



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 193**

51 Int. Cl.:
C07D 215/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04725035 .2**

96 Fecha de presentación : **01.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1613599**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **Un proceso para la preparación de 5-(haloacetil)-8-(oxi sustituido)-(1h)-quinolin-2-onas.**

30 Prioridad: **02.04.2003 US 459724 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Lohse, Olivier;**
Penn, Gerhard y
Schilling, Hanspeter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 358 193 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un proceso para la preparación de 5-(haloacetil)-8-(oxi sustituido)-(1H)-quinolin-2-onas

La presente invención proporciona un proceso para preparar 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas tal como 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona, que son intermedios útiles de los cuales se prepara sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona.

Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona son agonistas adrenoreceptores β -selectivos con actividad broncodilatadora potente. Por ejemplo, el maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona es especialmente útil para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Adicionalmente, se ha mostrado que la sal de maleato tiene una duración de acción muy larga in vitro e in vivo.

La solicitud de patente Internacional WO 95/25104 describe derivados de etanolamina heterocíclicos y procesos para prepararlos.

Amlaiky et al "Dérivés éthers d'oximes à noyau carbostyrile. 4. Synthèses et activités bêta-bloquantes" Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., volumen 19, no.4, 1984, páginas 341-346 describe compuestos de carboestirilo y procesos para prepararlos.

La especificación de patente Europea EP 52016 A describe los compuestos carboestirilo y los procesos para prepararlos.

La especificación de patente española ES 8605239 describe un proceso para preparar ciertos derivados quinolinona.

Valkenberg et al "Friedel-Crafts acylation of aromatics catalysed by supported ionic liquids" Applied Catalysts A: General, volumen 215, 2001, páginas 185-190 discute las elecciones de catalizadores para uso en reacciones de acilación Friedel-Crafts.

La solicitud de patente Internacional WO 00/75114 describe derivados de etanolamina que incluyen 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

La solicitud de patente Internacional WO 03/42160 y la especificación de patente Europea EP 1446379 A1 describen ciertos derivados de aril anilina con actividad β_2 -agonista y los métodos para prepararlos.

En un primer aspecto la presente invención proporciona un proceso para preparar 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-onas que comprende:

(a) hacer reaccionar

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, in situ, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en la Etapa (a) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un disolvente para formar 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente; y

(c) hacer reaccionar la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de halogenación en la presencia de un disolvente para formar una 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona.

Este proceso proporciona la 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona en producción y alta selectividad, y minimiza o elimina la formación de regioisómeros, tales como 7-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona-(1H).

En una realización de la invención, la Etapa (a) involucra preferiblemente hacer reaccionar 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En otra realización de la invención, la Etapa (a) involucra preferiblemente hacer reaccionar 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, in-situ, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

5 En una realización adicional de la invención, la Etapa (a) involucra preferiblemente hacer reaccionar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

"Halo" o "halógeno" como se utiliza aquí denota un elemento que pertenece al grupo 17 (grupo formado VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, que puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente halo o halógeno es cloro, bromo o yodo.

10 "Grupo alifático C₁-C₁₈" como se utiliza aquí denota un grupo alifático que tiene 1 a 18 átomos de carbono. Preferiblemente el grupo alifático C₁-C₁₈ es etilo, propilo o butilo.

"Grupo aromático C₄-C₁₈" como se utiliza aquí denota un grupo aromático que tiene 4 a 18 átomos de carbono.

15 "Alquilo" como se utiliza aquí denota alquilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, nonilo recto o ramificado o decilo recto o ramificado. Preferiblemente alquilo es alquilo C₁-C₄.

"Ariilo" como se utiliza aquí denota ariilo C₆-C₁₄, preferiblemente ariilo C₆-C₁₀, y se puede, por ejemplo, sustituir mediante por lo menos un grupo seleccionado de mercapto, dialquilamino, nitro, alcoxi, halógeno, ceto, ciano o una combinación. Preferiblemente ariilo es fenilo.

20 "Alcoxi" como se utiliza aquí denota alcoxi de cadena recta o ramificada y puede ser, por ejemplo, alcoxi C₁-C₁₀, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi o pentoxi recto o ramificado, -hexiloxi, -heptiloxi, -octiloxi, -noniloxi o -deciloxi. Preferiblemente alcoxi es alcoxi C₁-C₄.

25 "Alquenilo" como se utiliza aquí denota alquenilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquenilo C₂-C₁₀, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentenilo recto o ramificado, -hexenilo, -heptenilo, -octenilo, -nonenilo o -decenilo. El alquenilo preferido es alquenilo C₂-C₄.

"Cicloalquilo" como se utiliza aquí denota cicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene 3- a 8-átomos de carbono del anillo y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil, cicloheptilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir mediante uno, dos o más grupos alquilo C₁-C₄, particularmente grupos metilo. Preferiblemente, cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₆.

30 "Benzocicloalquilo" como se utiliza aquí denota cicloalquilo, por ejemplo, uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, adheridos a dos átomos de carbono adyacentes a un anillo benceno. Preferiblemente, el benzocicloalquilo es benzo-cicloalquilo C₅-C₆, especialmente, benzociclohexilo (tetrahidronaftilo).

35 "Cicloalquiloalquilo" como se utiliza aquí denota cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo-C₁-C₁₀, en donde el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀-cicloalquilo tiene 3- a 8-átomos de carbono del anillo y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituidos mediante uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados aquí anteriormente. Preferiblemente cicloalquiloalquilo es cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₄.

40 "Aralquilo" como se utiliza aquí denota ariilo-C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₁₀ de cadena recta o ramificada y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituidos mediante fenilo, toliilo, xililo o naftilo. Preferiblemente, aralquilo es fenilo-C₁-C₄-alquilo, particularmente bencilo o 2-feniloetilo.

45 "Heterocíclico" como se utiliza aquí denota un grupo heterocíclico monovalente que tiene hasta 20 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el grupo opcionalmente tiene un grupo alquilo, alquilocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aralquilo adherido a un átomo de nitrógeno o carbono del anillo y que se liga al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, y puede ser, por ejemplo, un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como pirrilo, piridilo, piperidilo, furilo, tetrahidrofurilo o tienilo, o un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Preferiblemente, heterocíclico es un grupo

monocíclico que tiene 5- o 6-átomos del anillo y uno o dos nitrógeno átomos, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo y opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno del anillo mediante alquilo C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄.

5 "Heteroaralquilo" como se utiliza aquí denota heteroaralquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, sustituidos mediante uno o más grupos heterocíclicos.

"Haloalquilo" como se utiliza aquí denota alquilo de cadena resta o ramificada, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀, tal como uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, sustituidos mediante uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres, átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente haloalquilo es alquilo C₁-C₄ sustituido mediante uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

10 "Grupo sililo sustituido" como se utiliza aquí denota preferiblemente un grupo sililo sustituido con por lo menos un grupo alquilo como se define aquí.

15 A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprende", o las variaciones tal como "comprende" o "que comprende", implique la inclusión de un entero indicado o la etapa o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o la etapa o grupo de enteros o etapas.

En un segundo aspecto la presente invención proporciona un proceso para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)- 1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona que comprende:

(a) hacer reaccionar

20 (i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin- 2-ona; o

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, in-situ, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

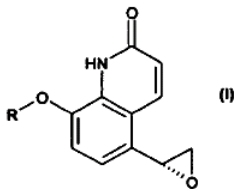
25 (b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en la Etapa (i) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un disolvente para formar 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente;

(c) hacer reaccionar la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de halogenación en la presencia de un disolvente para formar una 5-(α-haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona;

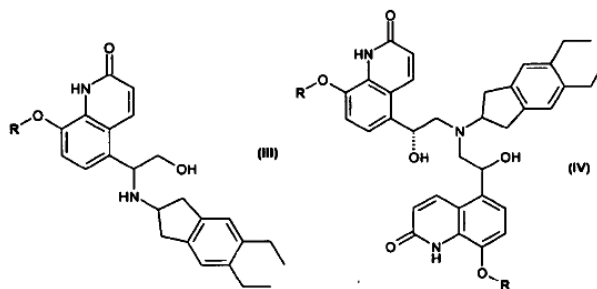
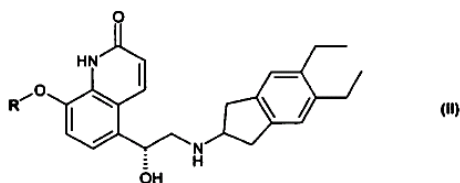
(d) hacer reaccionar una 5-(α-haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quirral para formar 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona;

30 (e) tratar la 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona con una base en la presencia de un disolvente para formar 8-(oxi sustituido)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona;

(f) hacer reaccionar la 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (I)



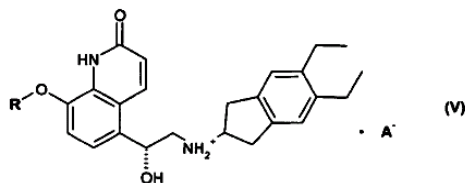
35 con 2-amino-(5-6-dietil)-indano para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

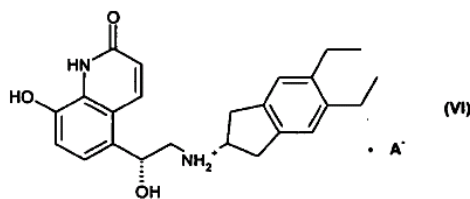
5 (g) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (f) con un ácido en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente;

(h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V)



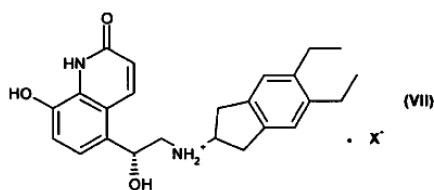
en donde R es un grupo protector, y A- es un anión;

10 (i) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



en donde A- es un anión; y

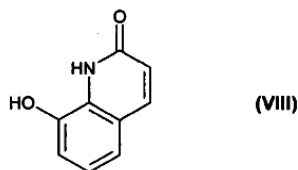
(j) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en la presencia de un disolvente para formar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII)



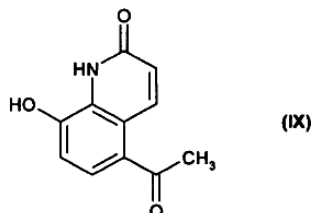
15

en donde X- es un anión.

La 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (VIII)



La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (IX)



- 5 Preferiblemente, el agente de acilación es anhídrido acético o cloruro acetilo.

Preferiblemente, el agente de acilación está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalentes molares a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1.05 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

- 10 El ácido Lewis se selecciona preferiblemente de trifluoruro de boro (BF₃), cloruro de aluminio (AlCl₃), y tetracloruro de titanio (TiCl₄). Más preferiblemente, el ácido Lewis es cloruro de aluminio. También se puede utilizar una combinación de ácidos Lewis.

- 15 El ácido Lewis está presente en una cantidad de más de 2 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o equivalentes molares de 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. Preferiblemente, el ácido Lewis está presente en una cantidad de aproximadamente 3 equivalentes molares a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 3.2 equivalentes molares a aproximadamente 4 equivalentes molares.

En una realización de la invención, la Etapa (a) se conduce en la presencia de un disolvente. En otra realización de la invención, la Etapa (a) se conduce en la ausencia de un disolvente y en la presencia de un compuesto iónico. El compuesto iónico es un líquido iónico o un haluro alcalino.

- 20 Preferiblemente se utiliza un disolvente en la Etapa (a). El disolvente es preferiblemente un disolvente compatible con condiciones Friedel-Craft. Tales disolventes son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen cloruro de metileno, dicloruro de 1,2-etileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, hidrocarburos alifáticos C₆-C₁₂, por ejemplo, isooctano, heptano y sus combinaciones. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Un disolvente preferido para uso en la Etapa (a) es o-diclorobenceno.

- 25 La Etapa (a) se puede conducir en la ausencia de un disolvente y en la presencia de un compuesto iónico seleccionado de un haluro alcalino y un líquido iónico. El haluro alcalino preferiblemente se selecciona de cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio y bromuro de litio. Más preferiblemente, el haluro alcalino es cloruro de sodio. También se puede utilizar una combinación de haluros alcalinos.

- 30 Los líquidos iónicos se caracterizan por un catión cargado positivamente y un anión cargado negativamente. Generalmente, cualquier sal molida o mezcla de sales molidas se considera un líquido iónico. Los líquidos iónicos que no tienen típicamente esencialmente presión a vapor, buenas características de transferencia de calor, son estables sobre un amplio rango de temperaturas y son capaces de disolver un amplio rango de material en altas concentraciones. Como se utiliza aquí, "esencialmente sin presión a vapor" significa que el líquido iónico exhibe una presión de vapor de menos de aproximadamente 1 mm/Hg a 25° C, preferiblemente menos de aproximadamente 0.1 mm/Hg a 25° C.

Con respecto al tipo de líquido iónico, existe una amplia variedad de posibilidades. Sin embargo, los líquidos iónicos preferidos son líquidos en temperaturas relativamente bajas. Preferiblemente, el líquido iónico tiene un punto de ebullición de menos de 250° C, más preferiblemente menos de 100° C. Más preferiblemente, el líquido iónico tiene un punto de ebullición de menos de 30° C y es un líquido a temperatura ambiente. Preferiblemente, el líquido iónico

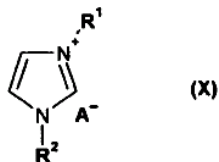
tiene una viscosidad de menos de 500 centipoise (cP), más preferiblemente, menos de 300 cP, y más preferiblemente menos de 100 cP, como se determina a 25° C.

5 El catión presente en el líquido iónico puede ser una única especie o una pluralidad de diferentes especies. Ambas de estas realizaciones están destinadas a estar abarcadas, a menos que se especifique otra cosa, mediante el uso de la expresión singular "catión". Los cationes del líquido iónico incluyen cationes orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de cationes incluyen cationes que contienen nitrógeno cuaternario, cationes de fosfonio y cationes de sulfonio.

10 Los cationes que contienen nitrógeno cuaternario no se limitan particularmente y abarcan cationes que contienen nitrógeno cuaternario aromático, alifático y cíclico. Preferiblemente, el catión que contiene nitrógeno cuaternario es un n-alquil piridinio, un dialquil imidazolio o un alquiloamonio de la Fórmula $R'_{4-x}NH_x$, en donde x es 0-3 y cada R' es independientemente un grupo alquilo que tiene 1-18 átomos de carbono. Se considera que los cationes no simétricos pueden proporcionar bajas temperaturas de ebullición. Los cationes de fosfonio no se limitan particularmente y abarcan cationes de fosfonio aromático, alifático y cíclico. Preferiblemente, los cationes de fosfonio incluyen aquellos de la Fórmula $R''_{4-x}PH_x$, en donde x es 0-3, y cada R'' es un grupo alquilo o arilo, tal como un grupo alquilo que tiene 1-18 átomos de carbono o un grupo fenilo. Los cationes de sulfonio no se limitan particularmente y abarcan cationes de sulfonio aromático, alifático y cíclico. Preferiblemente, los cationes de sulfonio incluyen aquellos de la Fórmula $R'''_{3-x}SH_x$, en donde x es 0-2 y cada R''' es un grupo alquilo o arilo, tal como un grupo alquilo que tiene 1-18 átomos de carbono o un grupo fenilo. Los cationes preferidos incluyen 1-hexilpiridinio, amonio, imidazolio, 1- etil-3-metilimidazolio, 1-butil-3-metilimidazolio, fosfonio y N-butilpiridinio.

20 El anión utilizado en el líquido iónico no se limita particularmente e incluye aniones orgánicos e inorgánicos. Generalmente el anión se deriva de un ácido, especialmente un ácido Lewis. Los aniones son típicamente haluros de metal como se describe en más detalle adelante, fluoruros de fósforo o boro, alquilsulfonatos que incluyen alquil sulfonatos fluorinados, tal como nonafluorobutano- sulfonato; y aniones de ácido carboxílico, tal como trifluoroacetato y heptafluorobutanoato. El anión es preferiblemente Cl⁻, Br⁻, NO₂⁻, NO₃⁻, AlCl₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, CF₃COO⁻, CF₃SO₃⁻, (CF₃SO₂)₂N⁻, OAc⁻, CuCl₃⁻, GaBr₄⁻, GaCl₄⁻ y SbF₆⁻.

25 Ejemplos de líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, sales imidazolio, sales de piridinio, sales de amonios, sales de fosfonio y sales de sulfonio. Las sales de imidazolio preferidas tienen la Fórmula (X)

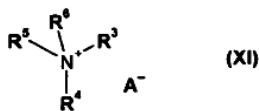


en donde

30 R¹ y R² son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de un grupo alifático C₁-C₁₈ y un grupo aromático C₄-C₁₈; y

A- es un anión.

Las sales de amonio preferidas tienen la Fórmula (XI)

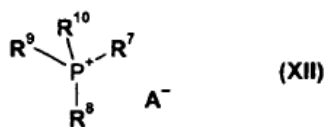


35 en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de un grupo alifático C₁-C₁₈ y un grupo aromático C₄-C₁₈; y

A- es un anión.

Preferiblemente, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de etilo, propilo y butilo.

Las sales de fosfonio preferidas tienen la Fórmula (XII)



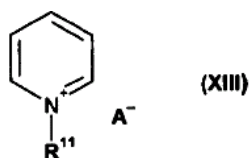
en donde

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de un grupo alifático C_1-C_{18} y un grupo aromático C_4-C_{18} ; y

5 A- es un anión.

Preferiblemente, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de etilo y butilo.

Las sales de piridinio preferidas tienen la Fórmula (XIII)



10 en donde

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de un grupo alifático C_1-C_{18} y un grupo aromático C_4-C_{18} ; y

A- es un anión.

Preferiblemente R^{11} es etilo o butilo.

15 Ejemplos específicos de líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazolio, 1-decil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio bis((trifluorometil)sulfonil)-imidato, 1-hexil-3-metilimidazolio bis((trifluorometil)sulfonil)amida, tetrafluoroborato de 1-hexilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-octilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-etilimidazolio, cloruro de 1-etil-3-butilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-butilimidazolio, bromuro de 1-metil-3-butilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-propilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-octilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-decilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-dodecilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexadecilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-octadecilimidazolio, cloruro de 1-metil-3-octadecilimidazolio, bromuro de etilpiridinio, cloruro de etilpiridinio, dibromuro de etileno piridinio, dicloruro de etileno piridinio, cloruro de butilpiridinio y bromuro de bencilpiridinio.

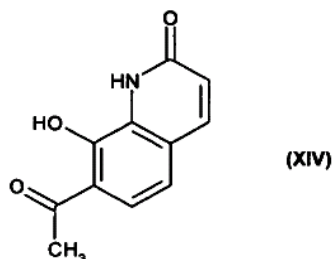
25 Los líquidos iónicos preferidos son trifluoroacetato de 1-etil-3-metilimidazolio, trifluoroacetato de 1-butil-3-metilimidazolio, trifluoroacetato de 1-etil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio, bromuro de 1-octil-3-metilimidazolio, trifluorosulfonato de 1-etil-3-metilimidazolio, trifluorosulfonato de 1-butil-3-metilimidazolio, trifluorometanosulfonato de 1-butil-3-metilimidazolio, trifluorometanosulfonato de 1-etil-3-metilimidazolio ybis-(trifluorometanosulfonil)-imidato de 1-etil-3-metilimidazolio. Más preferiblemente, el líquido iónico se selecciona de trifluorosulfonato de 1-etil-3-metilimidazolio, cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazolio y hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio. También se puede utilizar una combinación de líquidos iónicos.

35 Mezclas de los compuestos iónicos y ácidos Lewis pueden formar líquidos reactivos a temperatura baja (ver Wasserscheid et al., Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 39, pp. 3772-3789 (2000)).

Preferiblemente, la relación en peso del ácido Lewis al compuesto iónico es de aproximadamente 10 a aproximadamente 0.1, respectivamente. Más preferiblemente, la relación de ácido Lewis al compuesto iónico es de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, respectivamente.

La temperatura utilizada en la Etapa (a) es preferiblemente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 160° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 10° C a aproximadamente 120° C; y más preferiblemente de aproximadamente 15° C a aproximadamente 100° C.

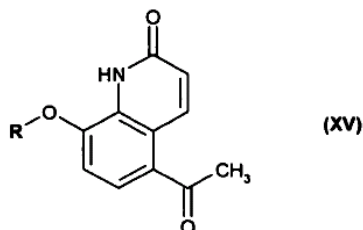
- 5 El producto 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado en la Etapa (a) también puede estar presente con 7-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XIV)



La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se puede recuperar de la mezcla de reacción y se purifica mediante cualquiera de las varias técnicas conocidas en el arte, tal como mediante cristalización o formación de una suspensión en un disolvente. Un disolvente preferido para formar una suspensión es ácido acético.

- 10 En la segunda etapa, la Etapa (b), la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que se prepara en la Etapa (a) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un disolvente para formar 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente.

La 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XV)



- 15 en donde R es un grupo protector.

En donde se hace referencia aquí para proteger los grupos funcionales o para proteger los grupos, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Tercera Edición, 1999, cuya referencia también describe los procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores mediante hidrógeno.

20

Los grupo protectores preferidos son grupos protectores fenol que se conocen por aquellos expertos en las técnica. Más preferiblemente, el grupo protector se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, (cicloalquilo)alquilo, ariloalquilo, cicloalquilo y un grupo sililo sustituido. El grupo alquilo o arilo tienen de 1-24 átomos de carbono, más preferiblemente 6-12 átomos de carbono. El grupo sililo sustituido se sustituye preferiblemente con por lo menos un grupo alquilo. Más preferiblemente, el grupo protector es bencilo o tbutildimetilsililo.

25

Preferiblemente, el compuesto que tiene la Fórmula RL es un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido, tal como bromuro α - metilbencilo, cloruro metilo, cloruro bencilo y bromuro bencilo.

- 30 Las bases preferidas incluyen etóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, piridina y trialquiloaminas tal como trietilamina, tributilamina y N,N-diisopropiletilamina. También se puede utilizar una combinación de bases. Las bases preferidas son hidróxido de potasio, carbonato de potasio y hidrogenocarbonato de potasio. Más preferiblemente, la base es N,N-diisopropiletilamina.

- 35 El disolvente en la Etapa (b) se selecciona preferiblemente de un alquil acetato, por ejemplo, alquil acetatos C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes alquilo inferiores, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tal como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; dimetilformamida; dialquil cetonas, por

ejemplo, acetona y metil isobutil cetona; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y éter dietileno; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Un disolvente preferido para uso en la Etapa (b) es una mezcla de acetona/agua. Una relación de volumen preferida de acetona a agua es de 10:90 a 90:10, respectivamente. Más preferiblemente, la relación de volumen de acetona a agua es de 20:80 a 80:20, respectivamente. Más preferiblemente, la relación de volumen de acetona a agua es aproximadamente 75:25.

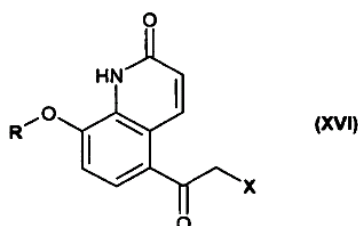
La temperatura utilizada en la Etapa (b) es preferiblemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 90° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30° C a aproximadamente 80° C; y más preferiblemente de aproximadamente 50° C a aproximadamente 70° C.

La 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona se puede purificar mediante cualquiera de las varias técnicas conocidas en el arte, tal como mediante cristalización.

En la tercera, la Etapa (c), la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona que se prepara en la Etapa (b) se hace reaccionar con un agente de halogenación en la presencia de un disolvente para formar 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona.

La 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XVI)



en donde

R es un grupo protector; y

X es un halógeno.

El agente de halogenación puede ser cualquier compuesto o combinación de los compuestos que proporcionan un átomo de halógeno in situ. Los agentes de halogenación preferidos incluyen bromato de sodio y ácido bromhídrico, bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, benciltrimetilamoniodicloroyodato, cloruro de cobre, tribromuro de piridinio, tribromuro de tetraalquilamonio, cloruro de yodo, ácido clorhídrico y un agente oxidante, tal como ozono, peróxido de hidrógeno y ácido monoperoxiftálico. También se puede utilizar una combinación de agentes de halogenación. Más preferiblemente, el agente de halogenación es benciltrimetilamoniodicloroyodato. Está dentro del alcance de la invención utilizar cloruro de sulfurilo con metanol.

El disolvente utilizado en la Etapa (c) se selecciona preferiblemente de un ácido, por ejemplo, ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico; un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y éter dietileno; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Un disolvente preferido para uso en la Etapa (c) es ácido acético.

La temperatura utilizada en la Etapa (c) es preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 160° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 20° C a aproximadamente 120° C; y más preferiblemente de aproximadamente 60° C a aproximadamente 75° C.

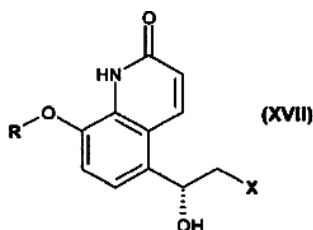
El producto 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona se puede purificar mediante cualquiera de las varas técnicas conocidas en el arte, tal como mediante cristalización.

5 Como se mencionó anteriormente, 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas, por ejemplo 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona, son intermedios útiles de los cuales se prepara sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona. De hecho 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas son intermedios útiles de los cuales se prepara 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-onas, que a su vez son intermedios útiles de los cuales se prepara sales 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona.

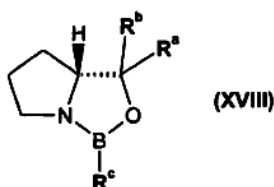
10 La 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona se puede preparar al hacer reaccionar una 8-(oxi sustituido)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona formada en la Etapa (c) con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral de acuerdo con la Etapa (d) para formar 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona; y luego tratar la 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona formada en la Etapa (d) con una base en la presencia de un disolvente de acuerdo con la Etapa (e) para formar 8-(oxi sustituido)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

15 Por ejemplo, en la Etapa (d), la 8-oxi sustituido-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar una 8-oxi sustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona de la Fórmula (XVII):



20 en donde R es un grupo protector; y X es un halógeno. El halógeno se selecciona de bromo, cloro, flúor y yodo. Preferiblemente, el halógeno es cloro.

Preferiblemente, el catalizador quiral es un compuesto oxazaborolidina de la Fórmula (XVIII):



25 en donde R^a y R^b, independientemente, se seleccionan de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático. Preferiblemente, R^a y R^b, independientemente, se seleccionan de fenilo, 4-metilfenilo, y 3,5-dimetilfenilo. Más preferiblemente, R^a y R^b son fenilo, y

R^c se selecciona de residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático, que, en cada caso, se puede ligar a un polímero. Más preferiblemente, R^c es metilo.

30 R^a, R^b y R^c preferiblemente no se sustituyen pero se pueden sustituir, ejemplo, por uno o más, por ejemplo, dos o tres, residuos, por ejemplo, aquellos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, -O-CH₂-O-, -CHO, alcanoiloxi C₁-C₇ sustituido, alcanoiloxi C₂-C₈, halógeno, por ejemplo, cloro o flúor, nitro, ciano y CF₃.

Los residuos de hidrocarburo alifático incluyen alquilo C₁-C₇, alqueno C₂-C₇ o alquino C₂-C₇ secundario. Alqueno C₂-C₇ es, en particular, alqueno C₃-C₇ y es, por ejemplo, 2-propenilo o 1-, 2- o 3-butenilo. Se prefiere alqueno C₃-C₅. Alquino C₂-C₇ es, en particular, alquino C₃-C₇ y es preferiblemente propinilo.

35 Los residuos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo C₃-C₈ o, secundariamente, cicloalqueno C₃-C₈. Cicloalquilo C₃-C₈ es preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo. Alqueno C₃-C₈ es cicloalqueno C₃-C₇ es preferiblemente ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, o ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo.

Los residuos cicloalifático-alifáticos incluyen cicloalquilo C₃-C₈ – alquilo C₁-C₇, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆ – alquilo C₁-C₄, pero especialmente ciclopropilmetilo.

El residuo arilo puede ser, por ejemplo, un residuo aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular, fenilo o, en particular, un residuo mono o multicíclico y de 5 o 6 miembros apropiado que tiene hasta cuatro heteroátomos idénticos o diferentes, tal como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Los residuos de heteroarilo de 5 miembros adecuados incluyen los radicales arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa o monotia-cíclicos, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y tienilo, aunque los residuos de 6 miembros apropiados adecuados son, en particular, piridilo. Los residuos multicíclicos apropiados son antraceno, fenantrilo, benzo-[1,3]-dioxol o pirenilo. Un residuo arilo se puede mono-sustituir mediante, por ejemplo, NH₂, OH, SO₃H, CHO o disustituir mediante OH o CHO y SO₃H.

Los residuos alifáticos arilo incluyen fenil-alquilo C₁-C₇, fenil-alqueno C₂-C₇ y fenil-alquino C₂-C₇.

Los polímeros adecuados incluyen poliestireno (PS), PS reticulado (J), polietilenglicol (PEG) o un residuo de gel de sílice (Si). Ejemplos son NH-R^d, en donde R^d es C(O)(CH₂)_n-PS o C(O)NH(CH₂)_n-PS; y -O-Si(R^e)₂(CH₂)_nR^f, en donde n es 1-7, R^e es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, etilo, y R^f es un residuo de poliestireno, poliestireno reticulado, polietilenglicol o gel de sílice.

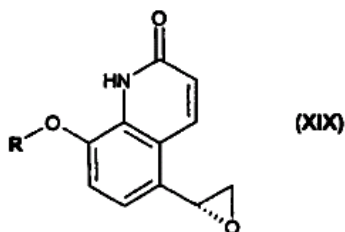
El agente de reducción que se utiliza para reducir la 8-(oxi sustituido)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente un reactivo borano tal como complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-N,N-dietilanilina o un complejo de borano-metil sulfuro. Un complejo de borano-tetrahidrofurano especialmente se prefiere. El catalizador quiral oxazaborolidina es preferiblemente (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenilo-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol, también conocido como (R)-2-metil- CBS-oxazaborolidina (Me-CBS).

Preferiblemente un disolvente se utiliza en la Etapa (d). Los disolventes preferidos incluyen: un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquilaminas, por ejemplo, alquilaminas C₁-C₆; alcoholes de alquilo inferior, por ejemplo, alcoholes de alquilo C₁-C₆, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C₆-C₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, y éter dietileno; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. El disolvente preferido para uso en la Etapa (d) es tetrahidrofurano.

La temperatura utilizada en la Etapa (d) es preferiblemente de aproximadamente -10° C a aproximadamente 80° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C.

La 8-oxi sustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 8-fenilometoxi- 5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. Opcionalmente, el producto 8-oxi sustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona se puede purificar mediante cualquiera de las varias técnicas conocidas en el arte, tal como mediante cristalización, y, opcionalmente, se puede conducir en la presencia de carbón.

En la Etapa (e) la 8-oxi sustituido-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona se trata con una base en la presencia de un disolvente para formar 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. La 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XIX):



40

en donde R es un grupo protector.

Las bases preferidas incluyen etóxido de sodio, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de cesio. También se puede utilizar una combinación de bases. La base es más preferiblemente carbonato de potasio.

5 El disolvente utilizado en la Etapa (e) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tal como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C₆-C₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; dialquil cetonas, por ejemplo, acetona, metil isobutil cetona; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, y éter dietileno; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Un disolvente preferido para uso en la Etapa (e) es una combinación de acetona y agua.

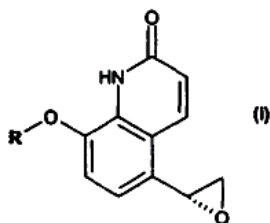
10 La temperatura utilizada en la Etapa (e) es preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 160° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30° C a aproximadamente 80° C; y más preferiblemente de aproximadamente 50° C a aproximadamente 60° C.

La 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 8-fenilometoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Opcionalmente, el producto de 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona se purifica mediante cualquiera de las varias técnicas conocidas en el arte, tal como mediante cristalización.

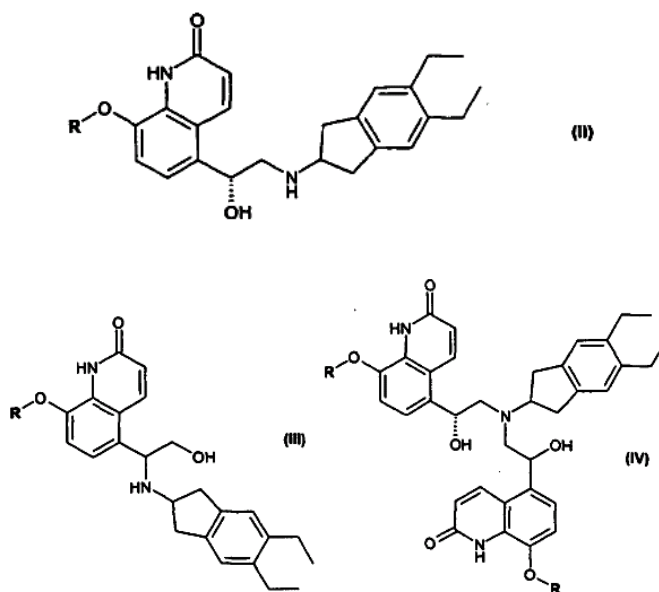
15 La cristalización de tolueno o acetona se prefiere especialmente, y, opcionalmente, se puede conducir en la presencia de carbón.

Las 8-Oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-onas son intermedios útiles de los cuales se prepara sales de 5-[(R)- 2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona. Esto se logra al llevar a cabo las Etapas (f) a (j).

20 En la Etapa (f) 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (I)



se hace reaccionar con 2-amino-(5-6-dietil)-indano para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):



25

en donde R es un grupo protector.

Los grupos protectores preferidos son grupos protectores fenol que se conocen por aquellos expertos en la técnica. Más preferiblemente, el grupo protector se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo, arilo, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquiloalquilo, aralquilo, heterocíclico, heteroaralquilo, haloalquilo, y un grupo sililo sustituido. Más preferiblemente, el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.

5 Preferiblemente, la Etapa (f) se conduce en la presencia de un disolvente. Los disolventes preferidos incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁₋₆, tal como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos alifáticos C₆₋₁₂, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-
10 metoxietil éter y éter dietileno; dimetil sulfóxido; tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, también conocido como tetrametileno sulfona o como tetrametileno sulfolano; dialquil carbonato, por ejemplo, dimetil carbonato y dietil carbonato; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es 2-metoxietil éter o butanol.

La temperatura utilizada en la Etapa (f) es preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 160° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30° C a aproximadamente 120° C; y más
15 preferiblemente de aproximadamente 90° C a aproximadamente 120° C.

Preferiblemente, la Etapa (f) se conduce con un exceso molar de 2-amino-(5-6-dietil)-indano con respecto a la 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Preferiblemente, 1.05 mol equivalentes a 3 mol equivalentes de 2-
20 amino-(5-6-dietil)-indano se utiliza con respecto a 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Más preferiblemente, 1.1 mol equivalentes a 1.5 mol equivalentes de 2-amino-(5-6-dietil)-indano se utiliza con respecto a 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

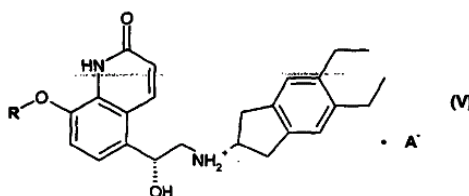
La 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 8-fenilometoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. La 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 5-
[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenilometoxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En la Etapa (g) la mezcla de reacción preparada en la Etapa (f) se trata con un ácido en la presencia de un
25 disolvente para formar una sal correspondiente.

Los disolventes preferidos para uso en la Etapa (g) incluyen: alcoholes, por ejemplo alcoholes alquilo C_{1-C6}, tal como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C_{6-C12} alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y éter dietileno; dimetil sulfóxido;
30 tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, también conocido como tetrametileno sulfona o como tetrametileno sulfolana; dialquil carbonato, por ejemplo, dimetil carbonato y dietil carbonato; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es etanol.

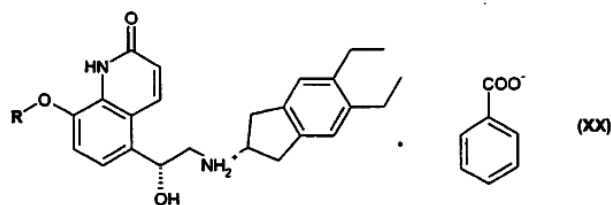
La temperatura utilizada en la Etapa (g) es preferiblemente de aproximadamente -10° C a aproximadamente 160° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0° C a aproximadamente 120° C; y más
35 preferiblemente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 75° C.

En la Etapa (h) una sal que tiene la Fórmula (V)



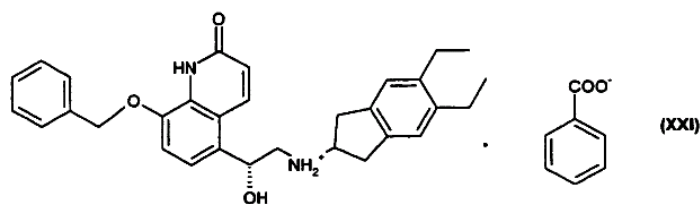
se aísla y se cristaliza, en donde R es un grupo protector; y A- es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado
40 en la Etapa (g). El ácido utilizado en la Etapa (g) es preferiblemente un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico; o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Más preferiblemente, el ácido utilizado en la Etapa (g) es ácido benzoico.

La sal que tiene la Fórmula (V) es preferiblemente una sal de benzoato que tiene la Fórmula (XX)



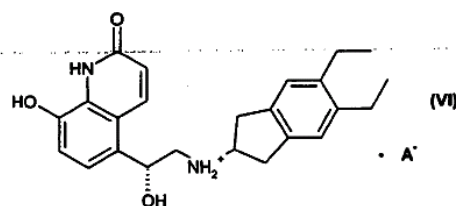
en donde R es un grupo protector.

Más preferiblemente, la sal de benzoato que tiene la Fórmula (XX) es una sal de benzoato que tiene la Fórmula (XXI)



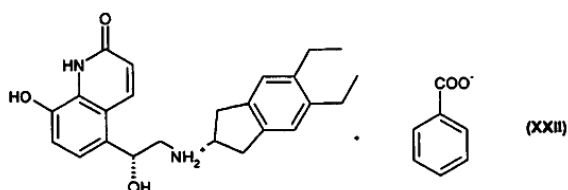
5

En la Etapa (i) el grupo protector en la sal que tiene la Fórmula (V) se remueve en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI)



en donde A⁻ es un anión.

10 La sal que tiene la Fórmula (VI) es preferiblemente una sal de benzoato que tiene la Fórmula (XXII)



15

La remoción de un grupo protector se conoce por aquellos expertos en la técnica y depende del tipo del grupo protector. En una realización en donde el grupo protector es bencilo, un método preferido para remover el grupo bencilo en la sal que tiene la Fórmula (V) es al tratar la sal con hidrógeno en la presencia de un catalizador. Los catalizadores preferidos incluyen paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbono, platino, platino sobre carbono activado y níquel Raney™. También se puede utilizar una combinación de catalizadores. Más preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono activado. En una realización en donde el grupo protector es t-butildimetilsililo, un método preferido para remover el grupo t-butildimetilsililo en la sal que tiene la Fórmula (V) es al tratar la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

20

25

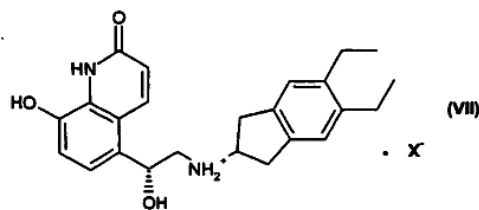
El disolvente utilizado en la Etapa (i) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos alquilo C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquil alquilaminas inferiores, por ejemplo, alquilaminas C₁-C₆; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tal como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos C₆-C₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano, dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, y éter dietileno; un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético,

y ácido propiónico; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es ácido acético o 2-propanol.

- 5 La temperatura utilizada en la Etapa (i) es preferiblemente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 70° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 10° C a aproximadamente 50° C; y más preferiblemente de aproximadamente 10° C a aproximadamente 30° C.

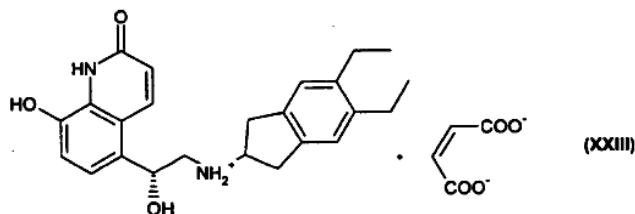
La sal que tiene la Fórmula (VI) es preferiblemente 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona benzoato.

- 10 En la Etapa (j) la sal que tiene la Fórmula (VI) se trata con un ácido en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VII)



en donde X⁻ es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en la Etapa (j). El ácido utilizado en la Etapa (j) es preferiblemente un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico. Más preferiblemente, el ácido utilizado en la Etapa (j) es ácido maleico.

- 15 La sal que tiene la Fórmula (VII) es preferiblemente maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XXIII):



- 20 El disolvente utilizado en la Etapa (j) se selecciona preferiblemente de un acetato alquilo, por ejemplo, acetatos alquilo C₁-C₆, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes; por ejemplo alcoholes alquilo C₁-C₆, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y benceno; dialquilo cetonas, por ejemplo acetona y metil isobutil cetona; acetonitrilo; heterociclos, tal como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y éter dietileno; un ácido tal como ácido acético y ácido propiónico; disolventes acuosos, tal como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es etanol.
- 25

La temperatura utilizada en la Etapa (j) es preferiblemente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 70° C. Más preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 10° C a aproximadamente 60° C; y más preferiblemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 50° C.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

30 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

- 35 Se suspende cloruro de aluminio (93.3 g, 700 mmol, 3.5 eq.) en 1,2-diclorobenceno (320 mL). La suspensión se mantiene a 20-25° C y 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 g, 200 mmol, 1.0 eq.) se agrega en 5 porciones (40 minutos, IT max. 25° C). Se agrega lentamente anhídrido acético (21.4 g, 210 mmol, 1.05 eq.) (30 minutos, IT max.

20° C) y el embudo de adición se enjuaga con una cantidad pequeña de 1,2-diclorobenceno. La suspensión se agita durante 30 minutos a 20-25° C. El HPLC de control revela conversión completa a 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se calienta a IT = 80° C mientras se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. La evolución de HCl se nota luego de alcanzar IT = 40° C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a IT = 80° C. El HPLC de control revela casi conversión completa a 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (3.1% de intermedio de O-acetilo, 10.8 % de isómero orto). La mezcla de reacción se vierte caliente (80° C) sobre agua (800 mL). Se agrega agua (100 mL) en el matraz de reacción y se trae a temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión apagada previa-La mezcla se mantiene durante 15 minutos a IT = 80° C y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (2 x 200 mL, 50° C), se enjuaga con acetona (50 mL) y luego se seca durante la noche bajo vacío a 70° C. Rendimiento: 33.32 g (82.0%). Pureza: 95-97%.

Ejemplo 2

Preparación y purificación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se suspende 8-Hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 g, 200 mmol, 1.0 eq) en 1,2-dicloro-benceno (300 mL). La suspensión se mantiene a 20-25° C y se agrega cloruro de aluminio (93.3 g, 700 mmol, 3.5 eq.) en porciones (30 minutos, IT max. 25° C). Se agrega lentamente anhídrido acético (21.4 g, 210 mmol, 1.05 eq.) (30 minutos, IT max. 20° C) y el embudo de adición se enjuaga con una cantidad pequeña de 1,2-diclorobenceno. La suspensión se agita durante 30 minutos a 20-25° C. El HPLC de control revela conversión completa a 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se calienta a IT = 80° C mientras se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. La evolución de HCl se nota luego de alcanzar IT = 40° C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a IT = 80° C. El HPLC de control revela casi conversión completa a 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (1.8% De intermedio de O-acetilo, 7.2% de isómero orto). La mezcla de reacción se calienta a IT = 90° C y se vierte caliente (90° C) sobre agua (645 mL). Se agrega agua (100 mL) en el matraz de reacción y se trae a temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión apagada previa. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a IT = 80° C y se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (2 x 200 mL, 50° C). El producto crudo (70.1 g) se suspende en ácido acético (495 mL) y la suspensión se calienta a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión se enfría a IT = 20° C y luego se filtra. El producto se lava con ácido acético/agua 1/1 (60 mL) y se lava con agua (5 x 100 mL) antes de secado a 70° C bajo vacío para producir el compuesto del título en 75% de rendimiento (31.48 g) y con 99.9% pureza.

Ejemplo 3

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se prepara 5-Acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 1 excepto que 3 eq. de cloruro de aluminio se utiliza en lugar de 3.5 eq. de cloruro de aluminio. El rendimiento del compuesto del título es aproximadamente 84%.

Ejemplo 4

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona from 8-acetoxi-(1H)-quinolin-1-ona

Se suspende 8-Acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona (6.1 g, 30 mmol, 1.0 eq.) en 1,2-diclorobenceno (80 mL). La suspensión se calienta a 80° C y se agrega cloruro de aluminio (12.0 g, 90 mmol, 3.0 eq.) en porciones. La reacción se agita durante 1 hora a IT = 80° C. El HPLC de control revela casi conversión completa a 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla de reacción se vierte caliente (80° C) sobre agua (100 mL). Se agrega agua (30 mL) en el matraz de reacción y luego se trae a temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión apagada previa. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a IT = 80° C y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (2 x 50 mL, 50° C) y luego se seca durante la noche bajo vacío a 80° C. Rendimiento: 4.32 g (79.0%). Pureza: 95%.

Ejemplo 5

Preparación de 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se agrega 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona cruda (8.13 g, 40 mmol, 1.0 eq.) a N-N,diisopropiletilamina (6.46 g, 50 mmol, 1.25 eq.) y acetona (64 mL). La suspensión se calienta a temperatura de reflujo y se agrega agua (8.2 mL). Se agrega bromuro de bencilo (7.52 g, 44 mmol, 1.10 eq.) en forma de gotas y la reacción se mantiene durante 6-7 horas a temperatura de reflujo hasta que ha reaccionado todo el material de partida. Se agrega agua (20 mL) a IT = 58° C y la mezcla se enfría a 20-25° C. El producto se filtra, se lava con acetona/agua (1/1, 2 x 8.5 mL) y luego con

agua (4 x 8 mL). El producto crudo se seca durante la noche bajo vacío (60° C). Rendimiento: 10.77 g (91.7%). Pureza del producto crudo: 99.5%. El producto se puede recrystalizar a partir de acetona/agua.

Ejemplo 6

Preparación de 5-(α -cloroacetil)-8-(fenilometoxi)-(1H)-quinolin-2-ona

- 5 Un frasco de 4 cuellos, de 3 L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 40 g 8-(fenilometoxi)-5-acetil-(1H)-quinolin-2-ona y 800 mL de ácido acético bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución amarilla se agrega 94.93 g de bencil-trimetilamoniodicloroyodato y 400 mL de ácido acético. La suspensión resultante se calienta bajo agitación en una temperatura interna de 65-70° C. La mezcla se agita en esta temperatura interna hasta que un proceso de control muestra conversión completa a 5-cloroacetil-8-fenilometoxi-(1H)-quinolin-2-ona. Luego la mezcla se enfría en una temperatura interna de 40-45° C. Durante 30-60 minutos, se agrega 600 mL de agua. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30-60 minutos y luego se filtra. El residuo sólido se lava con 200 mL agua en varias porciones y luego se agrega a 2000 L de acetato de etilo en un frasco de 4 cuellos, de 3 L equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo. Esta mezcla se calienta a reflujo y se pone en reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfría en una temperatura interna de 0-2° C y se agita en esta temperatura interna durante 2 horas. La mezcla se filtra y se lava con 250 mL agua en varias porciones, y se seca durante la noche en un secador de vacío a 60° C para dar el compuesto del título con un rendimiento de 39.64 g.

Ejemplo 7

Preparación de 8-(fenilometoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona

- 20 Un matraz de 4 cuellos, de 3L seco equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 50 g de 8-(fenilometoxi)-5-(α -cloroacetil)-(1H)-quinolin-2-ona y 600 mL de THF seco bajo N₂. Luego se agrega 15 mL de una solución de 1 molar de (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenilo-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol en tolueno. La mezcla se enfría en una temperatura interna de 0-2° C y mientras se mantiene una temperatura interna de 0-2° C, 153 mL de una solución de 1 molar de BH₃ en THF se agrega sobre 1-2 horas. La reacción se agita durante otras horas a una temperatura interna de 0-2° C y luego se apaga mediante la adición de 65 mL de metanol. La solución resultante se calienta a 25° C y se concentra en un volumen de 250 mL (50° C / 200 mbar). A este concentrado se agrega una mezcla de 713 mL de agua y 37 g de HCl al 37%. Durante la adición de 8-(fenilometoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona se precipita como una precipitación casi incolora. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a 25° C, se filtra y se lava con 220 mL de agua en varias porciones. El secado en un secador de vacío a 50° C durante 12 horas resulta en 47.41 g de 8-(fenilometoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona como un polvo ligeramente amarillento.

Ejemplo 8

Preparación de 8-(fenilometoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona

- 35 Un frasco de 4 cuellos, de 3 L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 50 g de 8-(fenilometoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, 52.42 g de carbonato de potasio, 2500 mL de acetona y 25 mL de agua. La mezcla se calienta bajo agitación a reflujo. El reflujo se mantiene durante 5-10 horas hasta que un proceso de control muestra conversión completa de 8-fenilometoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona a 8-fenilometoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Cuando se completa la reacción, la mezcla de reacción caliente (45-50 C) se filtra para remover las sales inorgánicas. El residuo se lava con varias porciones de acetona, y el licor madre combinado y los lavados de acetona se concentran en un volumen de 450 mL. A la suspensión resultante se agrega 235 mL de heptano a 25° C y luego la suspensión se enfría en una temperatura interna de 0-2° C y se agita a esta temperatura durante 2-3 horas. La filtración y el lavado resulta en una 8-fenilometoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona cruda que se vuelve a cristalizar a partir de tolueno. Esto resulta en 36.7 g de 8-(fenilometoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona como sólido casi incoloro.

Ejemplo 9

Preparación de benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenilometoxi-(1H)-quinolin-2-ona

- 50 Un matraz de 4 cuellos, de 1L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietilindan y dietilenglicol dimetil éter. A esta solución se agrega 36.4 gramos de 8-fenilo-metoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calienta a una temperatura de 110° C y se agita a esta temperatura durante 15 horas. La solución café resultante se enfría a 70° C. A 70° C, se agrega 210 mL de etanol seguido por una solución de 30.3 gramos de ácido benzoico en 140 mL de

etanol. La solución se enfría a 45-50° C y se siembra. La suspensión se enfría a 0-5° C. El benzoato de 8-fenilometoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona crudo se aísla mediante filtración y se lava con 150 mL de etanol en tres porciones. La torta de filtro húmeda se purifica mediante recristalización a partir de 1400 mL de etanol, que da 50.08 g de 8-fenilometoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona benzoato puro como un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 10

Preparación de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Un matraz de hidrogenación de 1L se carga con 40 gramos de benzoato de 8-fenilometoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 mL de ácido acético. Se agrega paladio sobre carbono al 5% (5.44 g) y la masa de reacción se hidrogena durante 2-8 horas hasta conversión completa a 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. La mezcla se filtra sobre una almohadilla de filtro. El filtrado se concentra a 50-60° C bajo vacío (100 mbar) en un volumen de 70-90 mL. Este residuo se disuelve en 400 mL de etanol y se calienta a 50-60° C. Se agrega una solución de 11.6 g de ácido maleico en 24 mL de etanol y la solución clara resultante se siembra en una temperatura interna de 50° C con una suspensión de 350 mg de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona micronizada en 20 mL de isopropanol. El producto se cristaliza mediante enfriamiento lento a 0-5° C. La filtración y el lavado con 50 mL de etanol seguido por 25 mL de isopropanol proporciona 65 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona crudo que se purifica adicionalmente mediante la cristalización a partir de 1.36 L de etanol. Esto da 24.3 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 11

Pureza y Rendimiento de Diferentes Sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona

Un matraz de 4 cuellos, de 1L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietilindan y dietilenglicol dimetil éter. A esta solución se agrega 36.4 gramos de 8-fenilometoxi-5-(R)-oxirani-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calienta a una temperatura de 110° C y se agita a esta temperatura durante 15 horas. La solución café resultante se enfría a 70° C.

Como se determina por HPLC, la mezcla de reacción contiene 68.7% de un compuesto que tiene la Fórmula (II), 7.8% de un compuesto que tiene la Fórmula (III), y 12.4% de un compuesto que tiene la Fórmula (IV). La mezcla de reacción se divide en porciones iguales y cada porción se trata individualmente con un ácido seleccionado de ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido clorhídrico. Los resultados se resumen en la Tabla 1 como sigue:

TABLA 1

Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimiento [%]
Benzoato	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
Clorhidrato	87	25

Como se establece en la Tabla 1, el porcentaje de rendimiento es con base en la cantidad de 8-oxi sustituido-5-(R)-oxirani-1H-quinolin-2-ona, y la pureza es con base en la sal que tiene la Fórmula (II) y se determina mediante HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-onas que comprende:
- (a) hacer reaccionar
- 5 (i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o
- (ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, in-situ, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;
- 10 (b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en la Etapa (a) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un disolvente para formar 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente; y
- (c) hacer reaccionar la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de halogenación en la presencia de un disolvente para formar una 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona.
- 15 2. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el agente de acilación está presente en una cantidad de 1 equivalente molar a 1.5 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.
3. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde el agente de acilación es anhídrido acético o cloruro acetilo.
4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el ácido Lewis está presente en una cantidad de 3 equivalentes molares a 5 equivalentes molares, con base en los equivalentes molares de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o en los equivalentes molares de 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona.
- 20 5. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el ácido Lewis es trifluoruro de boro, cloruro de aluminio o tetracloruro de titanio.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la Etapa (a) se conduce en la presencia de un compuesto iónico, en donde el compuesto iónico es un haluro alcalino que se selecciona del grupo que consiste de cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio y bromuro de litio o un líquido iónico que se selecciona del grupo que consiste de una sal de imidazolinio, sal de piridinio, sal de amonio, sal de fosfonio y sal de sulfonio.
- 25 7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto que tiene la Fórmula RL se selecciona del grupo que consiste de bromuro de α -metilbencilo, cloruro metilo, cloruro bencilo y bromuro bencilo.
- 30 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona es 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.
9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente de halogenación se selecciona del grupo que consiste de bromato de sodio y ácido bromhídrico, bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, benciltrimetilamoniodicloro-yodato, cloruro de cobre, tribromuro de piridinio, tribromuro tetraalquilamonio, cloruro de yodo, ácido clorhídrico y un agente oxidante y sus combinaciones.
- 35 10. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el agente de halogenación es benciltrimetilamoniodicloroyodato.
11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona es 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.
- 40 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde en la Etapa (a) el disolvente se selecciona del grupo que consiste de cloruro de metileno, dicloruro de 1,2-etileno, clorobenceno, o-dicloro-benceno, hidrocarburos C_6-C_{12} alifáticos y sus combinaciones; en la Etapa (b) el disolvente se selecciona del grupo que consiste de acetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, éter dietileno, cloruro de metileno, agua y sus combinaciones; y en la Etapa (c) el disolvente se selecciona del grupo que consiste
- 45

de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico; acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, éter dietileno, cloruro de metileno y sus combinaciones.

5 13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde en la Etapa (a) la temperatura es de 0° C a 160° C; en la Etapa (b) la temperatura es de 20° C a 90° C; y en la Etapa (c) la temperatura es de 10° C a 160° C.

14. Un proceso para preparar las sales de 5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinona-2-ona que comprende:

(a) hacer reaccionar

10 (i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, in-situ, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

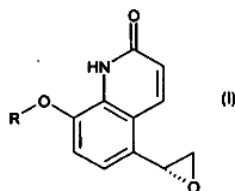
15 (b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en la Etapa (i) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un disolvente para formar 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente;

(c) hacer reaccionar la 5-acetil-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de halogenación en la presencia de un disolvente para formar una 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona;

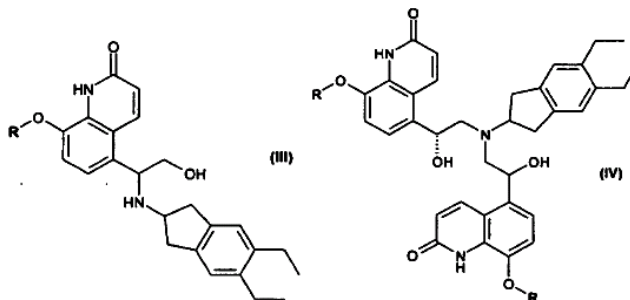
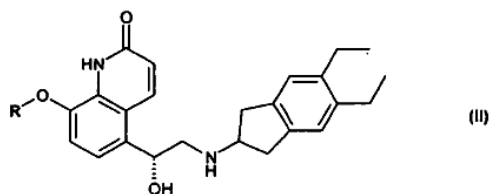
20 (d) hacer reaccionar una 5-(α -haloacetil)-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quirral para formar 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona;

(e) tratar la 8-(oxi sustituido)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona con una base en la presencia de un disolvente para formar 8-(oxi sustituido)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona;

(f) hacer reaccionar la 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (I)



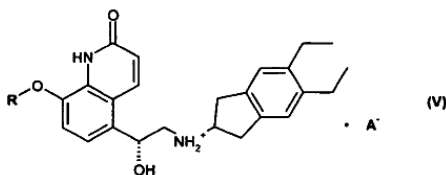
25 con 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

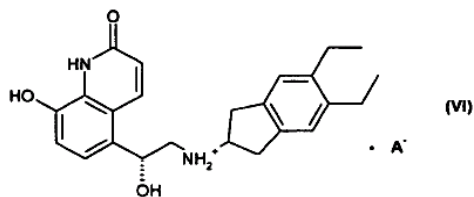
(g) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (f) con un ácido en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente;

5 (h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V)



en donde R es un grupo protector y A- es un anión;

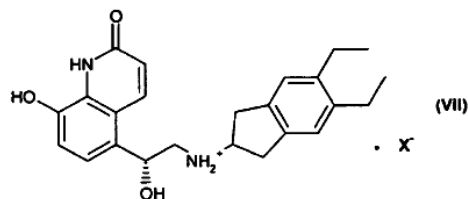
(i) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



10

en donde A- es un anión; y

(j) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en la presencia de un disolvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII)



15 en donde X- es un anión.