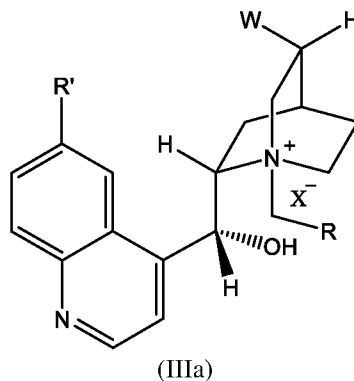
10. Procedeu, conform revendicării 1, de preparare a unui compus izoxazolinic cu formula IA, unde X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare în mod independent H, clor, fluor sau CF_3 , care este îmbogățit în enantiomerul (S):



care include interacțiunea unui compus cu formula (IIA):



unde X^1 , X^2 și X^3 sunt H, clor, fluor sau CF_3 ; cu hidroxilamina în prezența apei, unui solvent organic nemiscibil cu apă, unei baze și unui catalizator de transfer de fază chiral cu formula (IIIa):



unde:

R este 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, R' este hidrogen sau C_1 - C_3 alcoxi, W este etil sau vinil și X^- este un anion; și izolarea compusului cu formula (S)-IA.

11. Procedeu conform revendicării 10, unde compusul cu formula (S)-IA este izolat prin cristalizarea compusului dintr-un solvent aromatic sau un amestec de solvenți ce conține un solvent aromatic.

12. Procedeu conform revendicării 11, unde solventul aromatic este selectat dintr-un grup format din toluen, etilbenzen, xilen, clorbenzen, o-diclorbenzen, fluorbenzen, anisol și mesitilen.

13. Procedeu conform revendicării 12, unde solventul aromatic este toluen.

14. Procedeu conform oricărei din revendicările 10-13, unde înainte de izolarea compusului cu formula (S)-IA, procedeul include suplimentar cristalizarea compusului racemic cu formula IA și îndepărtarea fazei solide.

15. Procedeu conform revendicării 10, unde X^1 și X^3 sunt independent clor sau CF_3 și X^2 este H sau fluor.

16. Procedeu conform revendicării 10, unde X^1 este clor; X^3 este CF_3 și X^2 este H.

17. Procedeu conform revendicării 10, unde X^1 și X^3 sunt clor; și X^2 este H.

18. Procedeu conform revendicării 10, unde X^1 și X^3 sunt clor și X^2 este fluor.

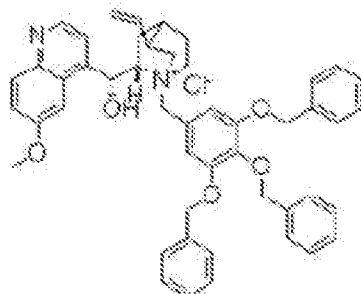
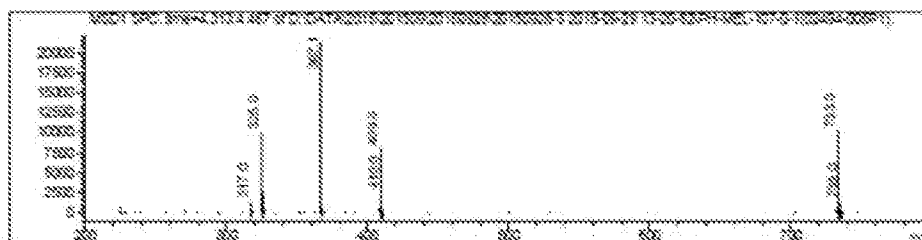
19. Procedeu conform revendicării 10, unde X^1 este clor; X^3 este CF_3 și X^2 este fluor.



```

Numele mostrei : HLA-13-1
Data injectării : Mar. 09. Sep. 2018
Volumul inj. : 1.0 ul
Operator ach. : FAD
Metodă ach. : D:\DATA\2018\201809\20180909\20180909-3 2018-09-09 13-09-HLA-13-1
                ACS-CFA-110
                Seq. Line : 7
                Instrument Name : LCMS-14

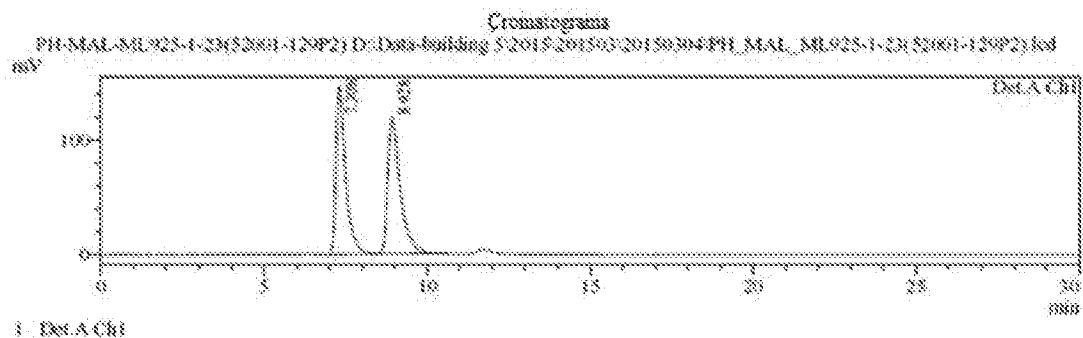
```



Formula chimica: $C_{10}H_{16}O_4$
Masa exactă: 760,33
Masa moleculară: 760,37

Fig. 2





Tabelul picurilor

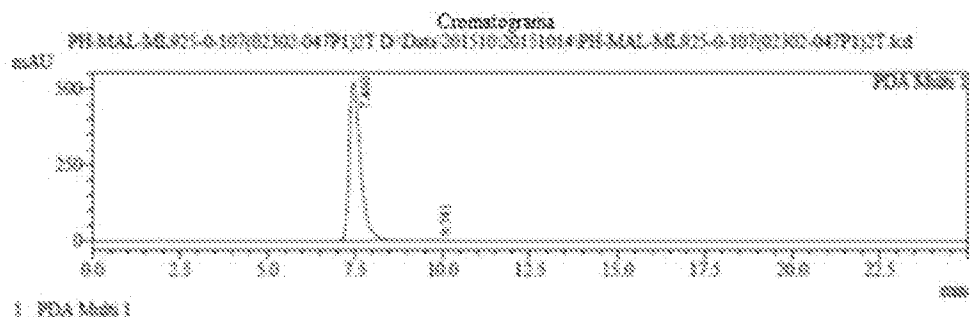
Detector A Ch1 2.46min

Pic #	Time de ret	Intensitate	Intensitate (%)	Area	Area (%)
1	7.368	1496660	55.281	3089679	48.917
2	8.925	118640	4.719	3141932	51.083
Total		2653061	100.000	6139611	100.000

Fig. 5

Metodă analitică:
 Coloana: 1A 4.6'x150mm, 5.0um
 Flux izocratic: H₂O:IPA= 90:10
 Debit: 1.0ml/min
 Detector: UV254nm
 Temperatura coloanei: 30°C

Pregătirea probei: 2.0mg/ml
 Diluent(b): Etanol



Tabelul picurilor

PDA Ch1 3.86mg/ml

Pic #	Time de ret	Intensitate	Intensitate (%)	Area	Area (%)
1	7.361	1000000	100.000	1000000	100.000
Total		1000000	100.000	1000000	100.000

Fig. 6

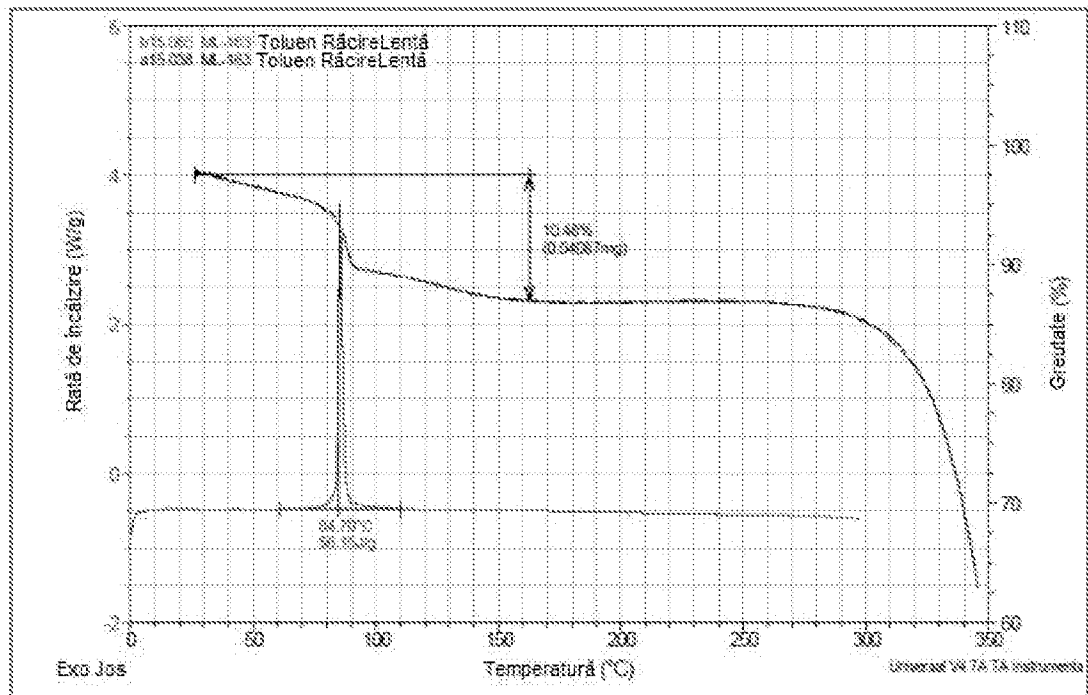


Fig. 7

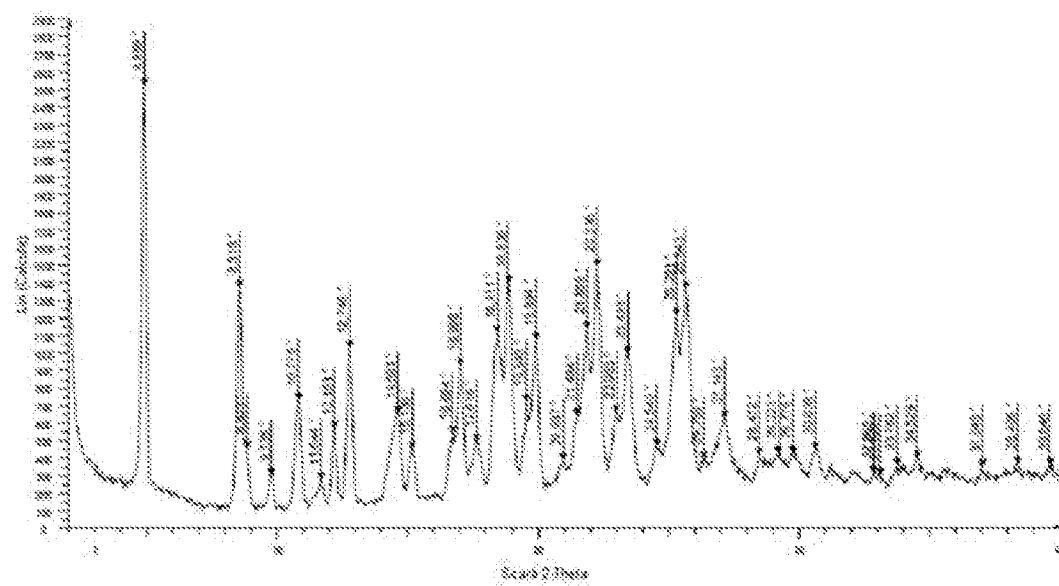


Fig. 8

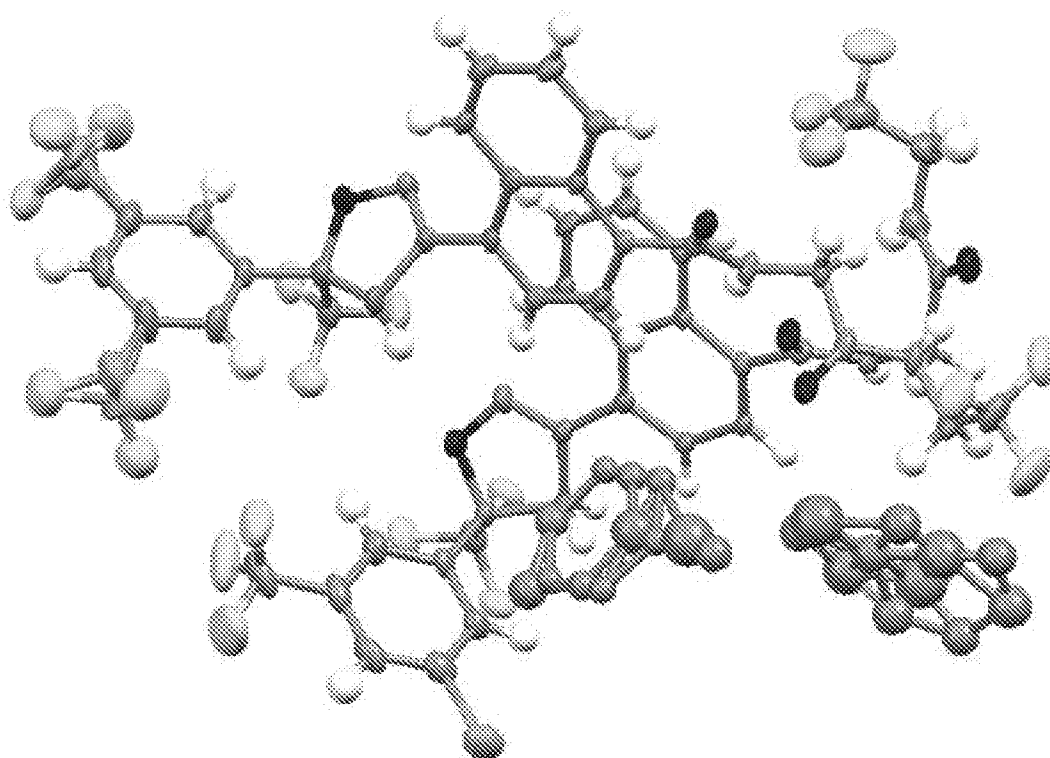


Fig. 9

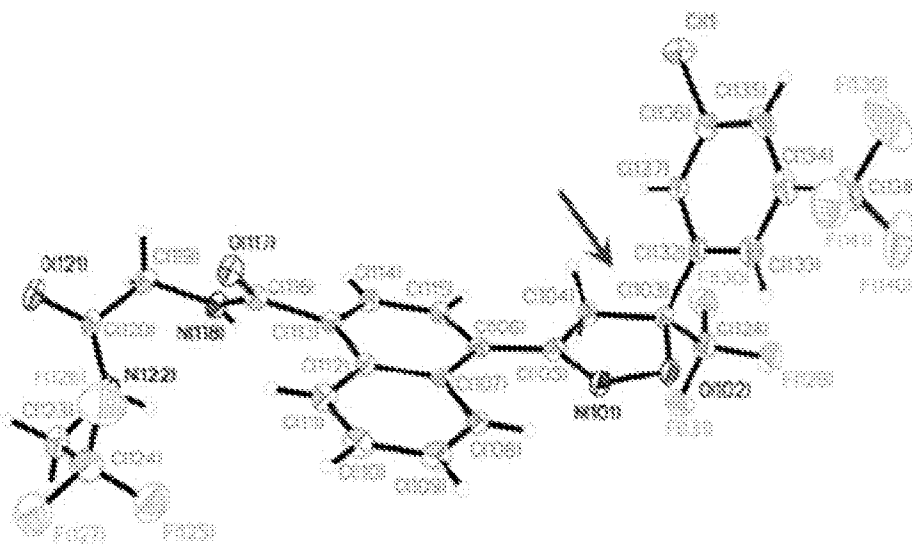


Fig. 10

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2018 0090 (32) Data de prioritate recunoscută: 2016.04.06 (22) Data depozit: 2017.04.05 Raport de documentare internațională: ☒ da (85) Data deschiderii fazei naționale: 2018.10.22 (86) Cerere internațională: PCT/US2017/026245, 2017.04.05 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2017/176948 A1, 2017.10.12 (71) Solicitant: BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC, US (54) Titlu: Procedeu de preparare a compușilor izoxazolinici enantiomeric îmbogățiți și a solvatului de toluen cristalin al (S)-afoxolanerului		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 261/04</i> (2006.01) <i>C07D 453/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/42</i> (2006.01) <i>A61P 33/00</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): <i>C07D 261/04 C07D 453/04 A61K 31/42 A61P 33/00</i> Afoxolaner, izoxazolinic, enantiomer, catalizator chiral, 3,4,5-tris(benziloxi)fenil, toluen solvat, antiparazitar "Worldwide" (Espacenet): <i>C07D 261/04 C07D 453/04 A61K 31/42 A61P 33/00</i> Afoxolaner, isoxazoline compound, enantiomerically enriched, chiral catalyst, 3,4,5-tris(benzyloxy)phenyl, toluene solvate, antiparasitic EA, CIS (Epatitis): <i>C07D 261/04 C07D 453/04 A61K 31/42 A61P 33/00</i> Афоксоланер, изоксазолиновые соединения, энантиомерно обогащенные, хиральный катализатор, 3,4,5-трис(бензилокси)фенил, сольват толуола, противопаразитарные		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Google Scholar https://ardi.research4life.org/		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	US 7964204 B2 2011.06.21	1-26
A, D	US 8410153 B2 2013.04.02	1-26
A, D	US 7662972 B2 2010.02.16	1-26
X	US 8466115 B2 2013.06.18	1-12, 14-20, 22-26
A, D	US 8383659 B2 2013.02.26	1-26
A, D	US 2010/254960 A1 2010.10.07	1-26
A, D	WO 2007/070606 A2 2007.06.21	1-26
A, D	WO 2007/123855 A2 2007.11.01	1-26

A, D	WO 2010/003923 A1 2010.01.14	1-26
A, D	US 7951828 B1 2011.05.31	1-26
A, D	US 2010/137372 A1 2010.06.03	1-26
A, D	US 2010/179194 A1 2010.07.15	1-26
A, D	US 2011/086886 A2 2011.04.14	1-26
A, D	US 2011/059988 A1 2011.03.10	1-26
A, D	US 2010/179195 A1 2010.07.15	1-26
A, D	WO 2007/075459 A2 2007.07.05	1-26
X	US 2014/206633 A1 2014.07.24	1-12, 14-20, 22-26
A, D	US 2014/350261 A1 2014.11.27	1-26
A, D	WO 2013/116236 A1 2013.08.08	1-26
A, D	WO 2014/081800 A1 2014.05.30	1-26
X, C	Kazutaka Matoba et. al. Enantioselective synthesis of trifluoromethyl-substituted 2-isoxazolines: Asymmetric hydroxylamine/enone cascade reaction. Angewandte Chemie, International Edition, 2010, vol. 49 (33), p. 5762-5766, găsit în Internet la data 06.07.2022 URL: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201002065 >	1-12, 14-20, 22-26

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării, 2022.08.25

Examinatoare , LEVITCHI Svetlana