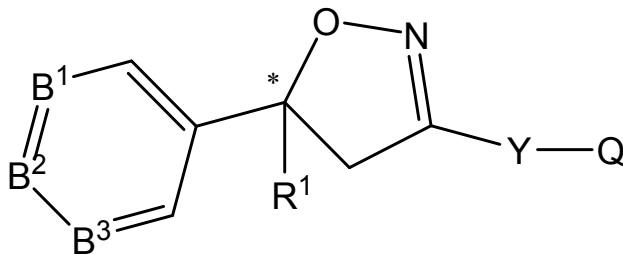


REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del siguiente compuesto de isoxazolina de fórmula (I), que está enriquecido en un enantiómero:



(I)

donde:

B¹, B², B³, son cada uno independientemente C-R o N;

cada R es independientemente H, halógeno, ciano, -NO₂, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino o alcóxicarbonilo;

R¹ es C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

Y es un fenileno, naftileno, indanileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno de 5 o 6 miembros o un heterobiciclileno fusionado de entre 8 y 10 miembros, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN o -NO₂ y NH₂-C(=S)-;

Q es T-NR²R³, el grupo (-CH₂-)(-CH₂-)N-R³, OH, NH₂, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, halodialquilamino, tiol, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, o un anillo carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

T es $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CN})$, $\text{C}(=\text{O})$ o $\text{C}(=\text{S})$;

R^2 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo;

R^3 es H, OR^7 , NR^8R^9 o Q^1 ; o alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R^4 ; o

R^2 y R^3 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y alcóxi;

cada R^4 es independientemente halógeno; alquilo, cicloalquilo, alcóxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, cicloalquilamino, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcóxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, dihaloalquilaminocarbonilo, hidróxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$; o Q^2 ;

cada R^5 es independientemente halógeno, alcóxi, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcóxi, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,

alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;

R⁷ es H; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁸ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo;

R⁹ es H; Q³; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R⁴; o

R⁸ y R⁹ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ y alcóxi;

Q¹ es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclicos fusionados de 8, 9 o 10 miembros que opcionalmente contiene entre uno y tres heteroátomos que se seleccionan entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R⁵;

Q² es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R⁶;

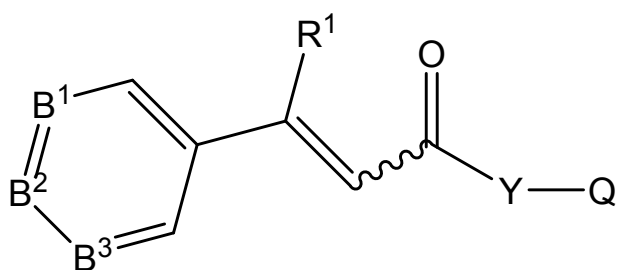
Q³ es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan

independientemente entre los R^6 ; y

n es 0, 1 o 2;

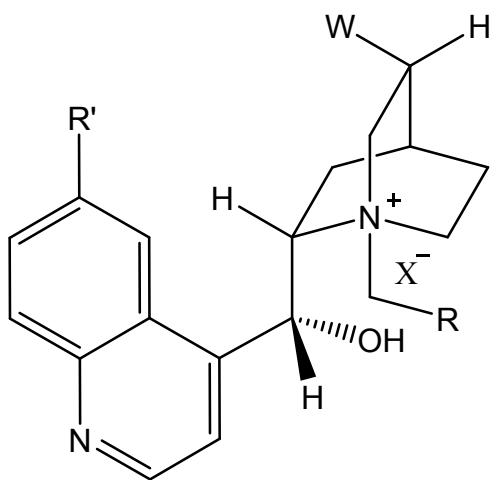
donde el asterisco representa que el átomo de carbono es un átomo de carbono cuaternario quiral;

CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

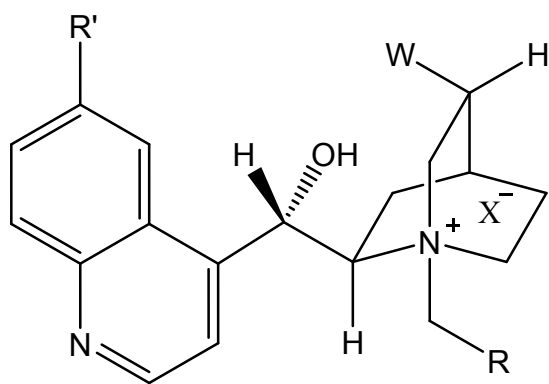


(II)

donde B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino; R' es hidrógeno o C₁-C₃alcoxi, W es etilo o vinilo y X⁻ es un anión; y aislar el compuesto.

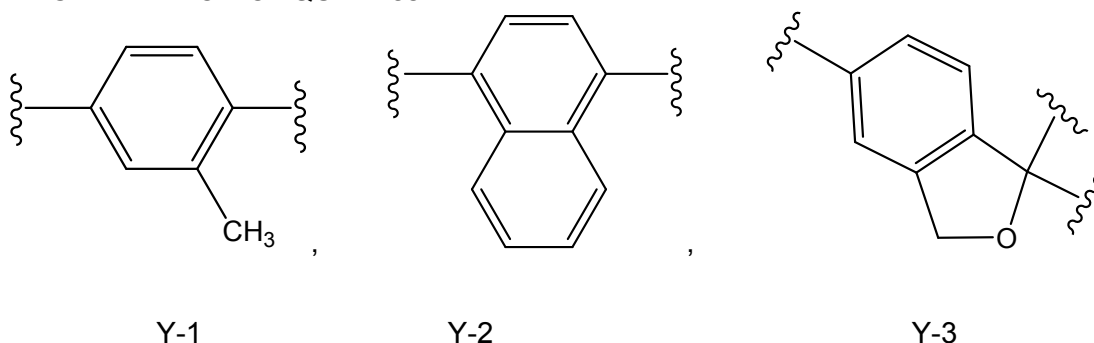
2. El proceso de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (I) enriquecido en un enantiómero se aísla cristalizando el compuesto desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático.

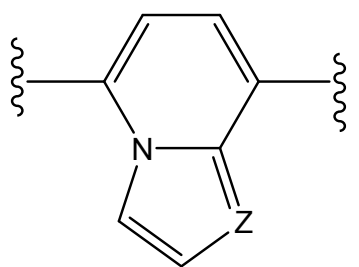
3. El proceso de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el solvente aromático se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno, o una combinación de los mismos.

4. El proceso de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el solvente aromático es tolueno.

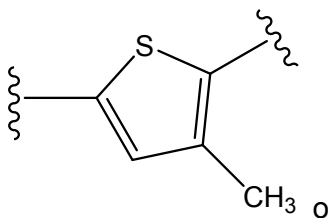
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE antes de aislar el compuesto de fórmula (I) enriquecido en un enantiómero, el proceso además comprende cristalizar el compuesto racémico de fórmula (I) y separar el sólido.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO PORQUE Y es

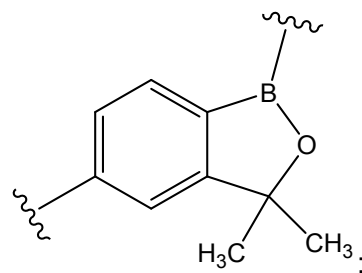




Y-4



Y-5



Y-6

donde Z es N o CH.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, CARACTERIZADO PORQUE Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ o $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE X^- en el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) es un contraión halógeno.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE X^- es un contraión cloruro.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE R, en el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb) es un grupo fenilo que está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos aralcoxi.

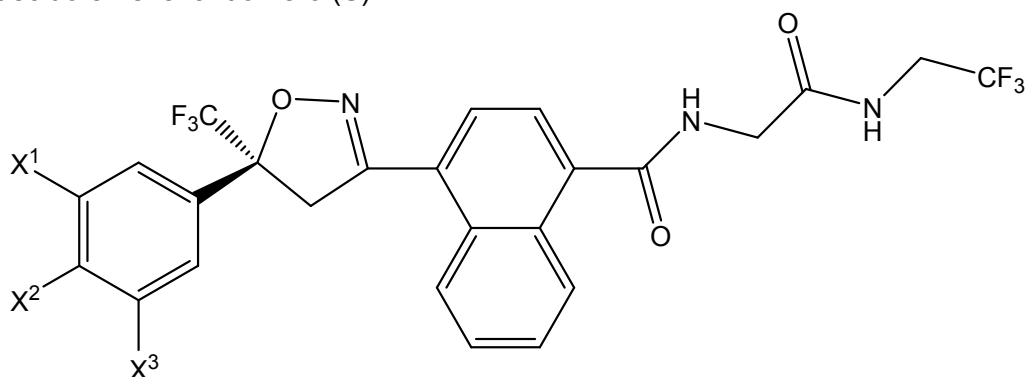
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el grupo aralcoxi es un grupo benciloxi.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R está sustituido con 3 grupos aralcoxi.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo.

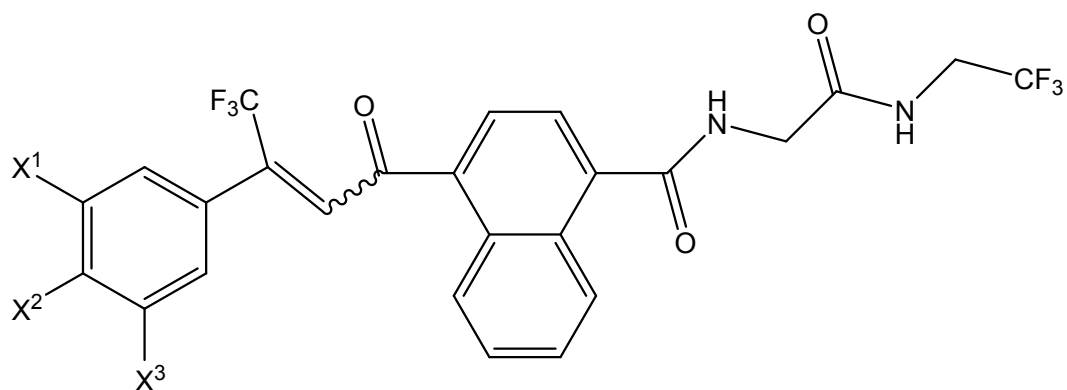
14. Un proceso para la preparación de un compuesto de isoxazolina de fórmula

IA, donde X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente H, cloro, flúor o CF_3 , que está enriquecido en el enantiómero (S):



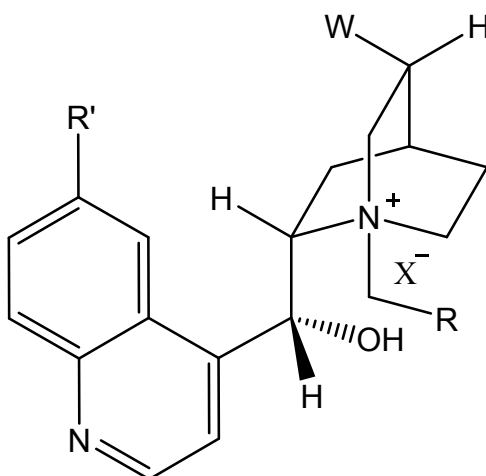
(S)-IA

CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIA):



(IIA)

donde X^1 , X^2 y X^3 son H, cloro, flúor o CF_3 , con hidroxilamina en presencia de agua, un solvente orgánico que no es miscible con agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

donde R es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁-C₃alcoxi, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino o aralcoxi, R' es hidrógeno o C₁-C₃alcoxi, W es etilo o vinilo y X⁻ es un anión; y aislar el compuesto de fórmula (S)-IA.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (S)-IA se aísla cristalizando el compuesto desde un solvente aromático o una mezcla de solventes que comprende un solvente aromático.

16. El proceso de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE el solvente aromático se selecciona entre el grupo que consiste en, tolueno, etilbenceno, xilenos, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, fluorobenceno, anisol y mesitileno.

17. El proceso de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE el solvente aromático es tolueno.

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, CARACTERIZADO PORQUE antes de aislar el compuesto de fórmula (S)-IA, el proceso además comprende cristalizar el compuesto racémico de fórmula IA y separar el sólido.

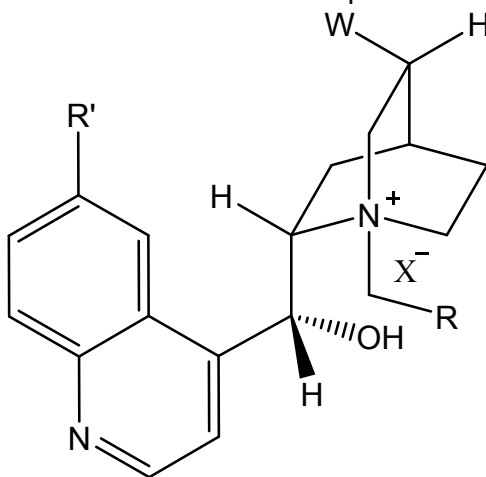
19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE en el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa), R es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos metoxi o etoxi, y R' es hidrógeno o metoxi.

21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE en el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa), R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE X^1 cloro; X^3 es CF_3 y X^2 es H.

25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE X^1 y X^3 son cloro y X^2 es flúor.

27. Un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa):



(IIIa)

CARACTERIZADO PORQUE R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, R' es hidrógeno o C₁-C₃alcoxi, W es etilo o vinilo y X⁻ es un anión.

28. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo.

29. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27 o 28, CARACTERIZADO PORQUE X⁻ es un contraión halógeno.

30. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido con uno o más grupos benciloxi.

31. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE R es 3,4,5-tris(benciloxi)fenilo.

32. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE W es vinilo y X⁻ es cloruro.

33. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE:

R es fenilo sustituido con uno o más grupos benciloxi,

R' es hidrógeno o metoxi;

W es vinilo; y

X es halógeno.

34. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE R' es metoxi.

35. El catalizador de transferencia de fase quirál de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE:

R es fenilo sustituido con uno o más grupos benciloxi,

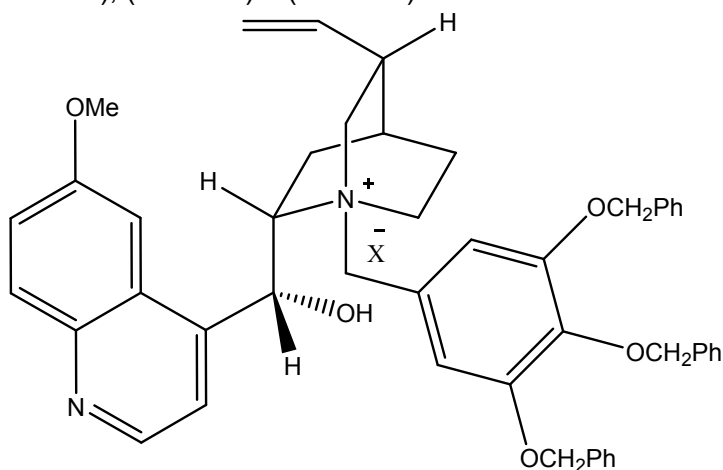
R' es hidrógeno o metoxi;

W es etilo; y

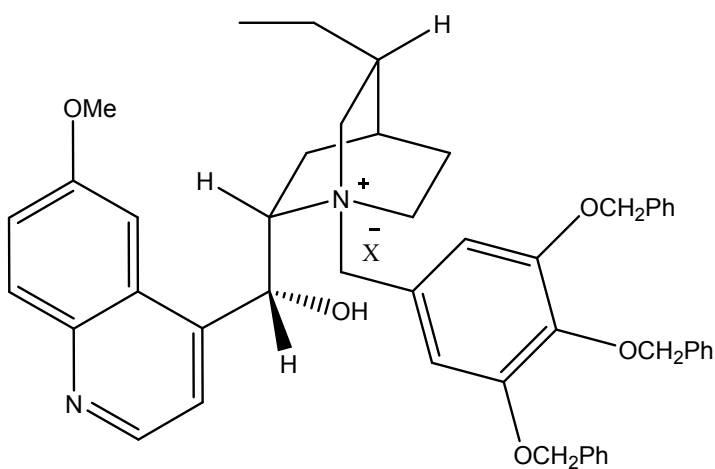
X es halógeno.

36. El catalizador de transferencia de fase quiral de la reivindicación 35,
CARACTERIZADO PORQUE R' es metoxi.

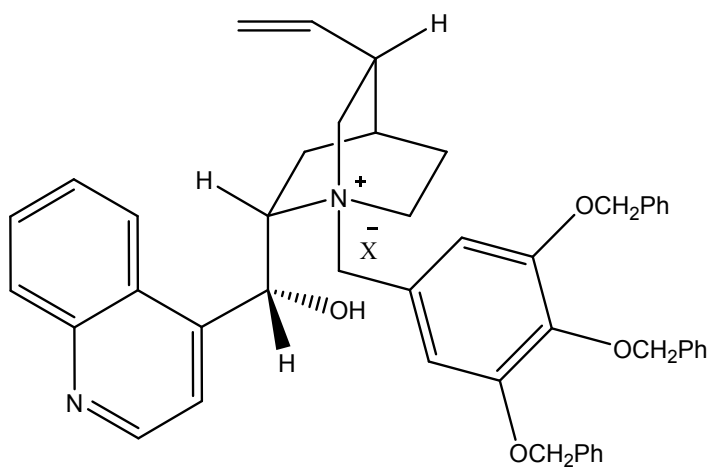
37. El catalizador de transferencia de fase quiral de la reivindicación 27,
CARACTERIZADO PORQUE dicho catalizador de transferencia de fase quiral tiene la
fórmula (IIIa-13-1), (IIIa-13-2), (IIIa-13-3) o (IIIa-13-4):



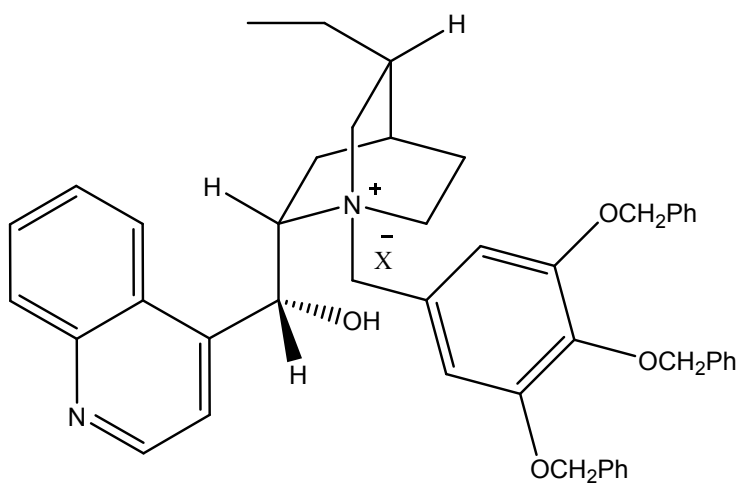
(IIIa-13-1)



(IIIa-13-2)



(IIIa-13-3)

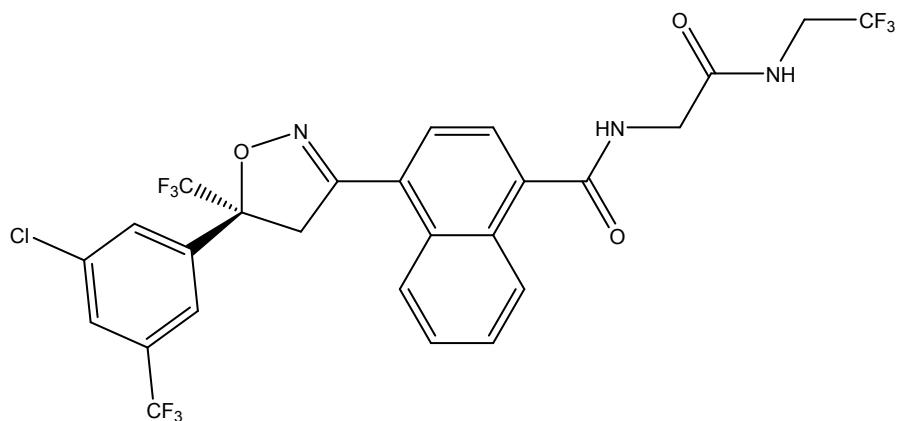


(IIIa-13-4)

donde X^- es un contraión halógeno.

38. El catalizador de transferencia de fase quiral de la reivindicación 37,
CARACTERIZADO PORQUE X^- es cloruro.

39. Un solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno CARACTERIZADO
PORQUE tiene la fórmula:



(S)-afoxolaner

40. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más de los picos 2-theta que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

Ángulo

2-Theta °

4,859,

22,236,

18,838,

8,516,

25,643,

25,291,

21,859,

18,411,

19,894 y

12,746

$\pm 0,2$ 2-theta, según se determina con un difractómetro usando radiación Cu-K α .

41. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

Ángulo
2-Theta °
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746

$\pm 0,2$ 2-theta.

42. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente es según

se muestra en la Figura 8.

43. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un evento endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 83°C y aproximadamente 87°C, correspondiente al solvato con tolueno.

44. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un evento endotérmico a una temperatura de aproximadamente 84,7°C, correspondiente al solvato con tolueno.

45. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7.

46. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso de aproximadamente 10,5% a entre aproximadamente aproximadamente 26°C y aproximadamente 160°C.

47. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene un termograma de análisis termogravimétrico que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7.

48. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene parámetros de la celda unidad que son sustancialmente iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de simetría de la celda	Triclínica
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å

Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497

49. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE tiene parámetros de la celda unidad que son sustancialmente iguales a los siguientes:

Volumen de celda	1561,42 Å ³
Sistema de simetría de la celda	Triclínica
Nombre del grupo espacial de simetría	P1
Longitud de celda a	8,201 Å
Longitud de celda b	10,7031 Å
Longitud de celda c	18,6462 Å
Ángulo de celda α	75,6862°
Ángulo de celda β	84,2126°
Ángulo de celda γ	80,592°
Densidad (g/cm ³)	1,497
Índices R	5,5%
Parámetro de estructura absoluta	-0,03

50. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE presenta dos o más de las siguientes características:

i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende por lo menos tres valores 2-theta que se seleccionan entre el grupo que consiste en

Ángulo
2-Theta °
4,859,
22,236,
18,838,
8,516,
25,643,
25,291,
21,859,
18,411,
19,894 y
12,746

± 0,2 2-theta;

ii) un patrón de difracción de rayos X en polvo que sustancialmente está de acuerdo con el espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 8;

iii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un evento endotérmico a una temperatura de entre aproximadamente 83°C y aproximadamente 87° C;

iv) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que sustancialmente es según se muestra en la Figura 7; y

v) un diagrama del análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 7.

51. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE la proporción molar de (S)-afoxolaner a tolueno es de aproximadamente 1:1.

52. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE se aísla el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

53. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 90% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

54. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 80% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

55. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 70% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

56. El solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE por lo menos un 60% en peso del (S)-afoxolaner es una forma de solvato cristalino con tolueno.

57. Una composición plaguicida o antiparasitaria CARACTERIZADA PORQUE comprende al solvato cristalino con tolueno de acuerdo con la reivindicación 39, y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente o aceptable para uso agrícola.

58. La composición plaguicida o antiparasitaria de la reivindicación 57 CARACTERIZADA PORQUE comprende al solvato cristalino con tolueno de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho solvato cristalino con tolueno está mezclado con una o más formas polimórficas distintas y/o un compuesto amorfo de (S)-afoxolaner.

59. La composición plaguicida o antiparasitaria de la reivindicación 57

CARACTERIZADA PORQUE donde por lo menos un 80% del (S)-afoxolaner está en forma de un solvato cristalino con tolueno.

60. La composición plaguicida o antiparasitaria de la reivindicación 57 CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende por lo menos un 95% en peso del solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 36 en base al peso total de compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

61. La composición plaguicida o antiparasitaria de la reivindicación 60, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende por lo menos un 98% en peso del solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 36 en base al peso total de compuesto de (S)-afoxolaner en la composición.

62. Un proceso para preparar el solvato cristalino con tolueno de la reivindicación 39 CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente.

63. El proceso de la reivindicación 62 CARACTERIZADO PORQUE comprende cristalizar el (S)-afoxolaner desde una mezcla de tolueno y ciclohexano.

64. El proceso de la reivindicación 63 CARACTERIZADO PORQUE la mezcla de tolueno y ciclohexano comprende una proporción de entre aproximadamente 50:50 y aproximadamente 99: 1 (v/v) de tolueno a ciclohexano.

65. El proceso de la reivindicación 62 CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) proveer una solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente;

b) obtener el solvato cristalino de (S)-afoxolaner de la solución del paso a); y

c) aislar el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno.

66. El proceso de la reivindicación 65, CARACTERIZADO PORQUE la solución de (S)-afoxolaner en tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente, se

obtiene combinando (S)-afoxolaner sólido y tolueno, opcionalmente en presencia de un segundo solvente, y calentando la combinación.

67. El proceso de la reivindicación 66, CARACTERIZADO PORQUE la combinación se calienta a una temperatura de entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 80° C.

68. El proceso de la reivindicación 65, CARACTERIZADO PORQUE el solvato cristalino de (S)-afoxolaner con tolueno se obtiene enfriando la solución del paso a).

69. El proceso de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 20° C.

70. El proceso de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 15° C.

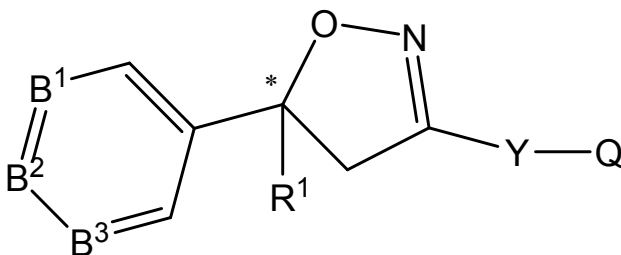
71. El proceso de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE la solución del paso a) se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 10° C.

p.p. Merial, INC.

Fernando Noetinger (2246)

REIVINDICACIÓN COMPLEMENTARIA

Un proceso para la preparación del siguiente compuesto de isoxazolina de fórmula (I), que está enriquecido en un enantiómero:



(I)

donde:

B¹, B², B³, son cada uno independientemente C-R o N;

cada R es independientemente H, halógeno, ciano, -NO₂, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino o alcoxycarbonilo;

R¹ es C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

Y es un fenileno, naftileno, indanileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno de 5 o 6 miembros o un heterobiciclileno fusionado de entre 8 y 10 miembros, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN o -NO₂ y NH₂-C(=S)-;

Q es T-NR²R³, el grupo (-CH₂-)(-CH₂-)N-R³, OH, NH₂, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, halodialquilamino, tiol, alquiltio, haloalquiltio,

alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, o un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

T es $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CN})$, $\text{C}(=\text{O})$ o $\text{C}(=\text{S})$;

R^2 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo;

R^3 es H, OR^7 , NR^8R^9 o Q^1 ; o alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R^4 ; o

R^2 y R^3 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y alcoxí;

cada R^4 es independientemente halógeno; alquilo, cicloalquilo, alcoxí, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, cicloalquilamino, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalcóxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxí, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$; o Q^2 ;

cada R^5 es independientemente halógeno, alcoxí, haloalcóxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$;

cada R^6 es independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, -CN, -NO₂, fenilo o piridinilo;

R^7 es H; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^8 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo;

R^9 es H; Q^3 ; o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R^4 ; o

R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, -CN, -NO₂ y alcoxi;

Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclicos fusionados de 8, 9 o 10 miembros que opcionalmente contiene entre uno y tres heteroátomos que se seleccionan entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R^5 ;

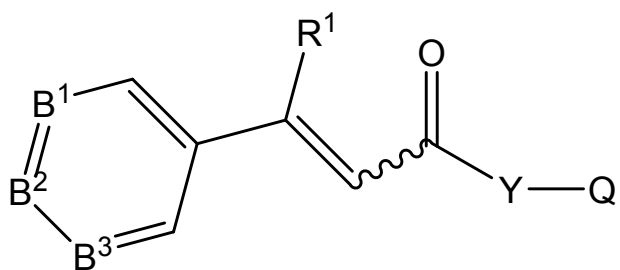
Q^2 es independientemente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R^6 ;

Q³ es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre los R⁶; y

n es 0, 1 o 2;

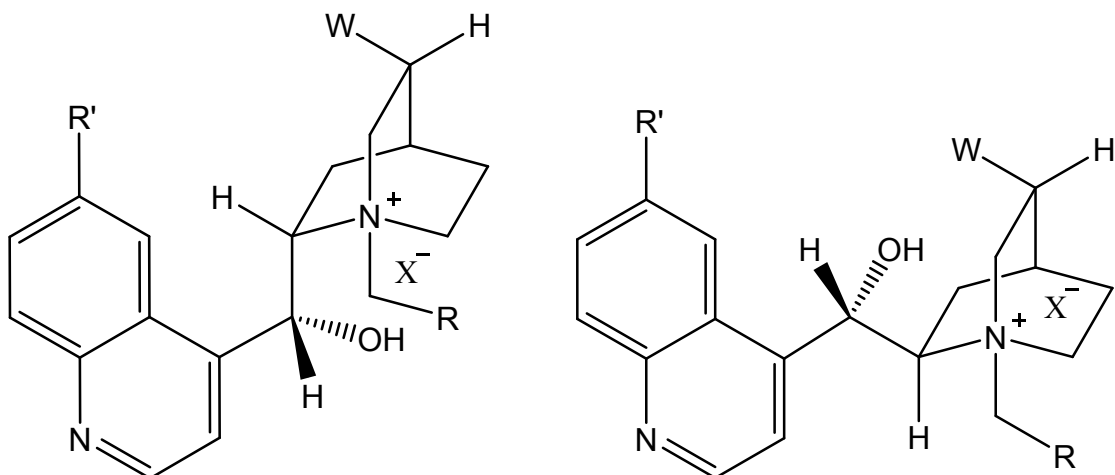
donde el asterisco representa que el átomo de carbono es un átomo de carbono cuaternario quiral;

CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde B¹, B², B³, R¹, Y y Q son como se los definió para la fórmula (I), con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) o (IIIb):



(IIIa)

(IIIb)

donde R es arilo o heteroarilo sustituido con uno o más grupos aralcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino; R' es hidrógeno o C₁-C₃alcoxi, W es etilo o vinilo y X⁻ es un anión; y aislar el compuesto.