

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490207 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.24

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

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.10

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИАРИЛИЗОКСАЗОЛИНА

(31) 63/231,858; 63/306,240

(32) 2021.08.11; 2022.02.03

(33) US

(86) PCT/US2022/039965

(87) WO 2023/018806 2023.02.16

(71) Заявитель:  
ЭЛАНКО ЮэС, ИНК. (US)

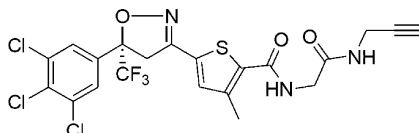
(72) Изобретатель:

Ху Цзиндани, У Гуаньминь (US)

(74) Представитель:

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

(57) В данном изобретении предложены способы получения энантимерно чистых соединений формулы (1)



A1

202490207

202490207

A1

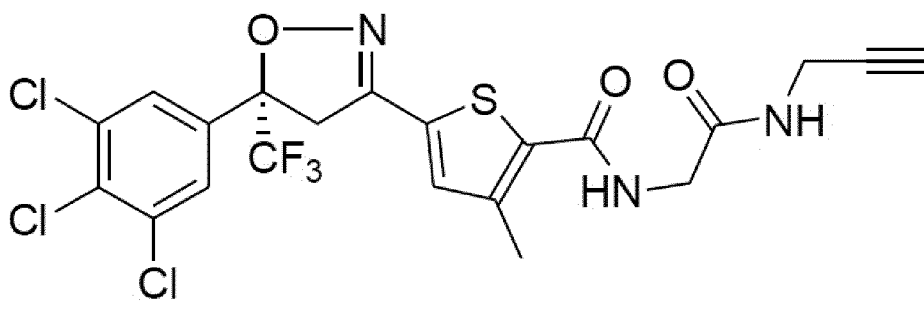
## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИАРИЛИЗОКСАЗОЛИНА

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ НА ПАТЕНТ

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/231,858, поданной 11 августа 2021 г., и по предварительной заявке на патент США № 63/306,240, поданной 3 февраля 2022 г., раскрытие изобретения каждой из которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 10 5-[(5S)-4,5-дигидро-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-2-тиофенкарбоксамид, который представляет собой соединение формулы (1), приведенное ниже,



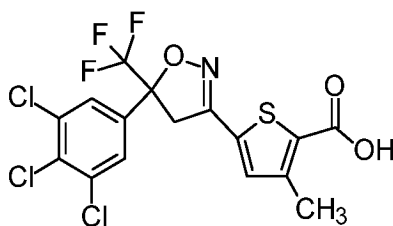
15 является производным диариллизоксазолина и применим для борьбы с вредителями, в частности, для борьбы с эктопаразитами. Соединение формулы (1) ингибирует хлоридные каналы, управляемые гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), насекомых и клещей. Такое ингибирование блокирует перенос хлорид-ионов через клеточные мембраны, что приводит к гибели насекомых и клещей. В частности, соединение формулы (1) применимо для лечения от эктопаразитов, например, при заражении вшами и блохами, и для лечения и борьбы с заражением иксодовыми клещами у животных, включая людей, сельскохозяйственных животных, включая рыб, и домашних животных, включая кошек и собак.

25 Соединение формулы (1), которое также описано в WO 2016/077158, включенном в данный документ посредством ссылки, принадлежит к известному классу производных изоксазолина, которые обладают инсектицидной и акарицидной активностью и могут быть использованы в сельском хозяйстве, лесном хозяйстве, для обработки дерна, в хозяйственных товарах, в материалах из древесины, для защиты посевов в рассадниках и в

ветеринарии. Например, такие изоксазолины описаны в WO 2010/070068 и WO2013/079407, включенных в данный документ посредством ссылки.

Производство чистых энантиомеров является дорогостоящим и затратным по времени.

- 5 Способ получения лотиланера, еще одного производного изоксазолина, описан в WO 2014/090918, включенном в данный документ посредством ссылки, в котором (S)-энантиомер получают разделением карбоновой кислоты, представленной ниже:



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

- В данном изобретении предложен способ получения соединения формулы (1)  
20 посредством асимметричной каскадной реакции с гидроксиламином/еноном, катализируемой алкалоидом хинного дерева, которая исключает дорогостоящие и трудоемкие циклы разделения и рацемизации, а также последующего разделения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- 25 На Фиг. 1 проиллюстрировано наложение хиральных хроматограмм 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамиды (нижняя линия), эталонного образца 5S-энантиомера (средняя линия) и эталонного образца 5R-энантиомера (верхняя линия).
- 30 На Фиг. 2 проиллюстрирована ВЭЖХ чистота 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-

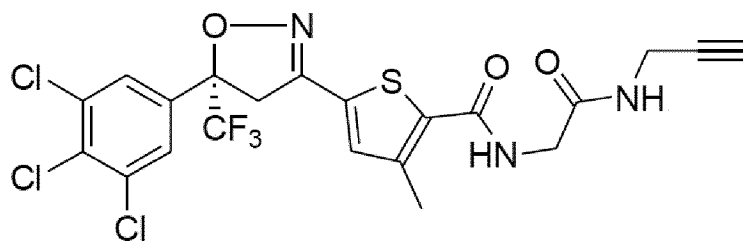
ил]тиофен-2-карбоксамид (верхняя линия) по сравнению с холостым раствором (нижняя линия).

На Фиг. 3 проиллюстрировано сравнение <sup>1</sup>H ЯМР 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид (нижняя линия) и эталонного образца (верхняя линия).

На Фиг. 4 проиллюстрированы данные <sup>1</sup>H ЯМР для 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

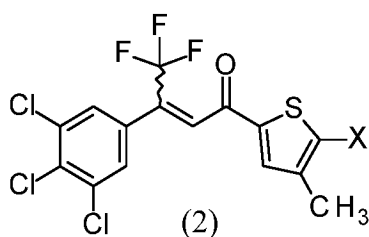


15

(1),

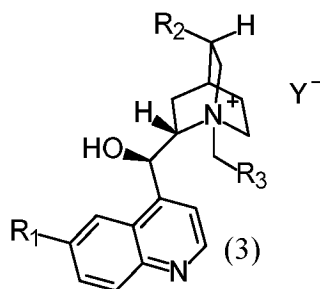
включающему стадии

(i) взаимодействия соединения формулы (2) с гидроксил амином,



20

где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR<sub>4</sub>, причем R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, подходящим основанием и соединением формулы (3),



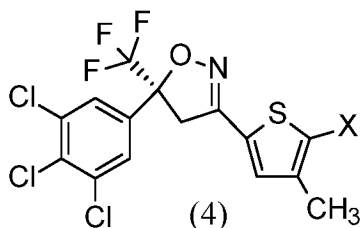
где Y<sup>-</sup> представляет собой анион,

R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,

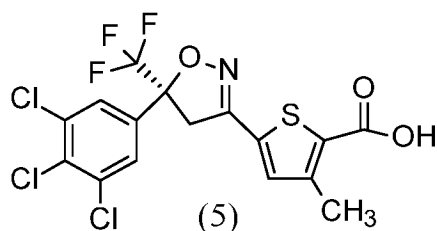
R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из этила и винила,

R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,

- 5 C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкила, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметила, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкила и C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкокси, с получением соединения формулы (4)



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

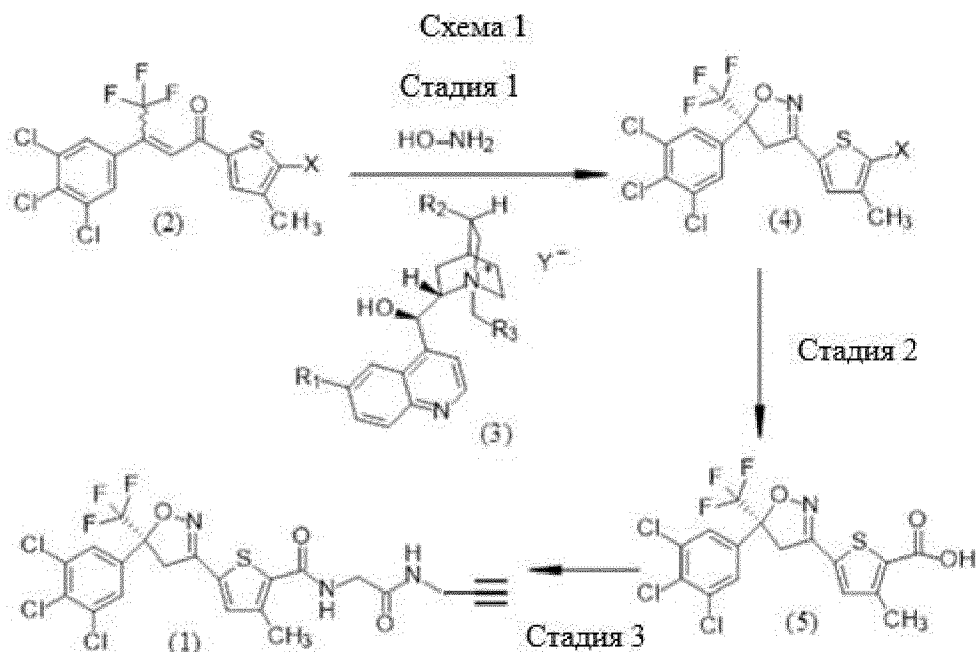


- (iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> спирта, C<sub>2-5</sub> алкилцианида, C<sub>3-9</sub> алкилкетона, C<sub>2-8</sub> алкилового эфира и C<sub>2-8</sub> алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C<sub>5-8</sub> углеводорода,

и

- (iv) проведения реакции сочетания соединения формулы 5 с подходящим амином, причем подходящим амином является 2-аминопропаргилацетамид или амин, полученный в результате последовательной реакции из глицина, необязательно защищенной карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином.

- Изобретение дополнительно проиллюстрировано схемой 1. На схеме 1 все продукты могут быть выделены и очищены технологиями, хорошо известными в данной области техники, такими как экстракция, выпаривание, растирание, хроматография и перекристаллизация.



На стадии 1 схемы 1 показана асимметричная каскадная реакция с гидроксиламином/еноном, катализируемая алкалоидом хинного дерева, с использованием соединения формулы (2), где X выбран из группы, состоящей из галогена и -C(O)OR<sub>4</sub>, причем R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, с гидроксиламином и подходящим основанием в присутствии соединения формулы (3) с получением энантиомерно чистого соединения формулы (4).

Специалистам в данной области техники понятно, что соединение формулы (2) существует в виде геометрических изомеров. В соединении формулы (2) связь от двойной связи к группе CF<sub>3</sub> обозначает такие геометрические изомеры, включая E-изомер, Z-изомер и их смеси, и данное изобретение включает применение E-изомера, Z-изомера и их смесей в любом соотношении. Особо предпочтительными соединениями формулы (2) являются те, в которых X представляет собой хлор или бром, еще более предпочтительно бром. Другими особо предпочтительными соединениями формулы (2) являются те, в которых X представляет собой -C(O)OR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> выбран из группы метила и этила, еще более предпочтительно из метила. Особо предпочтительными соединениями формулы (3) являются те, в которых R<sub>1</sub> представляет собой метокси.

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

Примеры подходящих оснований включают гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид бария, гидроксид цезия, фосфат натрия, фосфат калия, метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия и аналогичные основания. В одном варианте осуществления подходящее основание выбрано из группы, состоящей из

5 гидроксидов лития, гидроксидов натрия, гидроксидов калия, гидроксидов бария, гидроксидов цезия, фосфатов натрия, фосфатов калия, метоксидов натрия, метоксидов калия, трет-бутоксидов калия и их смесей. Как правило, основание используют в молярном соотношении относительно соединения формулы (2), составляющем от 1 до 10, более типично от 1 до 5, еще более типично от 2 до 4. Разумеется, специалисту в данной области

10 техники будет понятно, что можно использовать дополнительное основание, если гидроксилламин используется в виде соли.

Реакцию, проиллюстрированную на стадии 1 схемы 1, осуществляют в растворителе, например, низшем спирте, например, метаноле, этаноле и изопропанолем, в

15 хлорсодержащем растворителе, например, метилхлориде и хлороформе, в простом эфирном растворителе, например, тетрагидрофуране, 2-метилтетрагидрофуране, диизопропиловом эфире и метил-трет-бутиловом эфире, трет-амилметилом эфире, этил-трет-бутиловом эфире, в ароматическом растворителе, например, толуоле, хлорбензоле и бензотрифториде, или в алкановом растворителе, например, гексане, гептане,

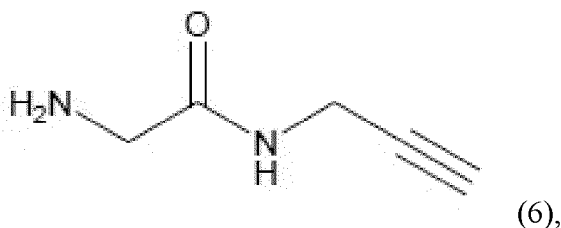
20 метилциклогексане и циклогексане; и в смесях указанных растворителей. В реакционную смесь может быть добавлена вода. Реакцию, как правило, проводят при температурах от -50 °C до 50 °C, более типично от -40 °C до 0 °C, более типично от -40 °C до -10 °C и еще более типично от -30 °C до -20 °C, и, в целом, требуется от 1 до 48 часов.

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

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

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

На стадии 3 схемы 1 показана реакция сочетания соединения формулы (5) с подходящим амином (2-аминопропаргилацетамидом, который представляет собой соединение формулы (6),



либо амином, полученным в результате последовательной реакции из глицина, необязательно защищенной карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином) с получением соединения формулы (1).

Такие реакции сочетания карбоновых кислот или активированных производных карбоновых кислот, например, галогенангидридов, с аминами с образованием амидов хорошо известны в данной области техники. Использование глицина, защищенного карбоксильной группой, снятие защиты и сочетание амида с пропаргиламином также легко осуществимы. См. WO 2010/070068 и WO 2014/090918.

В контексте данного документа термин «энантимерно чистый» относится к (S)-энантимеру, который присутствует в количестве более 90 % (т.е. энантиомерный избыток или э.и. составляет 80 % или более). В одном варианте осуществления термин «энантимерно чистый» относится к (S)-энантимеру, который присутствует в количестве более 92 % (т.е. э.и. составляет 84 % или более). В одном варианте осуществления термин



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

15

Использование антирастворителя может быть эффективным. В контексте данного документа «антирастворитель» относится к растворителю, в котором соединение формулы (5) существенно менее растворимо, чем в выбранном(ых) растворителе(ях). Предпочтительно, при использовании антирастворителя его смешивают с выбранным растворителем.

20

В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся повышением энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси C<sub>1-5</sub> спирта и воды. В предпочтительном варианте осуществления соотношение C<sub>1-5</sub> спирта к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте осуществления C<sub>1-5</sub> спирт представляет собой изопропанол. В еще более предпочтительном варианте осуществления C<sub>1-5</sub> спирт представляет собой изопропанол и соотношение изопропанола к воде составляет 9:1 (об./об.).

30

В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого соединения формулы (1), характеризующийся повышением энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси C<sub>3-9</sub> алкилкетона и воды. В предпочтительном варианте осуществления соотношение C<sub>3-9</sub> алкилкетона к воде составляет около 9:1 (об./об.). В предпочтительном варианте осуществления C<sub>3-9</sub>

35

алкилкетон представляет собой ацетон. В еще более предпочтительном варианте осуществления  $C_{3-9}$  алкилкетон представляет собой ацетон и соотношение ацетона к воде составляет 9:1 (об./об.).

- 5 Предпочтительными антирастворителями являются  $C_{5-8}$  углеводород и вода. В частности, предпочтительные антирастворители выбраны из группы, состоящей из воды, пентана, гексана, гептана, циклогексана и метилциклогексана. Особенно предпочтительным антирастворителем является метилциклогексан. Соотношение выбранного растворителя к антирастворителю не является критичным и, как правило, составляет от 2:1 до 1:6
- 10 (об./об.).

- В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся повышением энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси
- 15  $C_{1-5}$  спирта и  $C_{5-8}$  углеводорода. В предпочтительном варианте осуществления  $C_{1-5}$  спирт выбран из группы, состоящей из этанола и изопропанола.

- В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся повышением
- 20 энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси  $C_{2-8}$  алкилового эфира и  $C_{5-8}$  углеводорода. В предпочтительном варианте осуществления  $C_{2-8}$  алкиловый эфир выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана и 2-метилтетрагидрофурана.

- 25 В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся повышением энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси  $C_{2-8}$  алкилацетата и  $C_{5-8}$  углеводорода. В предпочтительном варианте осуществления  $C_{2-8}$  алкилацетата выбран из группы, состоящей из этилацетата и изопропилацетата.

- 30 В данном изобретении также предлагается способ получения энантиомерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), характеризующийся повышением энантиомерной чистоты соединения формулы (5), включающий: кристаллизацию из смеси  $C_{3-9}$  алкилкетона и  $C_{5-8}$  углеводорода. В предпочтительном варианте осуществления  $C_{3-9}$
- 35 алкилкетон выбран из группы, состоящей из ацетона и метилэтилкетона.

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

5

Термин «анион», который относится к  $Y^-$ , означает отрицательно заряженную органическую или неорганическую группу. Например,  $Y^-$  может представлять собой тозилат, брозилат, мезилат, нозилат, трифлат, ацетат и аналогичные анионы или может представлять собой галогенид, сульфат, фосфат, гидроксид, тетрафторид бора и аналогичные анионы. В одном варианте осуществления  $Y^-$  представляет собой галогенид. В одном варианте осуществления  $Y^-$  представляет собой хлорид или бромид.

10

15

Термин «арил» относится к фенилу, нафтилу, антраценилу и аналогичным соединениям. В одном варианте осуществления «арил» представляет собой фенил. В одном варианте осуществления «арил» представляет собой антрацен-9-ил.

20

Термин «гетероарил» относится к полностью ненасыщенному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, включая пиридил, пиримидил, пиазинил, индолил, хинолинил, акридинил и аналогичные соединения.

25

Термин « $C_1$ – $C_4$  алкил» относится к неразветвленным или разветвленным алкильным группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Термин « $C_1$ – $C_4$  алкокси» относится к  $C_1$ – $C_4$  алкильной группе, присоединенной через атом кислорода.

30

Термин «около», при его использовании в связи с измеряемой числовой переменной, относится к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах погрешности эксперимента для указанного значения или в пределах  $\pm 10$  процентов от указанного значения, в зависимости от того, что больше.

35

Термин « $C_{1-5}$  спирт» относится к неразветвленному или разветвленному алканолу, содержащему от одного до пяти атомов углерода, например, метанолу, этанолу, н-пропанолу, изо-пропанолу, 1-бутанолу, 1,3-пропандиолу и аналогичным соединениям.

Термин «С<sub>2-5</sub> алкилцианид» относится к неразветвленным или разветвленным алкилцианидам, имеющим в общей сложности от двух до пяти атомов углерода, например, к ацетонитрилу, пропионитрилу и бутиронитрилу.

5 Термин «С<sub>3-9</sub> алкилкетон» относится к линейной, разветвленной или циклической алкильной группе, имеющей оксогруппу и имеющей в общей сложности от трех до девяти атомов углерода, например, ацетону, метилэтилкетону и циклогексанону.

10 Термин «С<sub>2-8</sub> алкиловый эфир» относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому простому алкиловому эфиру, имеющему в общей сложности от двух до восьми атомов углерода, например, к диэтиловому эфиру, метил-трет-бутиловому эфиру, трет-амилметиловому эфиру, этил-трет-бутиловому эфиру, тетрагидрофурану (ТГФ), 2-метил-ТГФ, диоксану и аналогичным соединениям.

15 Термин «С<sub>3-8</sub> алкилацетат» относится к неразветвленным или разветвленным сложным алкиловым эфирам уксусной кислоты, имеющим в общей сложности от трех до восьми атомов углерода, например, метилацетату, этилацетату, изопропилацетату, бутилацетату, изобутилацетату и аналогичным соединениям.

20 Термин «С<sub>5-8</sub> углеводород» относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому насыщенному алкильному углеводороду, например, пентану, гексану, гептану, октану, циклопентану, циклогексану, метилциклогексану и аналогичным соединениям.

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

Соединение формулы (1) известно в данной области техники (WO2016/077158) как значимый активный ингредиент для использования в борьбе с вредителями. Термин «вредители» включает эндопаразитов и предпочтительно эктопаразитов на теле и в  
35 организме животных, а также в области санитарно-гигиенической обработки. Под

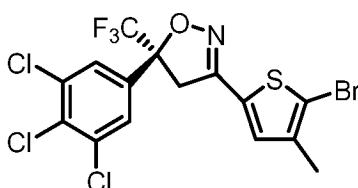
эктопаразитами понимаются, в частности, насекомые, род клещей (клещи и иксодовые клещи) и ракообразные, паразитирующие на рыбе (морские вши). В частности, к вредителям относятся блохи, клещи, иксодовые клещи, мухи, черви, вши и ракообразные. Еще более конкретно, вредителями являются блохи, клещи, вши и морские вши.

5  
Подразумевается, что животные, описанные в данном документе, включают позвоночных. Термин «позвоночные» в контексте данного документа следует понимать, как включающий, например, рыб, земноводных, рептилий, птиц и млекопитающих, включая людей. Одна предпочтительная группа позвоночных по данному изобретению включает  
10 теплокровных животных, включая сельскохозяйственных животных, например, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец и коз, домашних птиц, например, кур, индеек, цесарок и гусей, промысловых зверей, например, норок, лис, шиншилл, кроликов и аналогичных зверей, а также домашних животных, например, хорьков, морских свинок, крыс, хомяков, кошек и собак, а также людей. Дополнительная группа предпочтительных  
15 позвоночных по данному изобретению включает рыб, включая лососевых, например, лосось, форель или сиг.

Соединения формулы (1) могут быть введены отдельно или в форме композиции. При практическом применении соединение, как правило, вводят в форме композиции, то есть в  
20 смеси по меньшей мере с одним приемлемым наполнителем. Процентное соотношение и природа любого(ых) приемлемого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ) определяются расстройством или состоянием, подлежащим лечению, и другими соответствующими обстоятельствами, выбранным путем введения и стандартной практикой в ветеринарной и фармацевтической областях.

25  
Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами. Примеры являются лишь иллюстративными, и они никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

30  
Пример 1  
(5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



Смешивали (Z/E)-1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (1,0 г, 2,1 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (135 мг, 0,2138 ммоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до

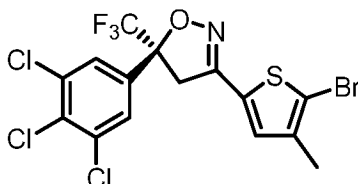
5 диапазона от -15 °С до -10 °С и к полученной реакционной смеси медленно добавляли раствор гидроксиламина в воде (386 мкл, 6,25 ммоль, 16,2 моль/л, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (0,70 мл, 7,0 ммоль, 10 М, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру -10 °С. После перемешивания при -10 °С в течение 7 часов отключали охладитель и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре до

10 завершения реакции. Хиральная ВЭЖХ показала 90,3 % S-изомера и 9,7 % R-изомера. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в этилацетате (3 мл) и очищали автоматизированной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc: гексан (1:1). Из фракций,

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

### Пример 2

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



20 Объединяли (Z/E)-1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (10,0 г, 20,9 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (2,14 ммоль, 0,1 экв.) в дихлорметане (250 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до диапазона от -10 °С до -

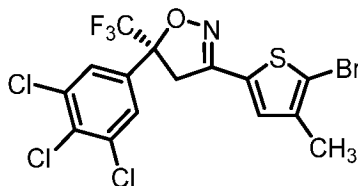
25 15 °С и затем медленно добавляли раствор гидроксиламина в воде (3,9 мл, 63,2 ммоль, 16,2 моль/л, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (7,0 мл, 70 ммоль, 10 м, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -10 °С до -15 °С. После перемешивания в течение 18 часов при температуре от -15 °С до -10 °С реакционную смесь переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении при комнатной

30 температуре с получением твердого вещества. Затем твердое вещество растворяли в этаноле (90 мл) при 50 °С, перемешивали в течение 30 минут при 50 °С (на водяной бане) и затем медленно по каплям добавляли воду (300 мл) при перемешивании с получением

суспензии. Суспензию фильтровали и один раз повторяли перекристаллизацию с получением сыпучего твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при температуре 25–30 °С с получением 10,34 г продукта. Твердое вещество оценивали методом хиральной ВЭЖХ, которая показала наличие 91,0 % S-изомера и 9,0 % R-изомера.

Пример 3а

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



10 Объединяли (Z/E)-1-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-ен-1-он (50,0 г, 104,5 ммоль) и (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(третбутил)фенил]метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (0,11 экв.) в дихлорметане (100 мл) и этил-трет-бутиловом эфире (400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 минут, затем охлаждали до температуры -20 °С,

15 затем медленно добавляли раствор гидроксиламина в воде (50 %, 40 мл, 313 ммоль, 3,0 экв.) и гидроксида натрия (34,5 мл, 345 ммоль, 10 М, 3,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -15 °С до -20°С. После перемешивания в течение 18 часов при температуре от -15 °С до -20 °С добавляли водный раствор соляной кислоты (1 н., 500 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре от 15 °С до 20 °С, затем

20 перемешивание прекращали и через 30 минут фазы разделяли. Органический слой экстрагировали водным раствором соляной кислоты (1 н., 75 мл), слои разделяли и органический слой снова экстрагировали водным раствором соляной кислоты (1 н., 100 мл). Органический слой отделяли и экстрагировали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (75 мл), слои разделяли и органический слой снова экстрагировали

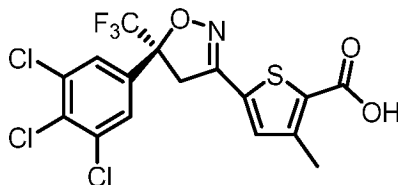
25 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия (10 г). Органический слой фильтровали, осадок промывали этил-трет-бутиловым эфиром (50 мл), затем добавляли монтмориллонитовую глину (50 г) и смесь перемешивали при температуре от 10 °С до 20 °С. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, осадок промывали этил-трет-

30 бутиловым эфиром (50 мл) и фильтрат концентрировали до около 100 мл, дважды добавляли ТГФ и снова концентрировали до около 100 мл, а затем добавляли ТГФ (150 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде раствора в ТГФ. Раствор

оценивали методом хиральной ВЭЖХ, которая показала наличие 96,5 % S-изомера и 3,5 % R-изомера.

Пример 3b

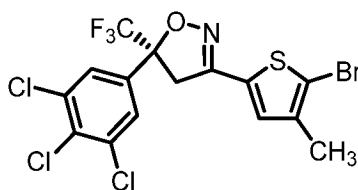
5 3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



22 % раствор (5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазола (185,0 г, 374,8 ммоль) в ТГФ охлаждали до 0 °С–5 °С. По каплям добавляли  
10 раствор этилмагнийхлорида в ТГФ (2 М, 300 мл, 1,6 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С–20 °С в течение 2–4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (58 г, 3,5 экв.) при 0 °–5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С–5 °С в течение 2 часов и по каплям добавляли  
15 8 % водный раствор хлорида натрия (601 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37 % водный раствор HCl (92,5 г) при температуре ниже 0 °С с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 4а

20 (5S)-3-(5-Бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол



К смеси бутенонбромтиофена (658 г), (R)-[(2S)-1-[(3,5-ди-трет-бутилфенил)метил]-5-винилхиноклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромида (57 г), дихлорметана  
25 (1120 г) и метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ) (2586 г), охлажденной до около -30 °С, добавляли раствор гидрохлорида гидроксилamina (261 г) в воде (333 г, предварительно охлажденной до 0 °С) при -30 °С, затем добавляли водный раствор гидроксида натрия (32 %, 548 г), также при -30 °С. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение нескольких часов до завершения превращения. Реакционную смесь нагревали до 0–5 °С и

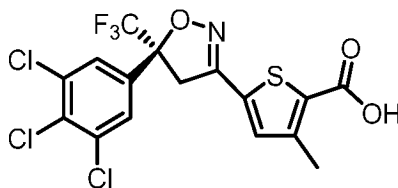


переносили в гасящий раствор, состоящий из соляной кислоты (37 %, 286 г), этанола (468 г) и воды (600 г). Смесь нагревали до 40 °С, проверяли, чтобы pH был на уровне pH = 5–6, и разделяли фазы. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и заменяли дистиллят свежим метил-трет-бутиловым эфиром (2 цикла, каждый по 1777 г).

5 Далее смесь кратковременно нагревали до кипения с обратным холодильником и затем охлаждали до -10 °С, чтобы инициировать осаждение катализатора. Полученную суспензию фильтровали и необязательно экстрагировали раствором соляной кислоты (37 %, 240 г), хлорида натрия (240 г) и воды (1080 г), и необязательно фильтровали через слой фильтра, состоящего из отбеливающей глины. Фильтрат промывали насыщенным  
10 раствором бикарбоната (1200 г) и хранили органический слой в виде раствора МТБЭ, содержащего продукт, (S)-изоксазолбромтиофен.

#### Пример 4b

15 3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота

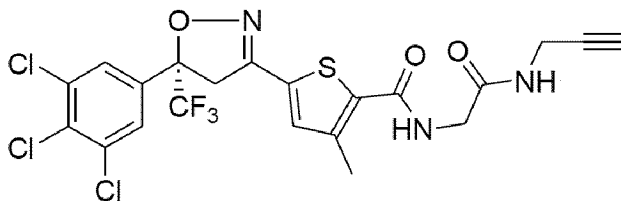


Реакционную смесь, полученную в примере 4a, ((5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол в МТБЭ), загружали в реактор и концентрировали. Дистиллят заменяли свежим ТГФ (2 цикла, каждый по 2136 г). После  
20 охлаждения до внутренней температуры (ВТ) -10 °С добавляли этилмагнийхлорид (~25 % в тетрагидрофуране, 933 г). После завершения реакции (ВЭЖХ) как можно быстрее добавляли газообразный диоксид углерода (236 г) под поверхность при внутренней температуре -1 °С. Реакционную смесь перемешивали при внутренней температуре 0 °С. После завершения реакции (ВЭЖХ) реакцию смесь гасили, медленно добавляя ее к  
25 смеси, содержащей хлорид натрия (110 г), воду (2235 г) и 37 % соляную кислоту (283 г), при комнатной температуре. После перемешивания и отстаивания разделяли фазы. Органический слой концентрировали и дистиллят заменяли свежим ацетонитрилом (2 цикла, каждый по 1915 г). Реакционную смесь быстро нагревали с получением прозрачного раствора, затем его охлаждали до -10 °С, выделяли продукт  
30 центрифугированием и промывали предварительно охлажденным ацетонитрилом (460 г). Влажную (S)-изоксазолтиофенкарбоновую кислоту сушили при 50 °С, ≤100 мбар в

вакуумной сушилке. Сухой выход составил 82 % от теоретического выхода. Чистота: 100 %, хиральная чистота 99,8 а %.

Пример 4с

5 3-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид



В реактор загружали сухую S-изоксазолтиофенкарбоновую кислоту (из Примера 4b, 10 г) и толуол (125 г) и смесь нагревали до 110 °С. В реакционную смесь медленно  
10 дозированно добавляли тионилхлорид (7,0 г). После завершения реакции толуол отгоняли при температуре не более 50 °С *в вакууме* и остаток разбавляли свежим дихлорметаном (82,5 г).

В отдельном реакторе суспендировали 2-аминопропаргилацетамид HCl (3,4 г) в дихлорметане (100 г) и добавляли триэтиламин (6,9 г) при температуре окружающей  
15 среды. Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли реакционную смесь ацилхлорида в дихлорметане при 0 °С в течение 45 минут. Объединенную реакционную смесь перемешивали еще 1–8 часов при 0 °С и проверяли превращение методом ИПХ. По достижении достаточного превращения (ИПХ) смесь экстрагировали 1М соляной  
20 кислотой (смесь 37 % HCl (4,8 г) и воды (38,7 г)), затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (4,2 г гидрокарбоната натрия в 48 г воды) и, наконец, водой (52,5 г).

Большую часть органического слоя удаляли при 40 °С *в вакууме* и добавляли трет-  
бутилметиловый эфир (23,8 г). Смесь перемешивали при 25 °С и медленно добавляли гептан (47,6 г) для осаждения продукта. Продукт (3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-  
25 ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид) выделяли фильтрованием и промывали смесью трет-бутилметилового эфира (4,3 г) и гептана (20,7 г). Продукт сушили при 45 °С *в вакууме*. Кристаллизация продукта может быть проведена при необходимости. Выход: 11,2 г. Чистота: > 98,7 %, хиральная чистота > 99,87 %. <sup>1</sup>H ЯМР соответствовал аутентичному  
30 образцу.

Энантиомерную чистоту продукта определяли методом ВЭЖХ на хиральной колонке (Daicel Chiralpak AS-3R, 150 x 4,6 мм, 3 мкм). Время удерживания (см. таблицу 1 ниже) в

каждом случае относится к использованию системы растворителей, содержащей смесь воды и ацетонитрила 55:45 (об./об.). Элюент использовали при скорости потока 1,5 мл/мин в изократическом режиме. На Фиг. 1 проиллюстрировано наложение хиральной хроматограммы продукта 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид (нижняя линия). Средняя линия иллюстрирует хроматограмму эталонного образца (*т.е.*, энантиомерно чистого) 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид. Верхняя линия иллюстрирует хроматограмму эталонного образца (*т.е.*, энантиомерно чистого) 3-метил-N-[2-оксо-2-[(2-пропин-1-ил)амино]этил]-5-[(5R)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксамид. Результаты пиков для Фиг. 1 представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1

	Время удерживания, ВУ (минут)	Площадь	% Площади	Высота (ЕОП)
1	10,914	6175934	99,87	290256
2	13,752	8269	0,13	308

15

На Фиг. 2 проиллюстрирована ВЭЖХ чистота продукта Примера 4с (верхняя линия) по сравнению с холостым раствором (нижняя линия). Результаты пиков для продукта на Фиг. 2 представлены в таблице 2 ниже:

Таблица 2

	ВУ (минут)	Площадь	% Площади	Высота (ЕОП)
1	6,446	1766115	98,70	1050661
2	7,300	23324	1,30	13764

20

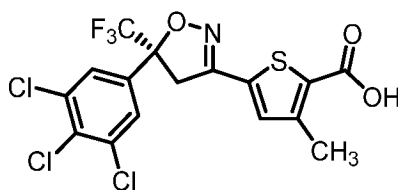
На Фиг. 3 проиллюстрировано сравнение <sup>1</sup>Н ЯМР между продуктом Примера 4с (нижняя линия) и эталонным образцом API (верхняя линия).

На Фиг. 4 проиллюстрированы данные <sup>1</sup>Н ЯМР для продукта Примера 4с.

25

### Пример 5

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



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

5 температуру ниже 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С–20 °С в течение 2–4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (58 г, 3,5 экв.) при 0 °–5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С–5 °С в течение 2 часов и по каплям добавляли

10 8 % водный раствор хлорида натрия (601 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37 % водный раствор HCl (92,5 г) при температуре ниже 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 10 °С–15 °С в течение 30 минут, затем перемешивание прекращали и через 30 минут фазы разделяли. Органический слой концентрировали под вакуумом до около 370 мл, после чего следовали три итерации добавления ТГФ (1850 мл) и концентрирования под вакуумом до около 370–555 мл. После

15 подтверждения сухости реакционной смеси проводили три цикла добавления ацетонитрила (925 мл) с последующим концентрированием под вакуумом до около 555 мл–740 мл. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и постепенно охлаждали до 50 °С в течение одного часа. Добавляли затравку продукта (1,85 г) при 50 °С и перемешивали реакционную смесь при 50 °С в течение 30 минут. Смесь постепенно охлаждали до -10 °С

20 в течение трех часов и выдерживали при -10 °С в течение двух часов. Смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре холодным ацетонитрилом (93–185 мл). Получали 110 г указанного в заголовке соединения после высушивания влажного осадка при 50 °С под вакуумом в течение 12 часов. Анализировали продукт хиральной ВЭЖХ, которая показала >99,9% S-изомера.

25

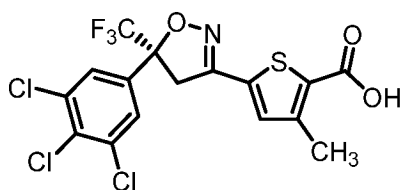
Вышеупомянутую затравку продукта получали следующим образом. Раствор (5S)-3-(5-бром-4-метил-2-тиенил)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазола (48,93 г, 99,1 ммоль) в 300 мл ТГФ охлаждали до 0 °С–5 °С. По каплям добавляли раствор этилмагнийхлорида в ТГФ (2 М, 80 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже

30 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С–20 °С в течение 2–4 часов. Затем под поверхность вводили газообразный диоксид углерода (25 г, 3,5 экв.) при 0 °–5 °С после пропускания через концентрированную серную кислоту (50 мл). Реакционную смесь

перемешивали при 0 °С–5 °С в течение 6 часов и по каплям добавляли 5 % водный раствор хлорида натрия (157 г) при температуре ниже 10 °С, затем добавляли 37 % водный раствор HCl (25 г) при температуре ниже 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 10 °С–15 °С в течение 30 минут, затем прекращали перемешивание и через 30 минут разделяли фазы. Органический слой концентрировали для удаления растворителя. В смесь добавляли 50 мл гептана, затем удаляли растворитель. Неочищенный продукт растворяли в 50 мл ЭА и 100 мл гептана при 40 °С. В смесь медленно, по каплям загружали еще 1000 мл гептана. Затем смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 ч. Смесь фильтровали и получали влажный осадок на фильтре. Влажный осадок суспендировали в ацетоне при 20 °С. Смесь фильтровали и сушили влажный осадок при 50 °С под вакуумом в течение 3 ч с получением 9,7 г продукта. Продукт анализировали методом хиральной ВЭЖХ, которая показала >99,9 % S-изомера.

#### Пример 6

15 3-Метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоновая кислота



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

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

добавляли 75 мл насыщенного водного раствора соли при 10 °С–35 °С. Затем доводили рН до около рН 1 37 % водным раствором HCl. Добавляли этилацетат (50 мл) и воду (25 мл) и перемешивали реакционную смесь. Водный слой отделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором соли (3 X 50 мл). Промытый органический слой концентрировали при 40 °С под вакуумом с получением 3-метил-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (19,2 г) в виде красного маслянистого продукта, который затвердевал при хранении при комнатной температуре. МС: ИЭР+ 228,96; ИЭР-: 226,98.

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

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

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

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

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

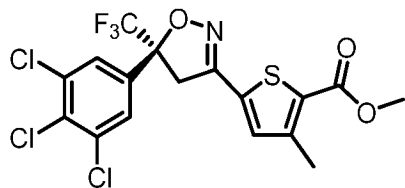
Метил-3-метил-5-[(5S)-5-(3,4,5-трихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]тиофен-2-карбоксилат (640 мг) последовательно дважды объединяли с ТГФ (5 мл) и выпаривали с получением остатка, который объединяли с ТГФ (4,2 мл), водой (1,6 мл) и водным раствором гидроксида натрия (10 н., 0,22 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 60 °С при перемешивании. Через 4 часа реакционную смесь выпаривали почти досуха с получением остатка, который разделяли между этилацетатом (50 мл) и водным раствором соляной кислоты (0,5 н. HCl, 25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (2X 25 мл) и выпаривали при 50 °С под вакуумом с получением

остатка. Полученный остаток объединяли с толуолом (5 мл) и затем выпаривали при 60 °С под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде пенистого твердого вещества (450 мг). Соотношение S/R: 89:11. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 2,53–2,60 (м, 3 H) 3,63–3,73 (м, 1 H) 4,03–4,12 (м, 1 H) 7,12–7,14 (м, 1 H) 7,60–7,65 (м, 2 H).

5

### Пример 7

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



10 Объединяли 3-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (2,5 г) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре и затем через шприц в течение 15 минут добавляли комплекс 2,2,6,6-тетрамилпиперидинилмагнийхлорида и хлорида лития (50 мл, 0,94 М в ТГФ), контролируя температуру на уровне менее 45 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа и затем через шприц добавляли N-метокси-N-метилацетамид (5,0

15 мл), контролируя температуру на уровне менее 40 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение около 90 минут реакционную смесь охлаждали до 0–5 °С и добавляли водный раствор соляной кислоты (2М, 100 мл), контролируя температуру на уровне менее 45 °С. Добавляли МТБЭ (100 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали МТБЭ (50 мл). Объединенные органические слои промывали

20 насыщенным водным раствором соли (2 X 25 мл) и затем выпаривали при 45 °С под вакуумом с получением 5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (4,8 г) в виде желтого твердого вещества.

5-Ацетил-3-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (4,8 г) объединяли с карбонатом калия (3,0 экв.) и ДМФА (30 мл) и затем по каплям добавляли метилиодид (2,5 экв.). Через 45

25 минут при перемешивании добавляли воду (90 мл) и МТБЭ (120 мл), затем разделяли слои и экстрагировали водный слой МТБЭ (60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 30 мл) и затем выпаривали при 55 °С под вакуумом с получением метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилата (4,5 г).

Объединяли метил-5-ацетил-3-метилтиофен-2-карбоксилат (4,5 г), 2,2,2-трифтор-1-(3,4,5-трихлорфенил)этанон (3,66 г), триэтиламин (2,9 мл) и МТБЭ (30 мл) и нагревали реакционную смесь при около 60 °С. Через 6,5 часов добавляли дополнительное

30 количество триэтиламина (2,0 мл) и продолжали нагревание при 60 °С в течение 3 часов.



Реакционную смесь охлаждали до 0 °С–5 °С и по каплям добавляли тионилхлорид (1,7 мл), поддерживая температуру менее 12 °С. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли МТБЭ (30 мл) и затем охлаждали до 10 °С, после чего медленно добавляли смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и воды (30 мл). Затем слои разделяли и водный слой экстрагировали МТБЭ (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли в воде (2 X 30 мл) и затем выпаривали под вакуумом при 30 °С–40 °С с получением остатка. Остаток дважды суспендировали в этаноле (30 мл) и выпаривали почти досуха. Затем остаток суспендировали в этаноле (30 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 0 °С–5 °С с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали предварительно охлажденной смесью 1:3 этанола с водой (2 X 10 мл) и сушили под вакуумом при 40 °С с получением метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилата (2,54 г), почти чистого E-изомера (согласно <sup>1</sup>H ЯМР).

Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и ДХМ (50 мл) и охлаждали до температуры от -10 °С до -15 °С. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксиламина (50 %, 0,223 мл) при перемешивании, поддерживая температуру при -10 °С– -15 °С. Через 5 часов при -10 °С– -15 °С смесь анализировали. Соотношение S/R: 89:11.

#### Пример 8

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

Объединяли метил-3-метил-5-[(E/Z)-4,4,4-трифтор-3-(3,4,5-трихлорфенил)бут-2-еноил]тиофен-2-карбоксилат (500 мг), (R)-[(2S)-1-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]-(6-метокси-4-хинолил)метанолбромид (69 мг) и толуол/метилциклогексан (1:1 (об./об.), 50 мл) и охлаждали до -10 °С– -15 °С. По каплям, через шприц добавляли предварительно охлажденную смесь водного раствора гидроксида натрия (10 н., 0,33 мл) и водного раствора гидроксиламина (50 %, 0,223 мл) при перемешивании, поддерживая температуру при -10 °С– -15 °С. Через 46 часов при -10 °С– -15 °С смесь анализировали. Соотношение S/R: 92:8.

Пример 9

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

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

Пример 10

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

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

Пример 11

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

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

Для довершения, различные аспекты данного изобретения изложены в приведенных ниже пронумерованных пунктах.

- 5 Пункт 1. Способ получения энантимерно чистого изоксазолинового соединения формулы (1), включающий стадии:
- (i) взаимодействия соединения формулы (2) с гидроксиламином, где X выбран из группы, состоящей из галогена и  $-C(O)OR_4$ , причем  $R_4$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил, соответствующим основанием и соединением формулы (3), где  $Y^-$  представляет собой
- 10 анион,  $R_1$  выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,  $R_2$  выбран из группы, состоящей из этила и винила,  $R_3$  выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1–5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,  $C_1-C_4$  алкила,  $C_1-C_4$  алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, независимо выбранными из
- 15 группы, состоящей из галогена, трифторметила,  $C_1-C_4$  алкила и  $C_1-C_4$  алкокси, с получением соединения формулы (4);
- (ii) превращения X соединения формулы (4) в карбоновую кислоту соединения формулы (5);
- (iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным
- 20 из группы, состоящей из  $C_{1-5}$  спирта,  $C_{2-5}$  алкилцианида,  $C_{3-9}$  алкилкетона,  $C_{2-8}$  алкилового эфира,  $C_{2-8}$  алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и  $C_{5-8}$  углеводорода,
- и
- (iv) проведения реакции сочетания соединения формулы 5 с подходящим амином,
- 25 причем подходящим амином является 2-аминопропаргилацетамид или амин, полученный в результате последовательной реакции из глицина, необязательно защищенной карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином.
- Пункт 2. Способ по п. 1, в котором подходящим амином является 2-
- 30 аминопропаргилацетамид.
- Пункт 3. Способ по п. 1, в котором подходящим амином является амин, полученный в результате последовательной реакции из глицина, необязательно защищенного карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином.
- 35 Пункт 4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором X представляет собой галоген.

- Пункт 5. Способ по п. 4, в котором X представляет собой бром.
- Пункт 6. Способ по п. 4 в котором X представляет собой хлор.
- Пункт 7. Способ по любому из пп. 1–3, в котором X представляет собой  $-C(O)OR_4$ , причем  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил.
- 5 Пункт 8. Способ по п. 7, в котором  $R_4$  представляет собой метил.
- Пункт 9. Способ по п. 7, в котором  $R_4$  представляет собой этил.
- Пункт 10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором  $R_1$  представляет собой метокси.
- Пункт 11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором стадию (i) проводят при температуре от  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  до  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ .
- 10 Пункт 12. Способ по любому из пп. 1–10, в котором стадию (i) проводят при температуре от  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .
- Пункт 13. Способ по любому из пп. 1–10, в котором стадию (i) проводят при температуре около  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .
- Пункт 14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором взаимодействие соединения формулы
- 15 (2) с гидроксиламином, подходящим основанием и соединением формулы (3) проводят в присутствии системы растворителей, содержащей дихлорметан и простой эфир.
- Пункт 15. Способ по п. 14, в котором простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, диизопропиловый эфир или трет-амилметиловый эфир.
- 20 Пункт 16. Способ по п. 14, в котором простой эфир представляет собой метил-трет-бутиловый эфир или этил-т-бутиловый эфир.
- Пункт 17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (4) составляет 80 % или более.
- Пункт 18. Способ по любому из пп. 1–16, в котором энантиомерный избыток соединения
- 25 формулы (4) составляет 93 % или более.
- Пункт 19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором имеет место стадия (iii).
- Пункт 20. Способ по п. 19, в котором на стадии (iii) присутствует антирастворитель.
- Пункт 21. Способ по п. 19 или 20, в котором растворитель на стадии (iii) представляет собой  $C_{1-5}$  спирт.
- 30 Пункт 22. Способ по п. 19 или 20, в котором растворитель на стадии (iii) представляет собой  $C_{2-5}$  алкилцианид.
- Пункт 23. Способ по п. 19 или 20, в котором растворитель на стадии (iii) представляет собой  $C_{3-9}$  алкилкетон.
- Пункт 24. Способ по п. 19 или 20, в котором растворитель на стадии (iii) представляет
- 35 собой  $C_{2-8}$  алкиловый эфир.

- Пункт 25. Способ по п. 19 или 20, в котором растворитель на стадии (iii) представляет собой  $C_{2-8}$  алкилацетат.
- Пункт 26. Способ по п. 21, в котором  $C_{1-5}$  спирт на стадии (iii) представляет собой изопропанол.
- 5 Пункт 27. Способ по п. 21, в котором  $C_{1-5}$  спирт на стадии (iii) представляет собой этанол.
- Пункт 28. Способ по п. 22, в котором  $C_{2-5}$  алкилцианид на стадии (iii) представляет собой ацетонитрил.
- Пункт 29. Способ по п. 23, в котором  $C_{3-9}$  алкилкетон на стадии (iii) представляет собой ацетон.
- 10 Пункт 30. Способ по п. 23, в котором  $C_{3-9}$  алкилкетон на стадии (iii) представляет собой метилэтилкетон.
- Пункт 31. Способ по п. 24, в котором  $C_{2-8}$  алкиловый эфир на стадии (iii) представляет собой тетрагидрофуран.
- Пункт 32. Способ по п. 24, в котором  $C_{2-8}$  алкиловый эфир на стадии (iii) представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.
- 15 Пункт 33. Способ по п. 25, в котором  $C_{2-8}$  алкилацетат на стадии (iii) представляет собой этилацетат.
- Пункт 34. Способ по п. 25, в котором  $C_{2-8}$  алкилацетат на стадии (iii) представляет собой изопропилацетат.
- 20 Пункт 35. Способ по любому из пп. 19–34, в котором антирастворителем на стадии (iii) является вода.
- Пункт 36. Способ по любому из пп. 19–34, в котором антирастворителем на стадии (iii) является  $C_{5-8}$  углеводород.
- Пункт 37. Способ по п. 36, в котором  $C_{5-8}$  углеводород представляет собой пентан.
- 25 Пункт 38. Способ по п. 36, в котором  $C_{5-8}$  углеводород представляет собой гексан.
- Пункт 39. Способ по п. 36, в котором  $C_{5-8}$  углеводород представляет собой гептан.
- Пункт 40. Способ по п. 36, в котором  $C_{5-8}$  углеводород представляет собой циклогексан.
- Пункт 41. Способ по п. 36, в котором  $C_{5-8}$  углеводород представляет собой метилциклогексан.
- 30 Пункт 42. Способ по любому из пп. 1–41, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет 90 % или более.
- Пункт 43. Способ по любому из пп. 1–41, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет 96 % или более.
- Пункт 44. Способ по любому из пп. 1–41, в котором энантиомерный избыток соединения
- 35 формулы (5) составляет 98 % или более.

Пункт 45. Способ по любому из пп. 1–41, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет 99 % или более.

Пункт 46. Способ по любому из пп. 1–41, в котором энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет 99,6 % или более.

- 5 Пункт 47. Способ по любому из пп. 1–46, в котором подходящее основание выбрано из группы, состоящей из гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида бария, гидроксида цезия, фосфата натрия, фосфата калия, метоксида натрия, метоксида калия, трет-бутоксид калия и их смесей.

- 10 Пункт 48. Способ по любому из пп. 1–47, в котором  $Y^-$  выбран из группы, состоящей из тозилата, брозилата, мезилата, нозилата, трифлата, ацетата, галогенида, сульфата, фосфата, гидроксида и тетрафторида бора.

Пункт 49. Способ по п. 48, в котором  $Y^-$  представляет собой галогенид.

Пункт 50. Способ по п. 49, в котором  $Y^-$  представляет собой хлорид.

Пункт 51. Способ по п. 49, в котором  $Y^-$  представляет собой бромид.

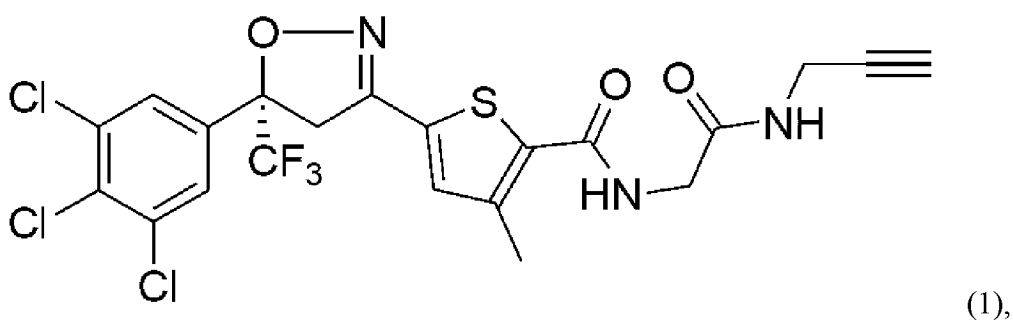
- 15 Пункт 52. Композиция, содержащая соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 98 % или более.

Пункт 53. Композиция, содержащая соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 99 % или более.

- 20 Пункт 54. Композиция, содержащая соединение формулы (1) с энантиомерной чистотой 99,8 % или более.

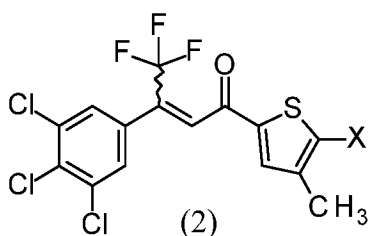
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

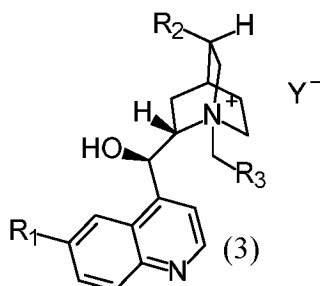


5 включающий стадии:

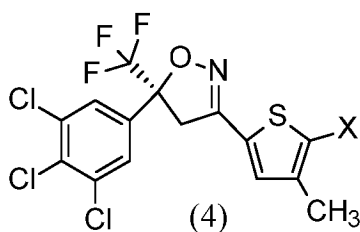
(i) взаимодействия соединения формулы (2) с гидроксил амином



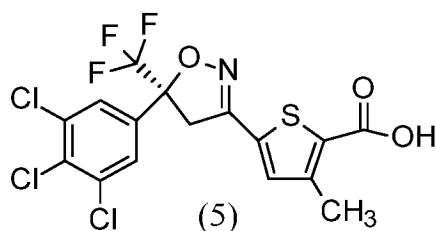
где X выбран из группы, состоящей из галогена и  $-C(O)OR_4$ , причем  $R_4$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил, подходящим основанием и соединением формулы (3),



10 где  $Y^-$  представляет собой анион,  
 $R_1$  выбран из группы, состоящей из водорода и метокси,  
 $R_2$  выбран из группы, состоящей из этила и винила,  
 $R_3$  выбран из группы, состоящей из арила, необязательно замещенного 1-5 заместителями,  
15 независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогена, amino, трифторметила,  
 $C_1-C_4$  алкила,  $C_1-C_4$  алкокси и бензилокси, и гетероарила, необязательно замещенного 1-3  
заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  
трифторметила,  $C_1-C_4$  алкила и  $C_1-C_4$  алкокси,  
с получением соединения формулы (4)



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



5 (iii) необязательно кристаллизации соединения формулы (5) с растворителем, выбранным из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub> спирта, C<sub>2-5</sub> алкилцианида, C<sub>3-9</sub> алкилкетона, C<sub>2-8</sub> алкилового эфира, C<sub>2-8</sub> алкилацетата, и необязательно с антирастворителем, выбранным из группы, состоящей из воды и C<sub>5-8</sub> углеводорода,

и

10 (iv) проведения реакции сочетания соединения формулы 5 с подходящим амином, причем подходящим амином является 2-аминопропаргилацетамид или амин, полученный в результате последовательной реакции из глицина, необязательно защищенной карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином.

15

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что X представляет собой бром.

3. Способ по п. 1 отличающийся тем, что X представляет собой -C(O)OR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> представляет собой метил.

20

4. Способ по любому из пп. 1–3, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой метокси.

5. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что подходящим амином является 2-аминопропаргилацетамид.

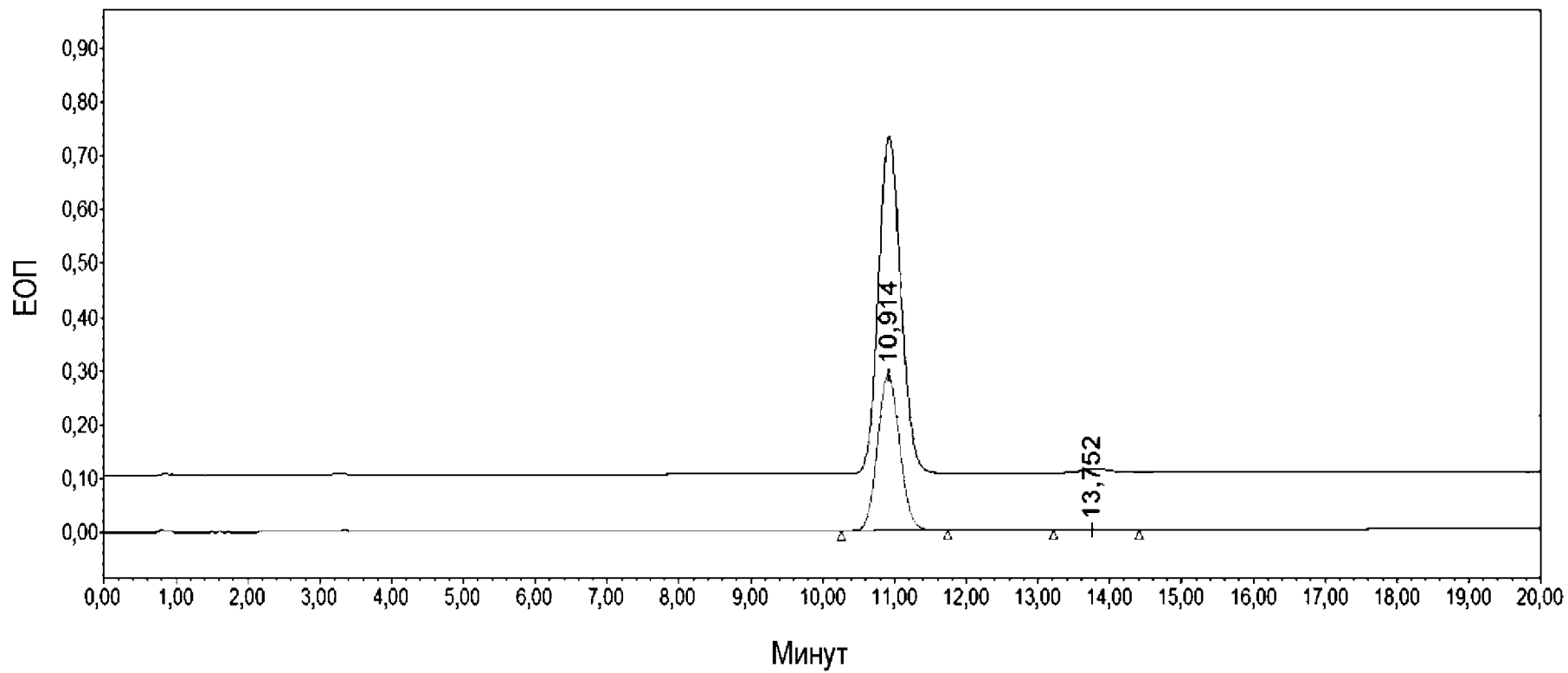
25

6. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что подходящим амином является амин, полученный в результате последовательной реакции из глицина, необязательно

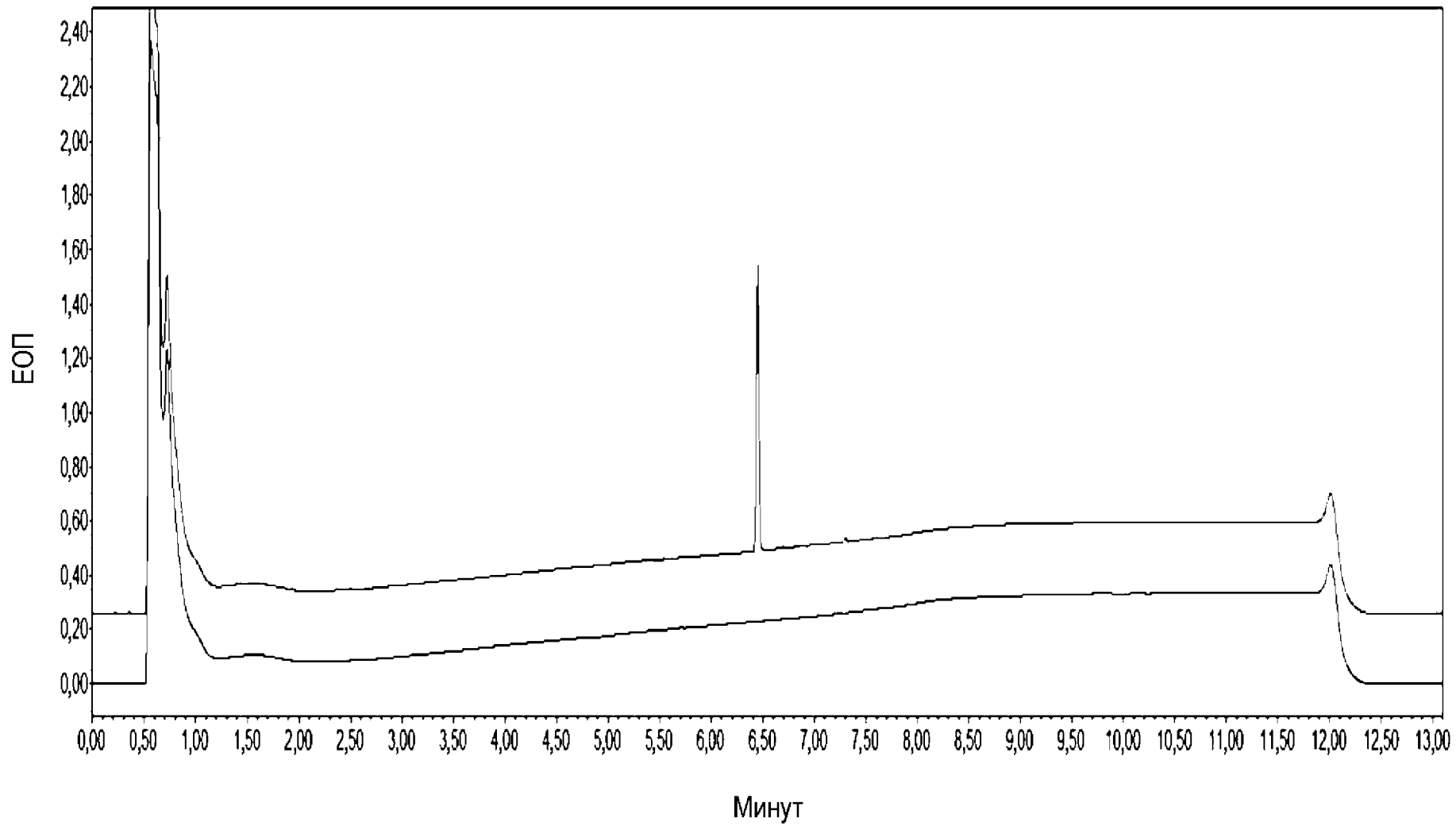


защищенного карбоксильной группой, с последующим снятием защиты, если необходимо, и затем реакции сочетания с пропаргиламином.

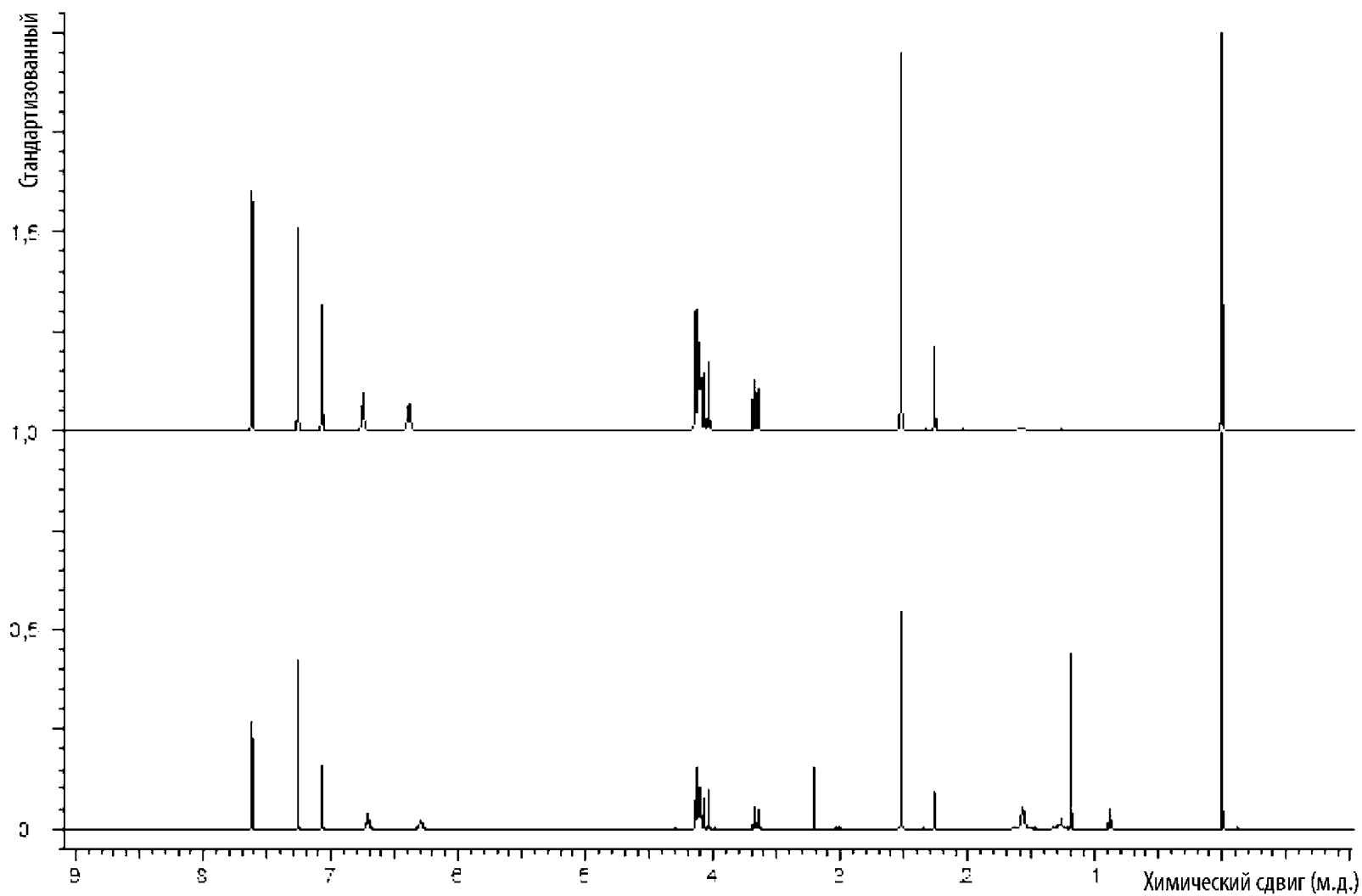
7. Способ по любому из пп. 1–6, отличающийся тем, что взаимодействие соединения формулы (2) с гидроксиламином, подходящим основанием и соединением формулы (3) осуществляют в присутствии системы растворителей, содержащей дихлорметан и простой эфир.
8. Способ по любому из пп. 1–7, отличающийся тем, что энантиомерный избыток соединения формулы (5) составляет 90 % или более.
9. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации.
10. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации, и отличающийся тем, что энантиомерная чистота соединения формулы (5) составляет 98 % или более.
11. Способ по любому из пп. 1–8, отличающийся тем, что имеет место стадия (iii) кристаллизации, и при этом растворитель представляет собой ацетонитрил, а энантиомерная чистота соединения формулы (5) составляет 98 % или более.



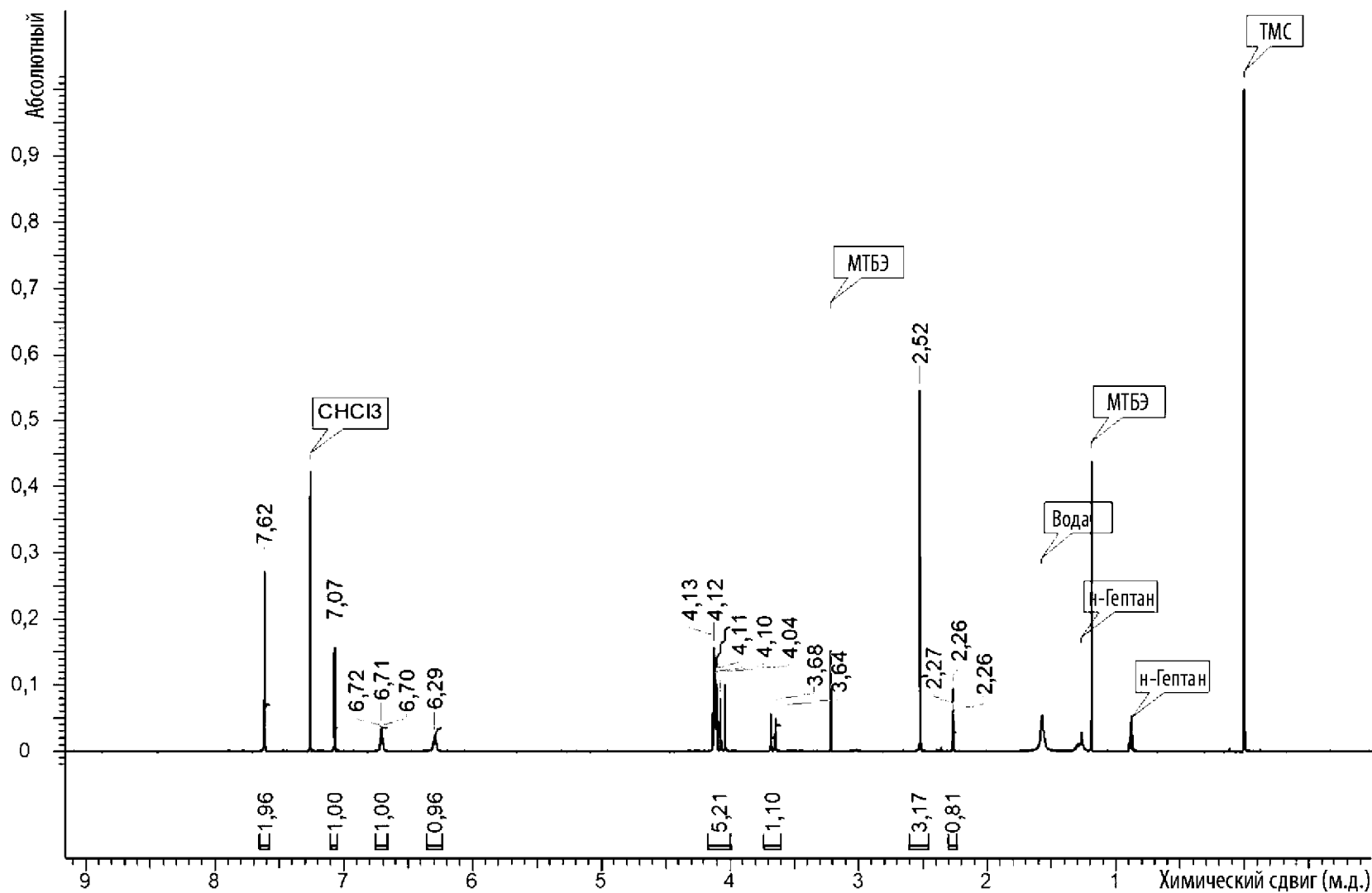
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4