

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490566 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.16

(51) Int. Cl. C07D 261/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.26

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО ИЗОКСАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 21193759.4

(32) 2021.08.30

(33) EP

(86) PCT/EP2022/073855

(87) WO 2023/031061 2023.03.09

(71) Заявитель:
СИНГЕНТА КРОП ПРОТЕКШН АГ
(CH)

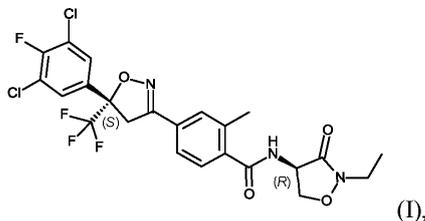
(72) Изобретатель:

Грибков Денис, Милнер Гарри Джон
(CH)

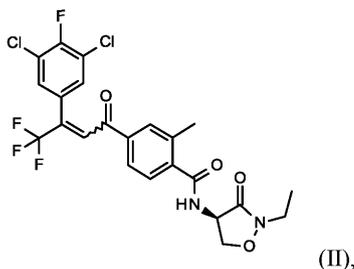
(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или обогащенной композиции, содержащей соединение формулы (I)



осуществляемый путем введения соединения формулы (II)



в реакцию с гидроксиламином или его солью, основанием, хиральным катализатором и органическим растворителем, где указанное основание представляет собой анионообменную смолу.

A1

202490566

202490566

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО ИЗОКСАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

5

Настоящее изобретение относится к способу получения оптически активного изоксазолинового соединения формулы I и к способу получения обогащенной композиции, содержащей оптически активное изоксазолиновое соединение формулы I, причем оптически активное изоксазолиновое соединение формулы I применимо в качестве пестицида.

10

Способы получения оптически активных изоксазолиновых соединений описаны, например, в WO 2016/023787. Оптически активные изоксазолиновые соединения с циклосериновым заместителем демонстрируют два стереоцентра, конфигурация которых важна для биологической активности соединений.

15

Реакция, описанная в WO 2016/023787, обеспечивает получение изоксазолинов, замещенных циклосерином, с высокой стереоселективностью и низким уровнем рацемизации. Однако наличие нескольких изомеров может оказать влияние на процесс выделения и выход необходимого изомера.

20

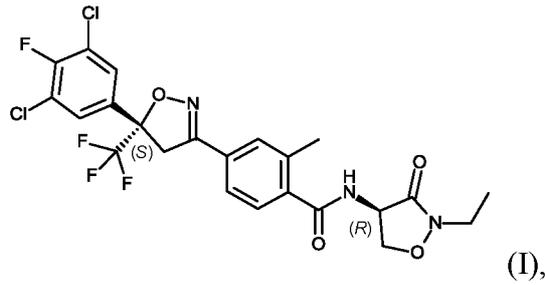
Следовательно, все еще существует необходимость в улучшении энантиоселективности необходимого оптически активного продукта, особенно в случае крупномасштабного производства.

25

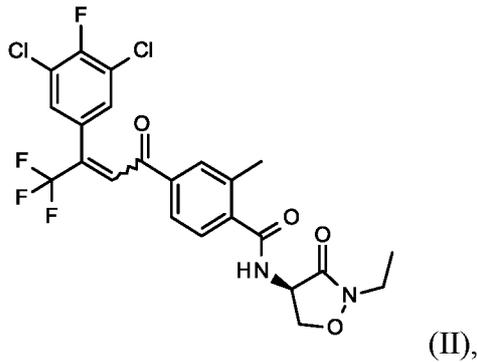
Цель настоящего изобретения заключается в устранении проблем методик предшествующего уровня техники путем предложения способа получения оптически активного изоксазолинового соединения, особенно с циклосериновым заместителем, который улучшает энантиоселективность необходимого изомера с обеспечением при этом надлежащего химического выхода.

30

В связи с этим цель настоящего изобретения заключается в обеспечении способа получения соединения формулы I или обогащенной композиции, содержащей соединение формулы I,



осуществляемого путем введения соединения формулы II,



5 в реакцию с гидросиламином или его солью, основанием, хиральным катализатором и органическим растворителем, где указанное основание представляет собой анионообменную смолу.

10 Благодаря указанному способу все вышеуказанные проблемы были устранены. Более конкретно в настоящем изобретении предусмотрено повышение энантиоселективности необходимого изомера с обеспечением при этом надлежащего химического выхода (в частности, более 90%). Это также можно преимущественно применять для крупномасштабного производства.

Способ в соответствии с настоящим изобретением относится к получению изомера (5S,4R) соединения формулы I, который представляет собой 4-[(5S)-5-(3,5-дихлор-4-
15 фторфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-N-[(4R)-2-этил-3-оксоизоксазолидин-4-ил]-2-метилбензамид. Способ в соответствии с настоящим изобретением может также относиться к получению обогащенной композиции, содержащей соединение формулы I (5S,4R) и по меньшей мере один из изомеров соединения формулы I, выбранный из изомера (5S,4S), изомера (5R,4R), изомера (5R,4S) и любых их комбинаций.

20

В настоящем изобретении изомер (5S,4S) представляет собой 4-[(5S)-5-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-N-[(4S)-2-этил-3-оксоизоксазолидин-4-ил]-2-метилбензамид; изомер (5R,4R) представляет собой 4-[(5R)-

5-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-N-[(4R)-2-этил-3-оксоизоксазолидин-4-ил]-2-метилбензамид; а изомер (5R,4S) представляет собой 4-[(5R)-5-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-N-[(4S)-2-этил-3-оксоизоксазолидин-4-ил]-2-метилбензамид.

- 5 Обогащенная композиция может содержать молярную долю изомера (5S,4R) более 50%, например по меньшей мере 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% в пересчете на общее количество изомеров (5S,4R), (5S,4S), (5R,4R) и (5R,4S).
- 10 Основание в соответствии с настоящим изобретением представляет собой анионообменную смолу и более конкретно – сильноосновную анионообменную (SBA) смолу.
- Анионообменная смола может, как правило, содержать положительно заряженную матрицу и подлежащие обмену анионы.
- 15 Более предпочтительно анионообменная смола может представлять собой ОН-анионообменную смолу. В данном случае подлежащие обмену анионы представляют собой гидроксид-анионы (ОН). Также возможно получение ОН-анионообменной смолы из других типов анионообменных смол. Например, хлорид (Cl⁻)-анионообменную смолу можно применять для получения ОН-анионообменной смолы
- 20 путем промывания указанной хлорид-анионообменной смолы водным раствором NaOH до тех пор, пока активные сайты хлорид-аниона не будут заменены гидроксид-анионами. Избыток водного раствора NaOH может наконец быть удален путем промывания смолы с помощью деминерализованной воды.
- Матрица из анионообменной смолы может представлять собой гель-матрицу или
- 25 микропористую матрицу, сшитую или нет. Данный тип матрицы может содержать полистирольную матрицу или полиакриловую матрицу. Например, матрица может содержать сополимер стиролдивинилбензола.
- Анионообменная смола может быть представлена в любой форме, более конкретно в любой твердой форме. Например, анионообменная смола может быть представлена в
- 30 виде гранул и более конкретно в виде сферических гранул. Гранулы могут характеризоваться размером их наибольшей протяженности (диаметром частиц), составляющим от приблизительно 0,3 мм до приблизительно 1,2 мм и более предпочтительно от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 0,8 мм.

В конкретном варианте осуществления анионообменная смола может содержать функциональную группу, такую как функциональная группа, представляющая собой четвертичный аммоний. Более конкретно анионообменная смола может быть аминирована с помощью триметиламина и может содержать функциональную группу, представляющую собой триметиламмоний.

Анионообменная смола характеризуется, как правило, обменной емкостью, хорошо известной как общая обменная емкость анионной формы на смачиваемом водой основании, которая может составлять по меньшей мере 0,50 эквивалента на литр (экв./л) и предпочтительно по меньшей мере 0,80 экв./л. В способе в соответствии с настоящим изобретением количество подлежащих обмену анионов (в пересчете на обменную емкость анионообменной смолы) может составлять от 0,01 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,05 до 5 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,05 до 1,5 молярного эквивалента и более предпочтительно от 0,05 до 0,2 молярного эквивалента.

В настоящем изобретении выражение "молярные эквиваленты" представлено в пересчете на число молей (моль) соединения формулы II.

В соответствии с настоящим изобретением анионообменная смола может представлять собой, например, смолу AmberLite™, поставляемую Dupont, такую как ОН-ионообменная смола AmberLite™ IRN78, ОН-ионообменная смола AmberLite™ HPR4800 (также хорошо известную как ОН-ионообменная смола Dowex Marathon™ А) или ОН-полимерный катализатор AmberLite™ A26.

Органический растворитель в соответствии с настоящим изобретением может содержать любой подходящий органический растворитель, хорошо известный из уровня техники. Например, органический растворитель может быть выбран из дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, толуола, хлорбензола, хлороформа, трет-бутилметилового эфира, изопропанола, этанола, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, пропионитрила, 2-метилпропионитрила, бутиронитрила и любых их комбинаций. Предпочтительный органический растворитель может быть выбран из ацетонитрила, изопропанола, пропионитрила, тетрагидрофурана и любых их комбинаций.

В способе в соответствии с настоящим изобретением количество органического растворителя может составлять от 1 до 200 молярных эквивалентов и предпочтительно от 10 до 100 молярных эквивалентов.

Реакцию можно осуществлять в присутствии воды, или, иными словами, способ может дополнительно включать применение воды. Весовое отношение органический растворитель:вода и более предпочтительно предпочтительный органический растворитель:вода может составлять от 200:1 до 1:1 и предпочтительно от 100:1 до 5:1.

5 Количество воды в указанном весовом отношении относится к общему количеству воды в процессе, которое может, например, быть взято из водного раствора гидроксилamina, влажной смолы и/или путем добавления воды непосредственно в процессе.

10 Способ в соответствии с настоящим изобретением включает гидроксилamin или его соль и предпочтительно гидроксилamin. Термин "гидроксилamin" означает свободный гидроксилamin формулы H_2NOH , и соли гидроксилamina могут представлять собой, например, хлорид гидроксилammония.

15 Когда OH-анионообменную смолу и гидроксилamin (H_2NOH) применяют в ходе реакции, гидроксилamin может вступать в контакт с OH-анионами OH-анионообменной смолы таким образом, что OH-анионы могут депротонировать гидроксилamin и образовывать воду. В данном случае подлежащие обмену анионы могут представлять собой анион гидроксилamina (NH_2O^-). В способе в соответствии с настоящим изобретением количество гидроксилamina или его солей может составлять

20 от 0,5 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,5 до 5 молярных эквивалентов и более предпочтительно от 1,0 до 1,5 молярного эквивалента.

Хиральный катализатор в соответствии с настоящим изобретением более конкретно представляет собой катализатор, содержащий по меньшей мере один хиральный

25 фрагмент и предпочтительно по меньшей мере два хиральных фрагмента.

Хиральный катализатор может содержать любой подходящий хиральный катализатор, хорошо известный из уровня техники.

В первом примере хиральный катализатор может представлять собой соединения формулы III, описанные на странице 2 в WO 2016/023787 (включенном посредством

30 ссылки), предпочтительно димерный хиральный катализатор формулы III, описанный на странице 4 в WO 2016/023787, и более предпочтительно соединение R-(6-метокси-4-хинолил)-[(2S)-1-[[2,3,5,6-тетрафтор-4-[[[(2S)-2-[(R)-гидрокси-(6-метокси-4-хинолил)метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-1-ил]метил]фенил]метил]-5-винилхинуклидин-1-ий-2-ил]метанолдибромид (TFBBQ) со следующим номер по CAS:

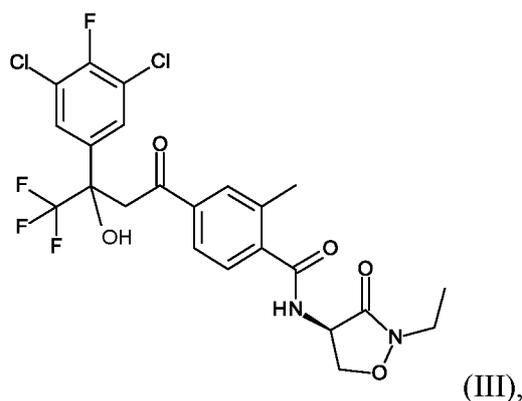
1879067-61-4, описанное как соединение формулы XVII на странице 8 в WO 2016/023787. В WO 2016/023787 на страницах 7-8 указанное соединение формулы XVII может быть получено из соединения формулы XV с помощью подходящего галогенирующего реагента, такого как SOBr_2 , POBr_3 , PBr_3 , HBr , $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$ или любые их комбинации; в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, гептан, этилацетат, дихлорметан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, N-метилпирролидон, вода или любые их комбинации; с получением соединения формулы XVI. Затем соединение формулы XVI может вступать в реакцию с соединением формулы X в присутствии подходящего органического растворителя, такого как толуол, ацетонитрил, ацетон, метанол, этанол, 1-пентанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, N-метилпирролидон, анизол, вода или любые их комбинации, с получением соединения формулы XVII.

Во втором примере хиральный катализатор может представлять собой соединения формулы 2-12 в виде хиральных катализаторов фазового переноса, описанных в US 2014350261A1 (включенном посредством ссылки).

В третьем примере хиральный катализатор может представлять собой соединения формулы III, описанные в WO 2020/094434 (включенном посредством ссылки) или описанные в WO 2021/197880 (включенном посредством ссылки).

В способе в соответствии с настоящим изобретением количество хиральных катализаторов может составлять от 0,001 до 1,0 молярного эквивалента и предпочтительно от 0,01 до 0,5 молярного эквивалента.

Получение соединения формулы II основано на реакции дегидратации, при этом указанная реакция хорошо известна из уровня техники. Соединение формулы II может быть получено, например, в соответствии с WO 2011/067272, в частности показано на схеме 3 на страницах 18-19. Более конкретно соединение формулы II может быть получено путем осуществления реакции соединения формулы III,



в органическом растворителе, таком как гексан, гептан, метициклогексан, толуол, ксилол, хлорбензол, о-дихлорбензол, дихлорметан, диоксан, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилэтиловый эфир, анизол, ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, бензонитрил или любые их комбинации; с основанием, таким как триэтиламин, три-н-бутиламин, пиридин или любые их комбинации; дегидратирующим средством, таким как фосген, тионилхлорид, уксусный ангидрид, ацетилхлорид, метансульфонилхлорид, оксалилхлорид, метилхлорформиат, этилхлорформиат или любые их комбинации; и катализатором, таким как аминопиридиновый катализатор, который может представлять собой, например, 4-диметиламинопиридин или 4-пирролидинопиридин. Указанная смесь может быть перемешана в реакторе в течение периода от приблизительно 10 минут до 96 часов и предпочтительно приблизительно 1-20 часов обычно при 0-150°C, предпочтительно при 0-20°C и более предпочтительно при 0-10°C. Соединение формулы II может быть выделено с использованием условий обработки, хорошо известных из уровня техники, при разделении основания с дегидратирующим средством, катализатором или соответствующими продуктами реакции из соединения формулы II.

В первом варианте осуществления соединение формулы II в соответствии с настоящим изобретением может предусматривать соединение формулы II с E-конфигурацией и необязательно соединение формулы II с Z-конфигурацией. Более конкретно соединение формулы II может предусматривать отношение E/Z от 90:10 до 100:0, предпочтительно от 95:5 до 100:0 и более предпочтительно от 99:1 до 100:0.

Во втором варианте осуществления соединение формулы II в соответствии с настоящим изобретением может предусматривать соотношение R/S от 50:50 до 100:0, предпочтительно от 90:10 до 100:0 и более предпочтительно от 95:5 до 100:0.

В третьем варианте осуществления соединение формулы II в соответствии с настоящим изобретением может предусматривать первый вариант осуществления и второй вариант осуществления.

5 Способ в соответствии с настоящим изобретением может быть осуществлен при температуре, находящейся в диапазоне от -78°C до 80°C , предпочтительно от -20°C до $+20^{\circ}\text{C}$ и предпочтительно от -20°C до 0°C .

Время реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов и предпочтительно от 1 до 4 часов.

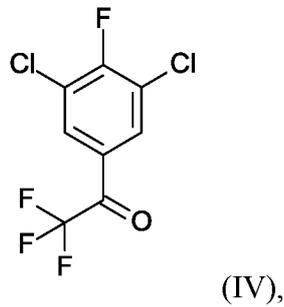
10 Способ может быть осуществлен при дозировании по меньшей мере одного из реагирующих веществ, выбранных из гидроксилamina или его соли; анионообменной смолы; хирального катализатора; соединения формулы II; и любых их комбинаций. Дозирование реагирующего вещества хорошо известно из уровня техники и относится к добавлению нескольких количеств соединения на протяжении предварительно
15 определенного периода времени.

В конкретном варианте осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением после получения соединения формулы I может дополнительно включать стадию разделения с удалением анионообменной смолы.

20 Данная стадия разделения может быть осуществлена посредством методик, хорошо известных из уровня техники, таких как, например, посредством декантации, центрифугирования или фильтрации (например, при применении центрифуги, нутч-фильтра, фильтра-свечки или карманного фильтра). До и/или после разделения смолы значение pH реакционной смеси может быть подвергнуто регулированию и при
25 необходимости реакционную смесь нагревают с растворением соединения формулы I. Значение pH реакционной смеси может быть подвергнуто регулированию в диапазоне от 4 до 8 и предпочтительно от 5 до 6 с применением, например, кислоты, такой как хлористоводородная кислота (HCl). Для растворения соединения формулы I реакционная смесь может быть нагрета до значения температуры, составляющего от
30 15°C до 50°C .

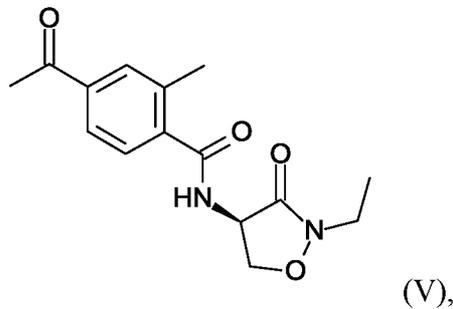
Получение соединения формулы III, как описано ранее, основано на альдольной реакции, при этом указанная реакция хорошо известна из уровня техники. Более

конкретно соединение формулы III может быть получено путем осуществления реакции соединения ароматического кетона формулы IV,



5

с соединением замещенного ацетофенона формулы V,



10 в присутствии основания, такого как триэтиламин, триметиламин, диэтиламин, трет-бутиламин, пиридин, 1,8-диаза-(5,4,0)-7-бициклоундецэн, карбонат калия или любая их комбинация; с растворителем или без него. Растворитель может быть, например, выбран из толуола, ксилола, хлорбензола, дихлорбензола, анизола, диметоксибензола, диоксана, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диметилкарбоната, этилацетата, метоксиэтилацетата и любых их комбинаций. Равновесие реакции может
15 быть сдвинуто в сторону соединения формулы III путем регулирования количества растворителя таким образом, что реакция протекает в как можно более концентрированных условиях при достаточном смешивании. Смесь может представлять собой однородный раствор или может представлять собой взвесь. Указанная смесь может быть перемешана в реакторе в течение периода от
20 приблизительно 1 до 150 часов и предпочтительно приблизительно 1-96 часов обычно при 0-150°C, предпочтительно при 20-60°C и более предпочтительно при 30-50°C. Соединение формулы III может быть выделено или может быть применено без дополнительной обработки как есть с получением соединения формулы II.

Другая цель настоящего изобретения относится к применению анионообменной смолы, как определено в описании, в способе получения изоксазолиновой группы в результате циклизации халконовой группы.

5 Изоксазолиновая группа может быть определена как пятичленное гетероциклическое химическое соединение, содержащее по одному атому кислорода и азота, которые расположены смежно по отношению к другому.

10 Халконовая группа может быть определена как α,β -ненасыщенный кетон, такой как транс-1,3-диарил-2-пропен-1-он, содержащий два ароматических кольца, присоединенных с помощью α,β -ненасыщенной карбонильной системы с рядом заместителей.

В предпочтительном варианте осуществления данный другой объект может относиться к применению анионообменной смолы, определенной в настоящем изобретении в способе получения соединения формулы I из соединения формулы II.

15 Другой объект настоящего изобретения относится к соединению формулы I или обогащенной композиции, содержащей соединение формулы I, полученное посредством способа в соответствии с настоящим изобретением. Соединение формулы I и обогащенная композиция, содержащая соединение формулы I, определены соответствующим образом в настоящем изобретении.

20 Следующие неограничивающие примеры демонстрируют улучшенное свойство, ассоциированное со способом в соответствии с настоящим изобретением.

В указанных примерах предусмотрен способ в соответствии с настоящим изобретением (пример 1) и сравнительный пример (пример 2).

25 Компоненты, применяемые в нижеописанных примерах 1 и 2, подробно описаны следующим образом:

- соединение формулы II представляет собой смесь из четырех изомеров E,R; E,S; Z,R и Z,S формулы II со следующими значениями долей: 98,6% (E,R); 1,3% (E,S); 0,1% (Z,R) и 0,0% (Z,S);
- 30 - основание 1 представляет собой анионообменную смолу (твердая форма), введенное в коммерческое производство Dupont под названием OH-ионообменная смола AmberLite™ IRN78;
- основание 2 представляет собой 10% водный раствор гидроксида натрия;
- гидроксилламин представляет собой 50% водный раствор гидроксиламина;

- хиральный катализатор представляет собой TFBBQ (№ CAS 1879067-61-4); и
- органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

Получение примера 1 (прим. 1):

5 В реактор с двойной рубашкой объемом 20 л загружали 9083 г органического растворителя при комнатной температуре. Мешалку запускали в реакторе с рубашкой, установленной на -18°C . Загружали 288 г гидроксилamina с последующей загрузкой 228 г деионизированной воды. Добавляли 203 г основания 1 с последующим добавлением 106 г хирального катализатора. Когда внутренняя температура достигала -18°C начинали дозирование всего 1999 г соединения формулы II в виде 12 частей по 167 г на протяжении 1 часа. Наиболее высокая внутренняя температура, достигаемая во время добавления, составляла около -14°C . После того как добавили последнюю порцию соединения формулы II продолжали перемешивание реакционной массы в течение 2 часов. Отбирали образцы реакционной смеси для подтверждения полного превращения. После полного превращения добавляли 108 мл 32% водного раствора HCl на протяжении 5 мин с получением значения pH, составляющего приблизительно 5,0. Реакционную смесь нагревали до 45°C и отфильтровывали основание 1. Отбирали образец для анализа (определение химического выхода и изомерного соотношения).

20 Получение примера 2 (прим. 2):

В реактор с двойной рубашкой объемом 20 л при комнатной температуре загружали 9083 г органического растворителя с последующим добавлением 263 г основания 2 при перемешивании. Смесь охлаждали в реакторе с рубашкой, установленной на -17°C . Загружали 105,8 г хирального катализатора с последующей загрузкой 280 г гидроксилamina и 47 г деионизированной воды.

25 Когда внутренняя температура достигала -16°C начинали дозирование всего 1997 г соединения формулы II в виде 12 частей по приблизительно 167 г на протяжении 1 часа. Наиболее высокая внутренняя температура, достигаемая во время добавления, составляла около -14°C . После того как добавляли последнюю порцию соединения формулы II продолжали перемешивание реакционной массы в течение 2 часов. Отбирали образцы реакционной смеси для подтверждения полного превращения. После полного превращения добавляли 76 мл 32% водного раствора HCl на протяжении 15 мин с достижением значения pH, составляющего приблизительно 5,5. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры (25°C) и снова регулировали

значение рН до достижения наконец значения рН, составляющего приблизительно 5,0, с помощью дополнительных 5 мл 32% водного раствора HCl. Отбирали образец для анализа (определение химического выхода и изомерного соотношения).

- 5 Изомерное соотношение между изомерами А, В, С и D соединения формулы I и химический выход собраны в таблице 1. Изомеры А, В, С и D определены следующим образом: А представляет собой изомер (5S,4R); В представляет собой изомер (5S,4S); С представляет собой изомер (5R,4R); и D представляет собой изомер (5R,4S).

	Изомерное соотношение А:В:С:D %	Энантиомерный избыток (ee) (А+В-С-D) %	Химический выход %
Пример 1	95,1: 1,5: 3,4: 0	93,2	98,2
Пример 2	92,8: 2,1: 5,0: 0,1	89,8	94,6

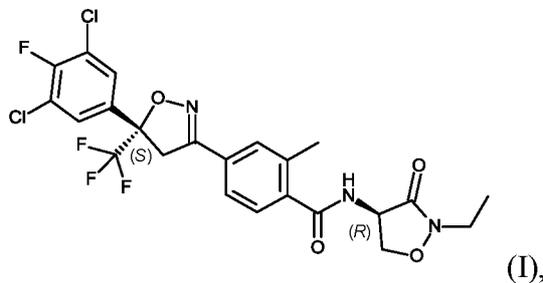
Таблица 1

10

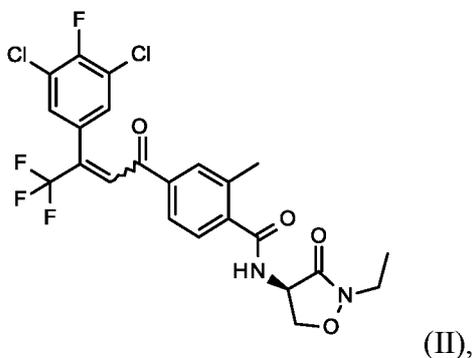
Результаты в таблице 1 отчетливо демонстрируют, что в настоящем изобретении предусмотрено повышение энантиоселективности необходимого изомера А (5S,4R), а также энантиомерный избыток (ee), при этом обеспечивается очень хороший химический выход.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I или обогащенной композиции, содержащей соединение формулы I,



осуществляемый путем введения соединения формулы II,



10 в реакцию с гидроксиламином или его солью, основанием, хиральным катализатором и органическим растворителем, где указанное основание представляет собой анионообменную смолу.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что смола представляет собой OH-анионообменную смолу.

15 3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что анионообменная смола содержит функциональную группу, представляющую собой четвертичный аммоний.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что матрица анионообменной смолы содержит сополимер стиролдивинилбензола.

20 5. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что количество подлежащих обмену анионов составляет от 0,01 до 10 молярных эквивалентов,

предпочтительно от 0,05 до 5 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,05 до 1,5 молярного эквивалента и более предпочтительно от 0,05 до 0,2 молярного эквивалента.

5 6. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что количество органического растворителя составляет от 1 до 200 молярных эквивалентов и предпочтительно от 10 до 100 молярных эквивалентов.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что он дополнительно включает применение воды.

10

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что весовое отношение органический растворитель:вода составляет от 200:1 до 1:1 и предпочтительно от 100:1 до 5:1.

15

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что количество гидроксилamina или его солей может составлять от 0,5 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,5 до 5 молярных эквивалентов и более предпочтительно от 1,0 до 1,5 молярного эквивалента.

20

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что количество хирального катализатора составляет от 0,001 до 1,0 молярного эквивалента и предпочтительно от 0,01 до 0,5 молярного эквивалента.

25

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что после получения соединения формулы I он включает стадию разделения с удалением анионообменной смолы.

30

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что обогащенная композиция содержит соединение формулы I (5S,4R) и по меньшей мере один из изомеров соединения формулы I, выбранный из изомера (5S,4S), изомера (5R,4R), изомера (5R,4S) и любых их комбинаций.

13. Применение анионообменной смолы в способе получения изоксазолиновой группы в результате циклизации халконовой группы.

14. Соединение формулы I или обогащенная композиция, содержащая соединение формулы I, полученные посредством способа по любому из пп. 1-12.