



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0409154-0

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0409154-0

(22) Data do Depósito : 01/04/2004

(43) Data da Publicação do Pedido : 14/10/2004

(51) Classificação Internacional : C07D 215/26

(30) Prioridade Unionista : 02/04/2003 US 60/459.724

(54) Título : Processo para preparar 5-(alfa-haloacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-onas.

(73) Titular : Novartis AG, Sociedade Suíça. Endereço: Lightstrasse 35, CH-4056 Basel, Suíça (CH).

(72) Inventor : Olivier Lohse. Endereço: Rue Des Sapins, 18, 68170 Rixheim, França. Cidadania: Francesa.; Gerhard Penn. Endereço: Im Lohgraben 28, Oberwil, Suíça, CEP: CH-4104. Cidadania: Austríaca.; Hanspeter Schilling. Endereço: Falkenstrasse 12, CH-4103 Bottmingen, Suíça. Cidadania: Suíça.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 01/04/2004, observadas as condições legais.

Expedida em : 25 de Março de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Reis Moreira
Diretor de Patentes



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PREPARAR 5-(ALFA-HALOACETIL)-8-BENZILÓXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONAS"**.

A presente invenção refere-se um processo para preparar 5-(α -haloacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-onas tal como 5-(α -cloroacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona, que são intermediários úteis para a preparação de sais de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolinona-2-ona.

Os sais de 5-[(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolinona-2-ona são agonistas de adrenoceptor β -seletivos com atividade broncodilatadora potente. Por exemplo, o maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolinona-2-ona é especialmente útil para tratar asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Além disso, o sal de maleato mostrou ter uma duração muito longa de ação *in vitro* e *in vivo*.

Em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um processo para preparar 5-(α -haloacetil)-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-onas compreendendo:

- (a) reagir
 - (i) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação e um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou
 - (ii) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação para formar 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona, e tratar, *in-situ*, o 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou
 - (iii) 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona;
- (b) reagir o 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado na etapa (a) com um composto tendo a Fórmula RL na presença de uma base e um solvente para formar 5-acetil-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona, onde R é um grupo proteção e L é um grupo saída; e
- (c) reagir o 5-acetil-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona com um

agente de halogenação na presença de um solvente para formar um 5-(α -haloacetil)-8-oxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona.

Este processo fornece o 5-(α -cloroacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona em alta seletividade e produção, e minimiza ou elimina a formação de regioisômeros, tal como 7-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona-(1H).

Em uma modalidade da invenção, a Etapa (a) preferivelmente envolve reagir 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação e um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Em outra modalidade da invenção, a Etapa (a) preferivelmente envolve reagir 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação para formar 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona, e tratar, *in situ*, o 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Em uma outra modalidade da invenção, a Etapa (a) preferivelmente envolve reagir 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Os termos empregados na especificação têm os seguintes significados:

"Halo" ou "halogênio" como empregado aqui denota um elemento que pertence ao grupo 17 (anteriormente grupo VII) da Tabela Periódica de Elementos, que pode ser, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo. Preferivelmente halo ou halogênio é cloro, bromo ou iodo.

"Grupo C₁ - C₁₈ alifático" como empregado aqui denota um grupo alifático tendo de 1 a 18 átomos de carbono. Preferivelmente o grupo C₁ - C₁₈ alifático é etila, propila ou butila.

"Grupo C₄ - C₁₈ aromático" como empregado aqui denota um grupo aromático tendo de 4 a 18 átomos de carbono.

"Alquila" como empregado aqui denota uma alquila de cadeia reta ou ramificada, que pode ser, por exemplo, C₁ - C₁₀ alquila, tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila reta ou ramificada, hexila reta ou ramificada, heptila reta ou ramificada, nonila reta ou ramificada ou decila reta ou ramificada. Preferivelmente alquila é

C₁ - C₄ alquila.

"Arla" como empregado aqui denota C₆ - C₁₄ arila, preferivelmente C₆ - C₁₀ arila, e pode ser, por exemplo, substituída por pelo menos um grupo selecionado de mercapto, dialquilamino, nitro, alcóxi, halogênio, ceto, ciano ou uma combinação. Preferivelmente arila é fenila.

"Alcóxi" como empregado aqui denota alcóxi de cadeia reta ou ramificada e pode ser, por exemplo, C₁ - C₁₀ alcóxi, tais como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi ou -pentóxi, -hexilóxi, -heptilóxi, -octilóxi, -nonilóxi ou -decilóxi reto ou ramificado. Preferivelmente alcóxi é C₁ - C₄ alcóxi.

"Alquenila" como empregado aqui denota alquenila de cadeia reta ou ramificada, que pode ser, por exemplo, C₂ - C₁₀ alquenila, tais como vinila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, isobutenila, ou -pentenila, -hexenila, -heptenila, -octenila, -nonenila ou -decenila reta ou ramificada. Alquenila preferida é C₂ - C₄ alquenila.

"Cicloalquila" como empregado aqui denota C₃ - C₁₀ cicloalquila tendo de 3 a 8 átomos de carbono por anel e pode ser, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou cicloeptila, quaisquer dos quais pode ser substituído por um, dois ou mais grupos de C₁ - C₄ alquila, particularmente grupos de metila. Preferivelmente, cicloalquila é C₃ - C₆ cicloalquila.

"Benzocicloalquila" como empregado aqui denota cicloalquila, por exemplo, um dos grupos de C₃ - C₁₀ cicloalquila mencionados anteriormente, ligado a dois átomos de carbono adjacentes para um anel de benzeno. Preferivelmente, benzocicloalquila é benzo-C₅ - C₆ cicloalquila especialmente, benzocicloexila (tetraidronaftila).

"Cicloalquilalquila" como empregado aqui denota C₃ - C₁₀-cicloalquil-C₁ - C₁₀-alquila, onde o grupo de C₃ - C₁₀-cicloalquila possui de 3 a 8 átomos de carbono por anel e pode ser, por exemplo, um dos grupos de C₁ - C₁₀ alquila mencionados anteriormente, particularmente um dos grupos de C₁ - C₄ alquila, substituído por um dos grupos de C₃ - C₁₀ cicloalquila mencionados anteriormente. Preferivelmente cicloalquilalquila é C₃ - C₆-cicloal-

quil-C₁ - C₄-alquila.

"Aralquila" como empregado aqui denota C₆ - C₁₀-aril-C₁ - C₁₀-alquila e pode ser, por exemplo, um dos grupos de C₁ - C₁₀ alquila mencionados anteriormente, particularmente um dos grupos de C₁ - C₄ alquila, substituído por fenila, tolila, xilila ou naftila. Preferivelmente, aralquila é fenil-C₁ - C₄ alquila, particularmente benzila ou 2-feniletila.

"Heterocíclico" como empregado aqui denota um grupo heterocíclico monovalente tendo até 20 átomos de carbono e um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, o grupo opcionalmente tendo um grupo de alquila, alquilcarbonila, hidroxialquila, alcoxi-alquila ou aralquila ligado a um carbono de anel ou átomo de nitrogênio e sendo ligado ao resíduo da molécula através de um átomo de carbono de anel, e pode ser por exemplo, um grupo, preferivelmente um grupo monocíclico, com um átomo de enxofre, nitrogênio ou oxigênio, tais como pirila, piridila, piperidila, furila, tetraidrofurila ou tienila, ou um grupo, preferivelmente um grupo monocíclico, com dois heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, tais como imidazolila, pirimidinila, piperazinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, morfolinila ou tiomorfolinila. Preferivelmente, heterocíclico é um grupo monocíclico tendo 5- ou 6 átomos de anel e um ou dois átomos de nitrogênio, ou um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio, no anel e opcionalmente substituído em um átomo de nitrogênio de anel por C₁ - C₄ alquila, hidróxi-C₁ - C₄ alquila, C₁ - C₄ alquilcarbonila ou fenil-C₁ - C₄ alquila.

"Heteroaralquila" como empregado aqui denota heteroaralquila de cadeia reta ou ramificada, por exemplo, um dos grupos de C₁ - C₁₀ alquila mencionados anteriormente, substituído por um ou mais grupos heterocíclicos.

"Haloalquila" como empregado aqui denota alquila de cadeia reta ou ramificada, por exemplo, C₁ - C₁₀ alquila, tal como um dos grupos de C₁ - C₁₀ alquila mencionados anteriormente, substituído por um ou mais, por exemplo, um, dois ou três, átomos de halogênio, preferivelmente átomos de cloro ou flúor.

Preferivelmente haloalquila é C₁ - C₄ alquila substituído por um, dois ou três átomos de cloro ou flúor.

"Grupo de silila substituído" como empregado aqui denota ser preferivelmente um grupo de silila substituído com pelo menos um grupo de alquila como definido aqui.

Em toda esta especificação, e nas reivindicações que seguem, a não ser que o contexto requeira de outra maneira, a palavra "compreender", ou variações tal como "compreende" ou "compreendendo", será entendida indicar a inclusão de um número inteiro declarado ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas porém não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou etapa ou grupo de números inteiros ou etapas.

Em um segundo aspecto a presente invenção fornece um processo para preparar sais de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolinona-2-ona compreendendo:

(a) reagir

(i) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação e um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou

(ii) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação para formar 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona, e tratar, *in situ*, o 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou

(iii) 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) reagir o 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado na Etapa (i) com um composto tendo a Fórmula RL na presença de uma base e um solvente para formar 5-acetil-8-oxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona, onde R é um grupo de proteção e L é um grupo de partida;

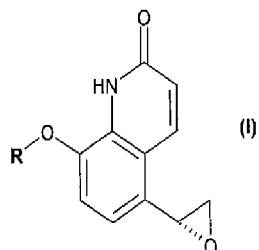
(c) reagir o 5-acetil-8-oxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de halogenação na presença de um solvente para formar um 5-(α -haloacetil)-8-oxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona;

(d) reagir um 5-(α -haloacetil)-8-oxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de redução na presença de um catalisador quiral para

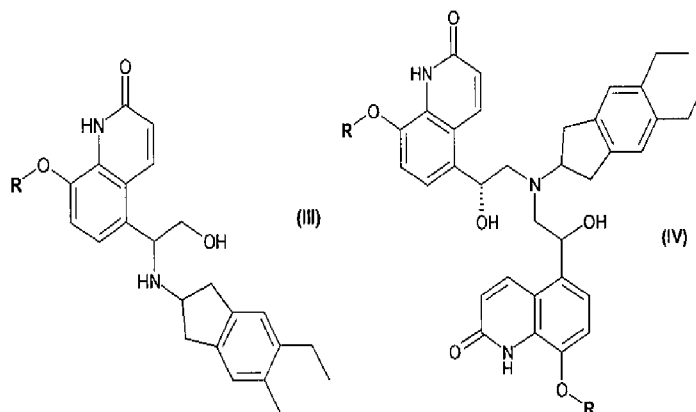
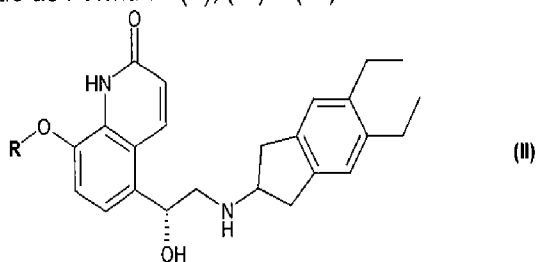
formar 8-(óxi substituído)-5-((R)-2-halo-1-hidróxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona;

(e) tratar o 8-(óxi substituído)-5-((R)-2-halo-1-hidróxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona com uma base na presença de um solvente para formar 8-(óxi substituído)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona;

5 (f) reagir o 8-(óxi substituído)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona tendo a Fórmula (I)



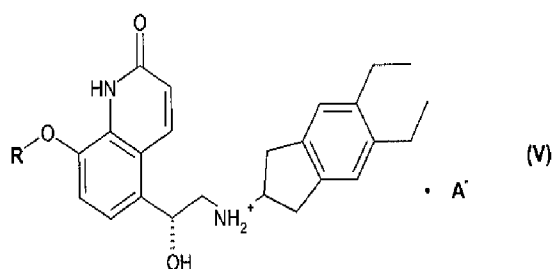
com 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar uma mistura de reação contendo compostos tendo as Fórmulas (II), (III) e (IV)



onde R é um grupo de proteção;

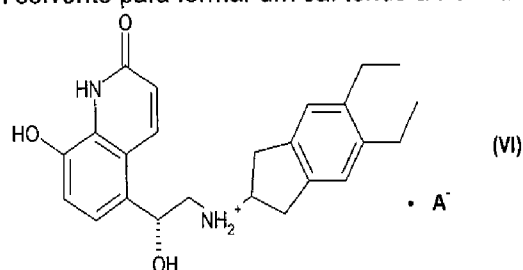
10 (g) tratar a mistura de reação preparada na Etapa (f) com um ácido na presença de um solvente para formar um sal correspondente;

(h) isolar e cristalizar um sal tendo a Fórmula (V)



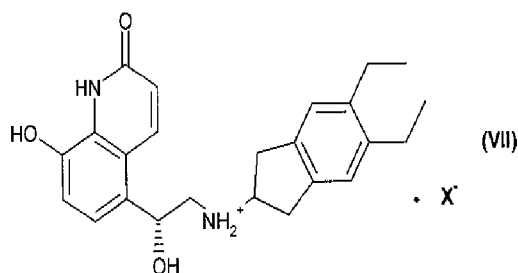
onde R é um grupo de proteção e A^- é um ânion;

(i) remover o grupo de proteção do sal tendo a Fórmula (V) na presença de um solvente para formar um sal tendo a Fórmula (VI):



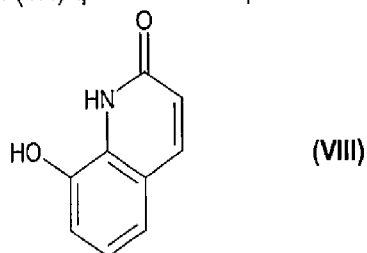
onde A^- é um ânion; e

- 5 (j) tratar o sal tendo a Fórmula (VI) com um ácido na presença de um solvente para formar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona tendo a Fórmula (VII)

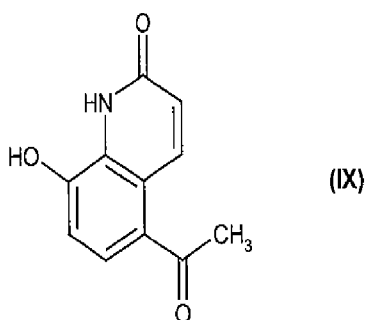


onde X^- é um ânion.

O 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona possui a Fórmula (VIII)



O 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona possui a Fórmula (IX)



Preferivelmente, o agente de acilação é anidrido acético ou cloreto de acetila.

Preferivelmente, o agente de acilação está presente em uma quantidade de cerca de 1 equivalente molar a cerca de 1,5 equivalentes mo-
 5 lares, mais preferivelmente cerca de 1,05 equivalentes molares, com base nos equivalentes molares de 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona.

O ácido Lewis é preferivelmente selecionado de trifluoreto de boro (BF_3), cloreto de alumínio (AlCl_3) e tetracloreto de titânio (TiCl_4). Mais preferivelmente, o ácido Lewis é cloreto de alumínio. Uma combinação de
 10 ácidos Lewis pode também ser empregada.

O ácido Lewis está presente em uma quantidade maior do que 2 equivalentes molares, com base nos equivalentes molares de 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona ou equivalentes molares de 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona. Preferivelmente, o ácido Lewis está presente em uma quantidade de cerca
 15 de 3 equivalentes molares a cerca de 5 equivalentes molares, mais preferivelmente de cerca de 3,2 equivalentes molares a cerca de 4 equivalentes molares.

Em uma modalidade da invenção, a Etapa (a) é conduzida na presença de um solvente. Em outra modalidade da invenção, a Etapa (a) é
 20 conduzida na ausência de um solvente e na presença de um composto iônico. O composto iônico é um líquido iônico ou um haleto alcalino.

Preferivelmente, um solvente é empregado na Etapa (a). O solvente é preferivelmente um solvente compatível com as condições Friedel-Craft. Tais solventes são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e
 25 incluem metilencloreto, dicloreto de 1,2-etileno, clorobenzeno, o-diclorobenzeno, $\text{C}_6 - \text{C}_{12}$ hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo, isooctano, heptano e

combinações destes. Uma combinação de solventes pode também ser empregada. Um solvente preferido para o emprego na Etapa (a) é o-diclorobenzeno.

5 A Etapa (a) pode ser conduzida na ausência de um solvente e na presença de um composto iônico selecionado de um haleto alcalino e um líquido iônico. O haleto alcalino é preferivelmente selecionado de cloreto de sódio, brometo de sódio, cloreto de lítio e brometo de lítio. Mais preferivelmente, o haleto alcalino é cloreto de sódio. Uma combinação de haletos alcalinos pode também ser empregada.

10 Líquidos iônicos são caracterizados por um cátion positivamente carregado e um ânion negativamente carregado. Geralmente, qualquer sal fundido ou mistura de sais fundidos é considerado um líquido iônico. Os líquidos iônicos tipicamente não têm nenhuma pressão de vapor, boas características de transferência de calor, são estáveis em uma ampla faixa de
15 temperatura e são capazes de dissolver uma ampla faixa de material em concentrações elevadas. Como aqui empregado, "essencialmente nenhuma pressão de vapor" significa que o líquido iônico exibe uma pressão de vapor de menos do que cerca de 1 mm/Hg a 25°C, preferivelmente menos do que cerca de 0,1 mm/Hg a 25°C.

20 Com respeito ao tipo de líquido iônico, existe uma ampla variedade de possibilidades. Entretanto, os líquidos iônicos preferidos são líquidos em temperaturas relativamente baixas. Preferivelmente, o líquido iônico tem um ponto de fusão de menos do que 250°C, mais preferivelmente menos do que 100°C. Mais preferivelmente o líquido iônico tem um ponto de
25 fusão de menos do que 30°C e é um líquido em temperatura ambiente. Preferivelmente, o líquido iônico tem uma viscosidade de menos do que 500 centipoises (cP), mais preferivelmente menos do que 300 cP, e o mais preferivelmente menos do que 100 cP, como determinado a 25°C.

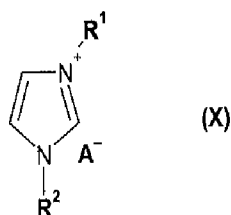
O cátion presente no líquido iônico pode ser uma espécie única
30 ou uma pluralidade de diferentes espécies. Ambas estas modalidades são destinadas a serem abrangidas, a menos que de outro modo especificado, pelo uso do "cátion" de expressão singular. Os cátions do líquido iônico in-

cluem cátions orgânicos e inorgânicos. Exemplos de cátions incluem cátions contendo nitrogênio quaternário, cátions de fosfônio e cátions de sulfônio.

Os cátions contendo nitrogênio quaternário não são particularmente limitados e abrangem cátions contendo nitrogênio quaternário cíclicos, alifáticos e aromáticos. Preferivelmente, o cátions contendo nitrogênio quaternário é um piridínio de *n*-alquila, um imidazólio de dialquila ou amônio de alquila da fórmula $R'_{4-x}NH_x$, onde x é 0-3 e cada R' é independentemente um grupo de alquila tendo 1-18 átomos de carbono. Acredita-se que os cátions não simétricos possam prover menores temperaturas de fusão. Os cátions de fosfônio não são particularmente limitados e abrangem cátions de fosfônio cíclicos, alifáticos e aromáticos. Preferivelmente, os cátions de fosfônio incluem aqueles da fórmula $R''_{4-x}PH_x$, onde x é 0-3, e cada R'' é um grupo de alquila ou arila, tal como um grupo de alquila tendo 1-18 átomos de carbono ou um grupo de fenila. Os cátions de sulfônio não são particularmente limitados e abrangem cátions de sulfônio cíclicos, alifáticos e aromáticos. Preferivelmente, os cátions de sulfônio incluem aqueles da fórmula $R'''_{3-x}SH_x$, onde x é 0-2 e cada R''' é um grupo de alquila ou arila, tal como um grupo de alquila tendo 1-18 átomos de carbono ou um grupo de fenila. Os cátions preferidos incluem 1-hexilpiridínio, amônio, imidazólio, 1-etil-3-metilimidazólio, 1-butil-3-metilimidazólio, fosfônio e *N*-butilpiridínio.

O ânion empregado no líquido iônico não é particularmente limitado e inclui ânions orgânicos e inorgânicos. Geralmente o ânion é derivado de um ácido, especialmente um ácido Lewis. O ânions são tipicamente haleto de metal como descrito em maiores detalhes abaixo, boro ou fluoretos de fósforo, alquilsulfonatos incluindo sulfonatos de alquila fluorados, tais como sulfonato de não fluorobutano; e os ânions de ácido carboxílico, tais como trifluoroacetato e heptafluorobutanoato. O ânion é preferivelmente Cl^- , Br^- , NO_2^- , NO_3^- , $AlCl_4^-$, BF_4^- , PF_6^- , CF_3COO^- , $CF_3SO_3^-$, $(CF_3SO_2)_2N^-$, OAc^- , $CuCl_3^-$, $GaBr_4^-$, $GaCl_4^-$ e SbF_6^- .

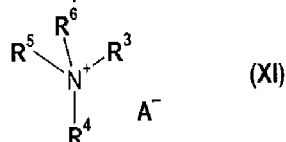
Exemplos de líquido iônico incluem, porém não estão limitados a, sais de imidazólio, sais de pirídio, sais de amônio, sais de fosfônio e sais de sulfônio. Os sais de imidazólio preferidos têm a Fórmula (X)



em que

R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em um grupo C_1 - C_{18} -alifático e um grupo C_4 - C_{18} -aromático; e A^- é um ânion.

5 Os sais de amônio preferidos têm a Fórmula (XI)

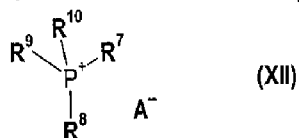


em que

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em um grupo de C_1 - C_{18} -alifático e um grupo C_4 - C_{18} -aromático; e A^- é um ânion .

10 Preferivelmente, R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em etila, propila e butila .

Preferred fosfônio salts have Formula (XII)

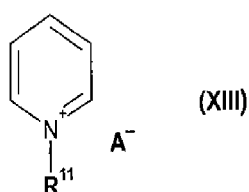


em que

15 R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em um grupo C_1 - C_{18} -alifático e um grupo C_4 - C_{18} -aromático; e A^- é um ânion.

Preferivelmente, R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em etila e butila.

Os sais de piridínio preferidos têm a Fórmula (XIII)



em que

R^{11} é selecionado do grupo consistindo em um grupo de C_1 - C_{18} alifático e um grupo C_4 - C_{18} aromático; e

A^- é um ânion.

5 Preferivelmente R^{11} é etila ou butila .

Exemplos específicos de líquido iônicos incluem, porém não estão limitados a, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-decil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazólio, *bis*((trifluorometil)sulfonil)-imidato de 1-etil-3-metilimidazólio, *bis*((trifluoro-metil)sulfonil)amida de 1-hexil-3-metilimidazólio, tetrafluoroborato de 1-hexilpiridínio, tetrafluoroborato de 1-octilpiridínio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-etilimidazólio, cloreto de 1-etil-3-butilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-butilimidazólio, brometo de 1-metil-3-butilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-propilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-hexilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-octilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-decilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-dodecilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-hexadecilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-octadecilimidazólio, cloreto de 1-metil-3-octadecilimidazólio, brometo de etilpiridínio, cloreto de etilpiridínio, dibrometo de piridínio de etileno, dicloreto de piridínio de etileno, cloreto de piridínio de butila e brometo de piridínio de benzila.

Os líquidos iônicos preferidos são trifluoroacetato de 1-etil-3-metilimidazólio, trifluoroacetato de 1-butil-3-metilimidazólio, trifluoroacetato de 1-etil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio, tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazólio, brometo de 1-octil-3-metilimidazólio, trifluorossulfonato de 1-etil-3-metilimidazólio, trifluorossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio, trifluorometanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio, trifluorometanossulfonato de 1-etil-3-metilimidazólio e o *bis*-(trifluorometanessulfonil)-imidato de 1-etil-3-metilimidazólio. Mais preferivelmente, o líquido iônico é selecionado de trifluoro-

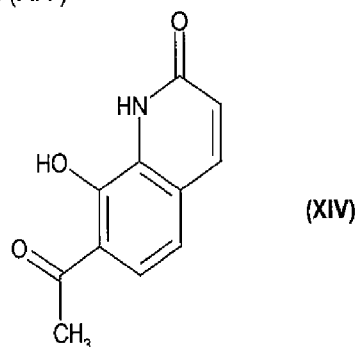
sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazólio, cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio, hexafluorofosfato 1-octil-3-metil-imidazólio e hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metil-imidazólio. Uma combinação de líquido iônicos pode também ser empregada.

- 5 Misturas de compostos iônicos e ácidos Lewis podem formar líquidos reativos em baixa temperatura (veja Wasserscheid e outro., *Angew. Chem. Int. Ed.*, Volume 39, pp. 3772-3789 (2000)).

Preferivelmente, a relação de peso de ácido Lewis para composto iônico é de cerca de 10 a cerca de 0.1, respectivamente. Mais preferivelmente, a relação de ácido Lewis para composto iônico é de cerca de 3 a cerca de 1, respectivamente.

A temperatura empregada na Etapa (a) é preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 160°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 10°C e cerca de 120°C; e mais preferivelmente de cerca de 15°C a cerca de 0°C.

O produto de 5-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona preparado na Etapa (a) pode também estar presente com 7-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona tendo a Fórmula (XIV)



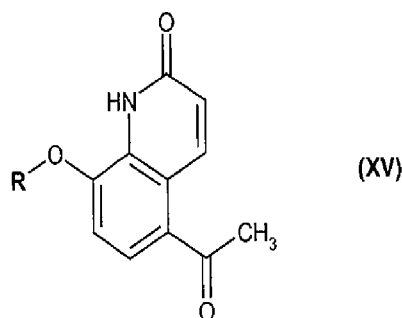
O 5-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona pode ser recuperado da mistura de reação e purificado por qualquer das várias técnicas conhecidas na arte, tal como por cristalização ou formação de uma suspensão tal como por cristalização ou formação de uma suspensão em uma suspensão em um solvente. Um solvente preferido para formar uma suspensão é o ácido acético.

Na segunda etapa, Etapa (b), o 5-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona que é preparado na Etapa (a) é reagido com um composto tendo a Fórm-

mula RL na presença de uma base e um solvente para formar 5-acetil-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona, onde R é um grupo de proteção e L é um grupo de partida.

O 5-acetil-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona tem a Fórmula

5 (XV)



onde R é um grupo de proteção.

Onde referência é feita aqui a grupos funcionais protegidos ou a grupos de proteção, os grupos de proteção podem ser escolhidos de acordo com a natureza do grupo funcional, por exemplo como descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Terceira Edição, 1999, cuja referência também descreve procedimentos adequados para substituição dos grupos de proteção por hidrogênio.

Os grupos de proteção preferidos são grupos de proteção de fenol que são conhecidos por aqueles versados na técnica. Mais preferivelmente, o grupo de proteção é selecionado de grupo de alquila, alquenila, arila, (cicloalquil)alquila, arilalquila, cicloalquila e a silila substituída. O grupo de alquila ou arila tem de 1 a 24 átomos de carbono, mais preferivelmente 6 a 12 átomos de carbono. O grupo de silila substituída é preferivelmente substituído com pelo menos um grupo de alquila. Mais preferivelmente, o grupo de proteção é benzila ou *t*-butildimetilsilila.

Preferivelmente, o grupo tendo a fórmula RL é um haleto de alquila ou haleto de alquila substituída, tal como brometo de α -metilbenzila, cloreto de metila, benzilcloreto e benzilbrometo.

As bases preferidas incluem etóxido de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, fosfato de potássio, carbonato de potássio, hidrogênio-carbonato de potássio, carbonato de cézio, piridina e triálquilaminas

tais como trietilamina, tributilamina e N,N-diisopropiletilamina. Uma combinação de bases pode também ser empregada. As bases preferidas são hidróxido de potássio, carbonato de potássio e hidrogênicarbonato de potássio. Mais preferivelmente, a base é N,N-diisopropiletilamina.

5 O solvente na Etapa (b) é preferivelmente selecionado de um acetato de alquila, por exemplo, acetatos de C₁-C₆-alquila, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; álcoois de alquila inferior, por exemplo, álcoois de C₁-C₆-alquila, tais como metanol, etanol, propanol, butanol e pentanol; dimetil-formamida; dialquila cetonas, por exemplo, acetona e metila isobutil cetona; acetonitrila; heterociclos, tais como tetrahidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; solventes aquosos, tal como água; líquido iônicos; e solventes clorados, tais como cloreto de metileno. A combination de solventes pode também ser empregada.

15 Um solvente preferido para uso na etapa (b) é uma mistura de acetona/água. Uma relação preferida de volume de acetona para água é de 10:90 a 90:10, respectivamente. Mais preferivelmente, a relação de volume de acetona para água é de 20:80 to 80:20, respectivamente. Most preferivelmente, a relação de volume de acetona para água é de aproximadamente
20 75:25.

A temperatura empregada na etapa (b) é preferivelmente de cerca de 20°C a cerca de 90°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 30°C a cerca de 80°C; e o mais preferivelmente de cerca de 50°C a cerca de 70°C.

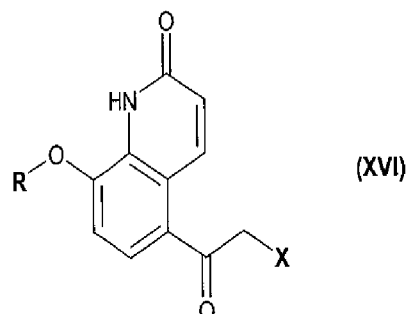
25 O 5-acetil-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona é preferivelmente 5-acetil-8-benziloxi-(1*H*)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, o produto de 5-acetil-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona pode ser purificado por quaisquer das várias técnicas conhecidas na arte, tais como por cristalização.

30 Na terceira etapa, Etapa (c), o 5-acetil-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona que é preparado na etapa (b) é reagido com um agente de halogenação na presença de um solvente para formar 5-(α -haloacetil)-8-

substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona.

O 5-(α -haloacetil)-8-substituído óxi-(1*H*)-quinolin-2-ona tem a Fórmula (XVI)



em que

- 5 R é um grupo de proteção; e
 X é um halogênio .

O agente de halogenação pode ser qualquer composto ou combinação de compostos que forneçam um átomo de halogênio *in situ*. Os agentes de halogenação preferidos incluem bromato de sódio e ácido hidrobromico, bromo, *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, iodo, cloro, cloreto de sulfurila, benziltrimetilamôniodicloroiodato, cloreto de cobre, tribrometo de piridínio, tribrometo de tetraalquilamônio, cloreto de iodo, ácido hidrocloreico e um agente oxidação, tais como oxônio, peróxido de hidrogênio e ácido monoperoxiftálico. Uma combinação de agentes de halogenação pode também ser empregada. Mais preferivelmente, o agente de halogenação é benziltrimetilamôniodicloroiodato. Inclui-se no escopo da invenção o emprego de cloreto de sulfurila com metanol.

O solvente empregado na Etapa (c) é preferivelmente selecionado de um ácido, por exemplo, ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, ácido trifluoroacético e ácido propiônico; um acetato de alquila, por exemplo, acetatos de C₁-C₆-alquila, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; acetonitrila; heterociclos, tais como tetrahidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; líquidos iônicos; e solventes clorados, tais como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode também ser empregada. Um sol-

5 vente preferido para uso na etapa (c) é o ácido acético.

A temperatura empregada na etapa (c) é preferivelmente de cerca de 10°C a cerca de 160°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 20°C a cerca de 120°C; e o mais preferivelmente de cerca de 60°C a
5 cerca de 75°C.

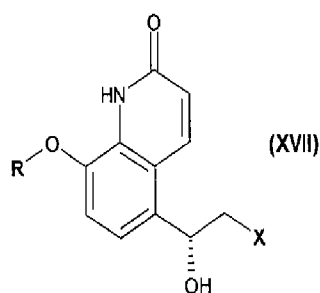
O produto de 5-(α -haloacetil)-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona é preferivelmente 5-(α -chloroacetil)-8-benzilóxi-(1*H*)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, o produto de 5-(α -haloacetil)-8-substituído oxi-(1*H*)-quinolin-2-ona pode ser purificado por quaisquer das várias técnicas
10 conhecidas na arte, tais como por cristalização.

Como mencionado acima, 5-(α -haloacetil)-8-benzilóxi-(1*H*)-quinolin-2-onas, por exemplo 5-(α -chloroacetil)-8-benzilóxi-(1*H*)-quinolin-2-ona, são intermediários úteis para a preparação de sais de 5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1*H*)-quinolinona-2-ona. De fato 5-(α -
15 haloacetil)-8-benzilóxi-(1*H*)-quinolin-2-onas são intermediários úteis para a preparação de 8-substituído oxi-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-onas, que por sua vez são intermediários úteis na preparação de sais de 5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1*H*)-quinolinona-2-ona.

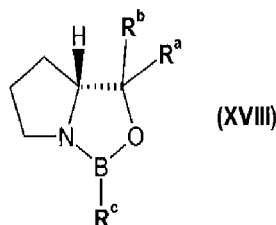
O 8-substituído óxi-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona pode ser
20 preparado reagindo-se um 8-(substituted oxi)-5-haloacetil-(1*H*)-quinolin-2-ona formado na etapa (c) com um agente de redução na presença de um catalisador quiral de acordo com a etapa (d) para formar 8-(substituted óxi)-5-[(*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona; e em seguida tratando 8-(substituído óxi)-5-[(*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona formado na
25 etapa (d) com uma base na presença de a solvente de acordo com a etapa (e) para formar 8-(substituído óxi)-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona.

Por exemplo, na Etapa (d), o 8-substituído óxi-5-haloacetil-(1*H*)-quinolin-2-ona é reagido com um agente de redução na presença de um catalisador quiral para formar um 8-substituído óxi-5-[(*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona de Fórmula (XVII):
30



em que R é um grupo de proteção; e X é um halogênio . O halogênio é selecionado de bromo, cloro, flúor e iodo. Preferivelmente, o halogênio é cloro.

Preferivelmente, o catalisador quiral é um composto de oxazaborolidina de Fórmula (XVIII):



- 5 em que R^a e R^b são, independentemente, selecionados de um resíduo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arila ou aril-alifático. Preferivelmente, R^a e R^b são, independentemente, selecionados de fenila, 4-metilfenila, e 3,5-dimetilfenila. Mais preferivelmente, R^a e R^b são fenila, e

- 10 R^c é selecionado de resíduo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arila ou aril-alifático, que, em cada caso, pode ser ligado a um polímero. Mais preferivelmente, R^c é metila.

- 15 R^a , R^b e R^c são preferivelmente não substituídos, porém podem ser substituídos, por exemplo, por um ou mais, por exemplo, dois ou três, resíduos, por exemplo, aqueles selecionados de C_1 - C_7 -alquila, hidróxi, -O-
 CH_2 -O-,

-CHO, C_1 - C_7 -substituído óxi, C_2 - C_8 -alcanoil-óxi, halogênio, por exemplo, cloro ou flúor, nitro, ciano e CF_3 .

- Resíduos de hidrocarboneto alifático incluem C_1 - C_7 -alquila, C_2 - C_7 -alquenila ou em segundo lugar C_2 - C_7 -alquinila. C_2 - C_7 -Alquenila é, em particular, C_3 - C_7 -alquenila e é, por exemplo, 2-propenila ou 1-, 2- ou 3-butenila. C_3 - C_5 -Alquenila é preferida. C_2 - C_7 -Alquinila é, em particular, C_3 - C_7 -alquila e é preferivelmente propilnila.
- 20

Os resíduos cicloalifáticos incluem C_3 - C_8 -cicloalquila ou, em se-

gundo lugar, C₃-C₈-cicloalquenila.

C₃-C₈-cicloalquila é preferivelmente ciclopentila or ciclohexila. C₃-C₈-cicloalquenila é C₃-C₇-cicloalquenila é preferivelmente ciclopent-2-enila e ciclopent-3-enila, ou ciclohex-2-en-ila e ciclohex-3-en-ila.

- 5 Os resíduos cicloalifático-alifático incluem C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₇-alquila, preferivelmente C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquila, porém especialmente ciclopropilmetila.

- O resíduo de arila pode ser, por exemplo, um resíduo aromático carbocíclico ou heterocíclico, em particular, fenila ou, em particular, um resí-
 10 duo mono ou multicíclico de 5 ou 6 membros apropriados que tem até quatro heteroátomos idênticos ou diferentes, tais como átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, preferivelmente um, dois, três ou quatro átomos de nitrogênio, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre. Os resíduos de heteroarila de 5 membros adequados incluem radicais de arila monoaza-, diaza-,
 15 triaza-, tetraaza-, monooxa- ou monotia-cíclico, tais como pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furila e tienila, enquanto que resíduos de 6 membros apropriados adequados são, em particular, piridila. Os resíduos multicíclicos apropriados são antracenila, fenantrila, benzo-[1,3]-dioxol ou pirenila. Um resíduo de arila pode ser mono-substituído, por exemplo, NH₂,
 20 OH, SO₃H, CHO ou di-substituído por OH ou CHO e SO₃H.

Os resíduos aril-alifáticos incluem fenil-C₁-C₇ alquila, fenil-C₂-C₇ alquenila e fenil-C₂-C₇ alquinila.

- Os polímeros adequados incluem poliestireno (PS), PS reticulado (J), polietileno glicol (PEG) ou a resíduo de sílica gel (Si). Exemplos são
 25 NH-R^d, em que R^d é C(O)(CH₂)_n-PS ou C(O)NH(CH₂)_n-PS; e -O-Si(R^e)₂(CH₂)_nR^f, em que n é 1-7, R^e é C₁-C₆ alquila, por exemplo, etila, e R^f é um poliestireno, poliestireno reticulado, polietileno glicol ou um a resíduo de sílica gel .

- O agente de redução que é empregado para reduzir o 8-
 30 (substituted oxo)-5-haloacetil-(1*H*)-quinolin-2-ona é preferivelmente um reagente de borano tais como um complexo de borano-tetrahidrofurano, um complexo de borano-*N,N*-dietilanilina ou um complexo de borano-sulfeto de

metila. Um complexo de borano-tetrahidrofurano é especialmente preferido. O catalisador quiral de oxazaborolidina é preferivelmente (*R*)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-(*1H,3H*)-pirrol[1,2-*c*][1,3,2]-oxazaborol, também conhecido como (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (Me-CBS).

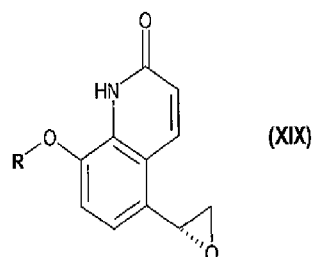
5 Preferivelmente um solvente é empregado na Etapa (d). Os solventes preferidos incluem: um acetato de alquila, por exemplo, acetatos de C₁-C₆-alquila, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; alquilaminas, por exemplo, C₁-C₆ alquilaminas; álcoois de alquila inferior, por exemplo, álcoois de C₁-C₆-alquila, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, e pentanol; C₆-C₁₂-hidrocarbonetos alifáticos, por
 10 exemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; acetonitrila; heterociclos, tais como tetrahidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila, e éter de dietileno; solventes aquosos, tais como água; líquidos
 15 iônicos; e solventes clorados, tais como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode também ser empregada. O solvente preferido para uso na Etapa (d) é o tetrahidrofurano.

Uma temperatura empregada na etapa (d) é preferivelmente de cerca de -10°C a cerca de 80°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de
 20 cerca de 0°C a cerca de 50°C.

O 8-substituído óxi-5-((*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona é preferivelmente 8-fenil metóxi-5-((*R*)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, o produto de 8-substituído óxi-5-((*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona pode ser purificado por quaisquer das várias técnicas conhecidas na arte, tais como por cristalização, e pode, opcionalmente, ser conduzida na presença de carvão vegetal.

Na Etapa (e) o 8-substituído óxi-5-((*R*)-2-halo-1-hidróxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona é tratado com uma base na presença de um solvente para
 30 formar 8-substituído óxi-5-((*R*)-oxiranil)-(*1H*)-quinolin-2-ona. O 8-substituído óxi-5-((*R*)-oxiranil)-(*1H*)-quinolin-2-ona tem a Fórmula (XIX):



em que R é um grupo de proteção.

As bases preferidas incluem etóxido de sódio, hidróxido de sódio, fosfato de potássio, carbonato de potássio, hidrogênicarbonato de potássio e carbonato de cério. Uma combinação de bases pode também ser empregada. A base é o mais preferivelmente carbonato de potássio.

O solvente empregado na Etapa (e) é preferivelmente selecionado de um acetato de alquila, por exemplo, acetatos de C₁-C₆-alquila, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; álcoois, por exemplo, álcoois C₁-C₆-alquila, tais como metanol, etanol, propanol, butanol, e pentanol; C₆-C₁₂-hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; dialquila cetonas, por exemplo, acetona, metil isobutil cetona; acetonitrila; heterociclos, tais como tetrahidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila, e éter de dietileno; solventes aquosos, tais como água; líquido iônicos; e solventes clorados tal como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode também ser empregada. Um solvente preferido para uso na etapa (e) é uma combinação de acetona e água.

A temperatura empregada na etapa (e) é preferivelmente de cerca de 10°C a cerca de 160°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 30°C a cerca de 80°C; e o mais preferivelmente de cerca de 50°C a cerca de 60°C.

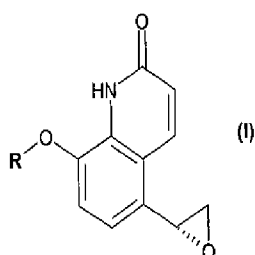
O óxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituído é preferivelmente 8-fenilmetóxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, o produto de óxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituído é purificado por quaisquer das várias técnicas conhecidas na técnica, tal como por cristalização.

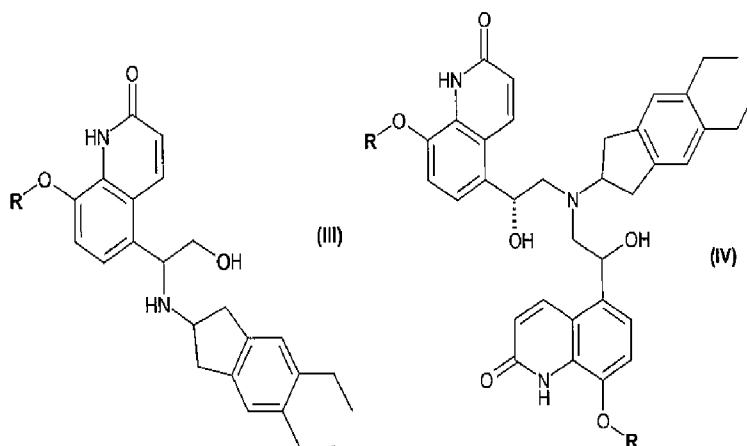
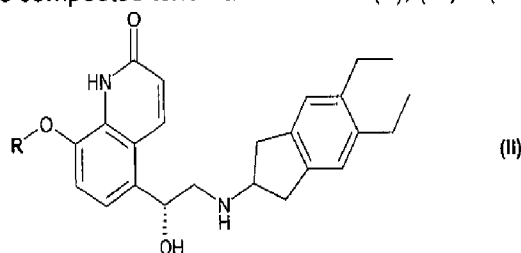
A cristalização de tolueno ou acetona é especialmente preferida, e pode, opcionalmente, ser conduzida na presença de carvão.

Óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-onas 8-substituídos são intermediários úteis dos quais para preparar sais de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1*H*)-quinolinona-2-ona. Isto é obtido realizando-se as Etapas (f) a (j).

Na Etapa (f) óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona 8-substituído tendo a Fórmula (I)



é reagido com 2-amino-(5-6-dietil)-indano para formar uma mistura de reação contendo os compostos tendo as Fórmulas (II), (III) e (IV):



em que R é um grupo de proteção.

Grupos de proteção preferidos são grupos de proteção de fenol que são conhecidos por aqueles versados na técnica. Mais preferivelmente, o grupo de proteção é selecionado do grupo consistindo em uma alquila,

arila, alcóxi, alquenila, cicloalquila, benzocicloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterocíclico, heteroaralquila, haloalquila, e um grupo de silila substituído. Mais preferivelmente, o grupo de proteção é benzila ou *t*-butildimetilsilila.

5 Preferivelmente, a Etapa (f) é conduzida na presença de um solvente. Os solventes preferidos incluem: álcoois, por exemplo, álcoois de C₁₋₆ alquila, tal como metanol, etanol, propanol, butanol, e pentanol; C₆₋₁₂ hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; acetonitrila; heterociclos, tal como tetraidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; dimetil sulfóxido; 1,1-dióxido de tetraidrotiofeno, da mesma forma conhecido como sulfona de tetrametileno ou como sulfolano de tetrametileno; carbonato de dialquila, por exemplo, carbonato de dimetila e carbonato de dietila; solventes aquosos, tal
10 como água; líquidos iônicos; e solventes clorados, tal como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode da mesma forma ser empregada. Mais preferivelmente, o solvente é éter de 2-metoxietila ou butanol.

A temperatura empregada na Etapa (f) é preferivelmente de cerca de 10°C a cerca de 160°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 30°C a cerca de 120°C; e mais preferivelmente de cerca de 90°C a
20 cerca de 120°C.

Preferivelmente, a Etapa (f) é conduzida com um excesso molar do 2-amino-(5-6-dietil)-indano com respeito ao óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona 8-substituído. Preferivelmente, 1,05 equivalente em mol a 3
25 equivalentes em mol de 2-amino-(5-6-dietil)-indano são empregados com respeito ao óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona 8-substituído. Mais preferivelmente, 1,1 equivalente em mol a 1,5 equivalente em mol de 2-amino-(5-6-dietil)-indano são empregados com respeito ao óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona 8-substituído.

30 O óxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona 8-substituído é preferivelmente 8-fenilmetóxi-5-(R)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona. Óxi-(1*H*)-quinolin-2-ona de 5-[(R)-2-(5, 6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etilo]-8-substituído é

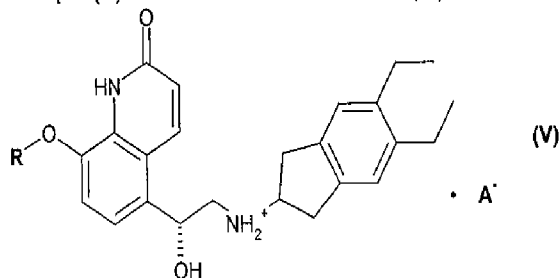
preferivelmente 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-fenilmetóxi-(1*H*)-quinolin-2-ona.

Na Etapa (g) a mistura de reação preparada na Etapa (f) é tratada com um ácido na presença de um solvente para formar um sal correspondente.

Os solventes preferidos para uso na Etapa (g) incluem: álcoois, por exemplo, álcoois de C₁-C₆-alquila, tais como metanol, etanol, propanol, butanol e pentanol; C₆-C₁₂-hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; acetonitrila; heterociclos, tal como tetraidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; dimetil sulfóxido; 1,1-dióxido de tetraidrofiofeno, da mesma forma conhecido como sulfona de tetrametileno ou como sulfolano de tetrametileno; carbonato de dialquila, por exemplo, carbonato de dimetila e carbonato de dietila; solventes aquosos, tal como água; líquidos iônicos; e solventes clorados, tal como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes da pode da mesma forma ser empregada. Mais preferivelmente, o solvente é etanol.

A temperatura empregada na Etapa (g) é preferivelmente de cerca de -10°C a cerca de 160°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 0°C a cerca de 120°C; e mais preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 75°C.

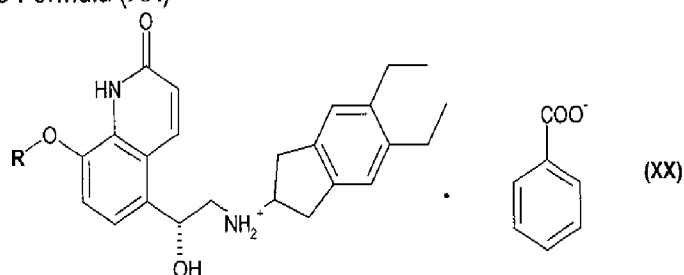
Na Etapa (h) um sal tendo a Fórmula (V)



é isolado e cristalizado, em que R é um grupo de proteção; A⁻ é um ânion. O ânion corresponde ao ácido empregado na Etapa (g). O ácido empregado na Etapa (g) é preferivelmente um ácido carboxílico, tal como ácido benzóico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico ou ácido tartárico; ou um ácido

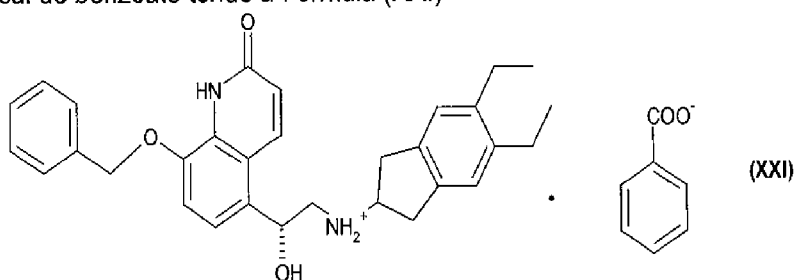
mineral, tal como ácido hidrolórico. Mais preferivelmente, o ácido empregado na Etapa (g) é ácido benzóico.

Um sal tendo a Fórmula (V) é preferivelmente um sal de benzoato tendo Fórmula (XX)



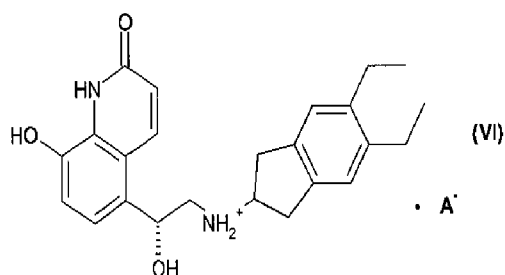
5 em que R é um grupo de proteção.

Mais preferivelmente, o sal de benzoato tendo a Fórmula (XX) é um sal de benzoato tendo a Fórmula (XXI)



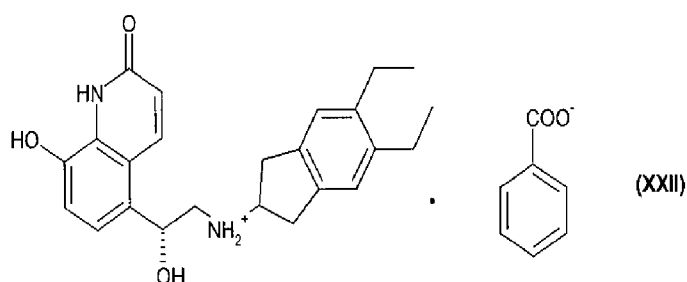
Na Etapa (i) o grupo de proteção no sal tendo a Fórmula (V) é removido na presença de um solvente para formar um sal tendo a Fórmula

10 (VI)



em que A⁻ é um ânion.

O sal tendo a Fórmula (VI) é preferivelmente um sal de benzoato tendo a Fórmula (XXII)



A remoção de um grupo de proteção é conhecida por aqueles versados na técnica e depende do tipo de grupo de proteção. Em uma modalidade onde o grupo de proteção é benzila, um método preferido de remover o grupo de benzila no sal tendo a Fórmula (V) é tratando-se o sal com hidrogênio na presença de um catalisador. Os catalisadores preferidos incluem paládio, hidróxido de paládio, paládio em carbono ativado, paládio em alumínio, paládio em pó de carbono, platina, platina em carbono ativado e níquel de RaneyTM. Uma combinação de catalisadores pode da mesma forma ser empregada. Mais preferivelmente, o catalisador é paládio em carbono ativado.

Em uma modalidade onde o grupo de proteção é *t*-butildimetilsilila, um método preferido de remover o grupo de *t*-butildimetilsilila no sal tendo a Fórmula (V) é tratando-se o sal com fluoreto de *t*-butilamônio ou fluoreto de potássio.

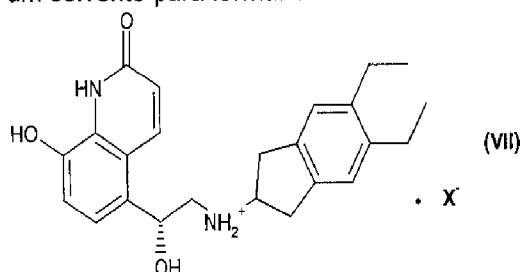
O solvente empregado na Etapa (i) é preferivelmente selecionado de um acetato de alquila, por exemplo, Acetatos de C₁-C₆-alquila, tal como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; alquilaminas de alquila inferiores, por exemplo, C₁-C₆-alquilaminas; álcoois, por exemplo, álcoois de C₁-C₆-alquila, tal como metanol, etanol, propanol, butanol e pentanol; C₆-C₁₂-hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo, isooctano, heptano, dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; acetonitrila; heterociclos, tal como tetraidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; um ácido, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético e ácido propiônico; solventes aquosos, tal como água; líquidos iônicos; e solventes clorados, tal como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode da mesma forma ser empregada. Mais preferivelmente, o solvente é ácido acético ou 2-

propanol.

A temperatura empregada na Etapa (i) é preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 70°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 10°C a cerca de 50°C; e mais preferivelmente de cerca de 10°C a cerca de 30°C.

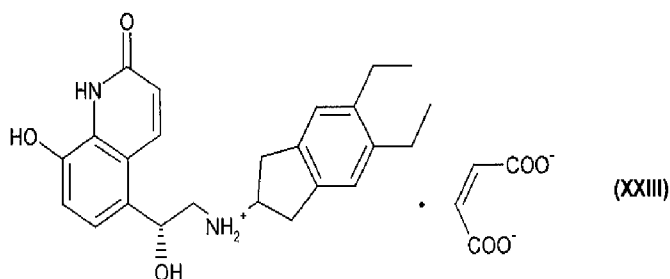
O sal tendo a Fórmula (VI) é preferivelmente benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Na Etapa (j) o sal tendo a Fórmula (VI) é tratado com um ácido na presença de um solvente para formar um sal tendo a Fórmula (VII)



em que X^- é um ânion. O ânion corresponde ao ácido empregado na Etapa (j). O ácido empregado na Etapa (j) é preferivelmente um ácido carboxílico, tal como ácido benzóico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico ou ácido tartárico. Mais preferivelmente, o ácido empregado na Etapa (j) é ácido maléico.

O sal tendo a Fórmula (VII) é preferivelmente maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona tendo a Fórmula (XXIII):



O solvente empregado na Etapa (j) é preferivelmente selecionado de um acetato de alquila, por exemplo, acetatos de C_1 - C_6 -alquila, tal como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; álcoois, por exemplo álcoois de C_1 - C_6 -alquila, tal como metanol, etanol, propanol, isopro-

panol, butanol e pentanol; dimetilformamida; hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno e benzeno; cetonas de dialquila, por exemplo, acetona e cetona de isobutila de metila; acetonitrila; heterociclos, tal como tetraidrofurano; éteres de dialquila, por exemplo, éter de diisopropila, éter de 2-metoxietila e éter de dietileno; um ácido tal como ácido acético e ácido propiônico; solventes aquosos, tal como água; líquidos iônicos; e solventes clorados, tal como cloreto de metileno. Uma combinação de solventes pode da mesma forma ser empregada. Mais preferivelmente, o solvente é etanol.

A temperatura empregada na Etapa (j) é preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 70°C. Mais preferivelmente, a temperatura é de cerca de 10°C a cerca de 60°C; e mais preferivelmente de cerca de 20°C a cerca de 50°C.

A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos.

EXEMPLOS

15 Exemplo 1

Preparação de 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona

Cloreto de alumínio (93,3 g, 700 mmol, 3,5 eq.) é suspenso em 1,2-diclorobenzeno (320 mL). A suspensão é mantida a 20 - 25°C e 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona (32,24 g, 200 mmol, 1,0 eq.) é adicionado em 5 porções (40 minutos, IT máx. 25°C). Anidrido acético (21,4 g, 210 mmol, 1,05 eq.) é adicionado lentamente (30 minutos, IT máx. 20°C) e o funil de adição é enxaguado com uma quantidade pequena de 1,2-diclorobenzeno. A suspensão é agitada durante 30 minutos a 20 - 25°C. O controle de HPLC revela conversão completa para 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona. A mistura é aquecida em IT = 80°C enquanto purgando o topo livre com uma corrente de nitrogênio. A evolução de HCl é observada ao alcançar IT = 40°C. A mistura de reação é agitada durante 1 hora em IT = 80°C. O controle de HPLC revela a conversão quase completa em 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona (3,1% de intermediário de O-acetila, 10,8% de orto-isômero). A mistura de reação é derramada quente (80°C) sobre água (800 mL). Água (100 mL) é adicionada no vaso de reação e trazida até a temperatura de refluxo. Depois de 15 minutos em temperatura de refluxo, a suspensão é adicionada a suspensão

extinguida anterior. A mistura é mantida durante 15 minutos em IT = 80°C e em seguida filtrada quente. O produto amarelo é enxaguado com água (2 x 200 mL, 50°C), enxaguado com acetona (50 mL) e em seguida secado durante a noite sob vácuo a 70°C. Rendimento: 33,32 g (82,0%). Pureza: 95 -
5 97%.

Exemplo 2

Preparação e purificação de 5-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona.

8-Hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona (32,24 g, 200 mmol, 1,0 eq) é suspenso em 1,2-diclorobenzeno (300 mL). A suspensão é mantida a 20-25°C e
10 cloreto de alumínio (93,3 g, 700 mmol, 3,5 eq.) é adicionada em porções (30 minutos, IT max. 25°C). Anidrido acético (21,4 g, 210 mmol, 1,05 eq.) é adicionado lentamente (30 minutos, IT max. 20°C) e o funil de adição é enxaguado com uma quantidade pequena de 1,2-diclorobenzeno. A suspensão é agitada durante 30 minutos a 20-25°C. O controle de HPLC revela conver-
15 são completa para 8-acetóxi-(1*H*)-quinolin-2-ona. A mistura é aquecida a IT = 80°C ao purgar o topo livre com uma corrente de nitrogênio. A evolução de HCl é observada ao alcançar IT = 40°C. A mistura de reação é agitada durante 1 hora em IT = 80°C. O controle de HPLC revela a conversão quase completa para 5-acetil-8-hidróxi-(1*H*)-quinolin-2-ona (1,8% de intermediário
20 O-acetila, 7,2% de orto-isômero). A mistura de reação é aquecida a IT = 90°C e derramada quente (90°C) em água (645 mL). Água (100 mL) é adicionada no vaso de reação e trazida até a temperatura de refluxo. Depois de 15 minutos em temperatura de refluxo, a suspensão é adicionada à suspensão extinguida anterior. A mistura é mantida durante 15 minutos a IT = 80°C
25 e é filtrada quente. O produto amarelo é enxaguado com água (2 x 200 mL, 50°C). O produto cru (70,1 g) é suspenso em ácido acético (495 mL) e a suspensão é aquecida em temperatura de refluxo durante 30 minutos. A suspensão é arrefecida a IT = 20°C e então é filtrada. O produto é lavado com ácido acético/água 1/1 (60 mL) e lavado com água (5 x 100 mL) antes de ser
30 secado a 70°C sob vácuo para render o composto título em 75% de rendimento (31,48 g) e com 99,9% de pureza.

Exemplo 3Preparação de 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona

5-Acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona é preparado de acordo com o procedimento mencionado no Exemplo 1 a não ser que de 3 eq. de cloreto de alumínio sejam empregados no lugar de 3,5 eq. de cloreto de alumínio. O rendimento do composto título é aproximadamente 84%.

Exemplo 4Preparação de 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona de 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona

8-Acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona (6,1 g, 30 mmol, 1,0 eq.) é suspenso em 1,2-diclorobenzeno (80 mL). A suspensão é aquecida a 80°C e cloreto de alumínio (12,0 g, 90 mmol, 3,0 eq.) é adicionado em porções. A reação é agitada durante 1 hora em IT = 80°C. O controle de HPLC revela conversão quase completa para 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona. A mistura de reação é derramada quente (80°C) em água (100 mL). Água (30 mL) é adicionada no vaso de reação e então trazida a temperatura de refluxo. Depois de 15 minutos em temperatura de refluxo, a suspensão é adicionada à suspensão extinguida anterior. A mistura é mantida durante 15 minutos a IT = 80°C e em seguida filtrada quente. O produto amarelo é enxaguado com água (2 x 50 mL, 50°C) e em seguida secado durante a noite sob vácuo a 80°C. Rendimento: 4,32 g (79,0%). Pureza: 95%.

Exemplo 5Preparação de 5-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona

5-Acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona cru (8,13 g, 40 mmol, 1,0 eq.) é adicionado em N,N-diisopropiletilamina (6,46 g, 50 mmol, 1,25 eq.) e acetona (64 mL). A suspensão é aquecida em temperatura de refluxo e água é adicionada (8,2 mL). Benzilbrometo (7,52 g, 44 mmol, 1,10 eq.) é adicionado em gotas e a reação é mantida durante 6-7 horas em temperatura de refluxo até que todo o material de partida tenha sido reagido. Água (20 mL) é adicionada a IT = 58°C e a mistura é arrefecida a 20-25°C. O produto é filtrado, lavado com acetona/água (1/1,2 x 8,5 mL) e em seguida com água (4 x 8 mL). O produto cru é secado durante a noite sob vácuo (60°C). Rendimento:

10,77 g (91,7%). Pureza do produto cru: 99,5%. O produto pode ser recristalizado a partir de acetona/água.

Exemplo 6

Preparação de 5-(α -cloroacetil)-8-(fenilmetóxi)-(1*H*)-quinolin-2-ona

- 5 Um frasco com 4 gargalos, 3 mL equipdo com um agitador mecânico, termômetro, funil de adição e condensador de refluxo é carregado com 40 g de 8-(fenilmetóxi)-5-acetil-(1*H*)-quinolin-2-ona e 800 mL de ácido acético sob uma atmosfera de nitrogênio. Nesta solução amarela são adicionados 94,93 g de benzil-trimetilamoniodicloroiodato e 400 mL de ácido acético.
- 10 co. A suspensão resultante é aquecida sob agitação a uma temperatura interna de 65-70°C. A mistura é agitada a esta temperatura interna até o controle em processo mostrar conversão completa para 5-cloroacetil-8-fenilmetóxi-(1*H*)-quinolin-2-ona. Em seguida, a mistura é resfriada a uma temperatura interna de 40-45°C. Dentro de 30-60 minutos, 600 mL de água
- 15 são adicionados. A suspensão resultante é agitada em temperatura ambiente durante 30-60 minutos e em seguida filtrada. O resíduo sólido é lavado com 200 mL de água em várias porções e então adicionado em 2000 L de acetato de etila em um frasco de 4 gargalos de 3 L equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador de refluxo. Esta mistura é aquecida
- 20 da até o refluxo e refluxado durante 15 minutos. A mistura é resfriada a uma temperatura interna de 0-2°C e agitada nesta temperatura interna durante 2 horas. A mistura é filtrada e lavada com 250 mL de água em várias porções, e secada durante a noite em uma secadora a vácuo a 60°C para produzir o composto título com um rendimento de 39,64 g.

25 Exemplo 7

Preparação de 8-(fenilmetóxi)-5-((*R*)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona

- Um frasco com 4 gargalos de 3 L seco, com um agitador mecânico, termômetro, funil de adição e condensador de refluxo é carregado com
- 30 50 g de 8-(fenilmetóxi)-5-(α -cloroacetil)-(1*H*)-ona e 600 mL de THF seco sob N₂. Em seguida, 15 mL de uma solução de 1 molar de (*R*)-tetraidro-1-metil-3,3-difenil-(1*H*,3*H*)-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oxazaborol em tolueno são adiciona-

dos. A mistura é resfriada a uma temperatura interna de 0-2°C e enquanto mantendo uma temperatura interna de 0 - 2°C, 153 mL de uma solução de 1 molar de BH₃ em THF são adicionados em 1-2 horas. A reação é agitada durante outra hora a uma temperatura interna de 0-2°C e em seguida então
 5 extinguida por adição de 65 mL de metanol. A solução resultante é aquecida a 25°C e concentrada em um volume de 250 mL (50°C/200 mbar). Neste concentrado, é adicionada uma mistura de 713 mL de água e 37 g de HCl 37%. Durante a adição 8-(fenilmetóxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona precipita como uma precipitação quase incolor. A suspensão
 10 resultante é agitada durante 30 minutos a 25°C, filtrada e lavada com 220 mL de água em várias porções. A Secagem em uma secadora à vácuo a 50°C durante 12 horas resulta em 47,41 g de 8-(fenilmetóxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona como um pó ligeiramente amarelado.

Exemplo 8

15 Preparação de 8-(fenilmetóxi)-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona

Um frasco com 4 gargalos de 3 L, com um agitador mecânico, termômetro, funil de adição e condensador de refluxo, é carregado com 50 g de 8-(fenilmetóxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona, 52,42 g de carbonato de potássio, 2500 mL de acetona e 25 mL de água. A mistura
 20 é aquecida sob agitação até o refluxo. O refluxo é mantido durante 5 - 10 horas até o controle em processo mostrar conversão completa de 8-fenilmetóxi-5-((R)-2-cloro-1-hidróxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona para 8-fenilmetóxi-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona. Quando a reação é concluída, a mistura de reação quente (45 - 50°C) é filtrada para remover os sais inorgânicos. O resíduo
 25 é lavado com várias porções de acetona, e as lavagens com acetona e líquido mãe combinadas são concentradas em um volume de 450 mL. À suspensão resultante são adicionados 235 mL de heptano a 25°C e em seguida a suspensão é resfriada em uma temperatura interna de 0-2°C e agitada nesta temperatura durante 2-3 horas. Os resultados de lavagem e filtração em um
 30 8-fenilmetóxi-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona cru que é re-cristalizado a partir de tolueno. Isto resulta em 36,7 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(*R*)-oxiranil-(1*H*)-quinolin-2-ona como sólido quase incolor.

Exemplo 9Preparação de benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-fenilmetóxi-(1H)-quinolin-2-ona

Um frasco de 4 gargalos de 1 L equipado com um agitador mecânico, termômetro, funil de adição e condensador de refluxação é carregado com 30,89 gramas de 2-amino-5,6-dietilindano e éter de dimetila de dietileno glicol. A esta solução são adicionados 36,4 gramas de 8-fenil-metóxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. A suspensão resultante é aquecida em uma temperatura de 110°C e agitada nesta temperatura durante 15 horas. A solução marrom resultante é resfriada a 70°C. A 70°C, 210 mL de etanol são adicionados por uma solução de 30,3 gramas de ácido benzóico em 140 mL de etanol. A solução é resfriada em 45 - 50°C e semeada. A suspensão é resfriada a 0 - 5°C. O benzoato de 8-fenilmetóxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona cru é isolado por filtração e lavado com 150 mL de etanol em três porções. A massa filtrante úmida é purificada por re-cristalização de 1400 mL de etanol, que produz 50,08 g de benzoato de 8-fenilmetóxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona como um pó cristalino branco.

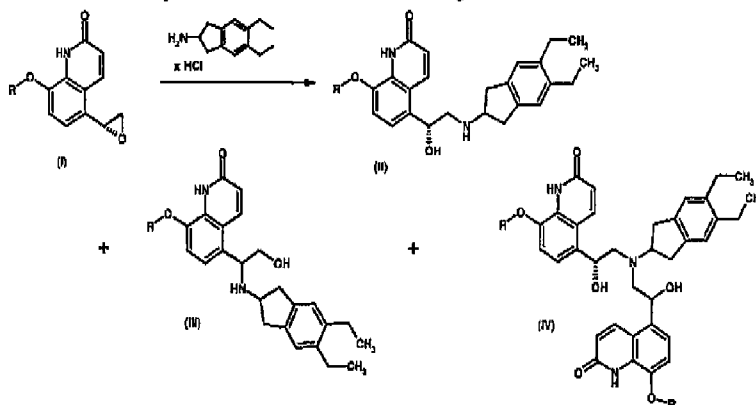
Exemplo 10Preparação de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

Um vaso de hidrogenação de 1 L é carregado com 40 gramas de benzoato de 8-fenilmetóxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-1H-quinolin-2-ona e 400 mL de ácido acético. Paládio em 5% de carvão (5,44 g) é adicionado e a massa de reação é hidrogenada durante 2-8 horas até a conversão completa para 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona. A mistura é filtrada sobre uma almofada de auxiliar de filtragem. O filtrado é concentrado a 50-60°C sob vácuo (100 mbar) em um volume de 70 - 90 mL. Este resíduo é dissolvido em 400 mL de etanol e aquecido a 50 - 60°C. Uma solução de 11,6 g de ácido maléico em 24 mL de etanol é adicionada e a solução clara resultante é semeada em uma temperatura interno de 50°C com uma suspensão de 350 mg de 5-[(R)-

Exemplo 11Pureza e Rendimento de Sais Diferentes de 8-óxi substituído-1H-quinolin-2-ona de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]

Um frasco de 4 gargalos de 1 L. equipado com um agitador mecânico, 5
termômetro, funil de adição e condensador de refluxação é carregado com 30,89 gramas de 2-amino-5,6-dietilindano e éter de dimetila de dietileno glicol. A esta solução são adicionados 36,4 gramas de 8-fenil-metóxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. A suspensão resultante é aquecida em uma temperatura de 110°C e agitada nesta temperatura durante 15 horas. A solução marrom resultante é resfriada a 70°C.

10 A reação é conduzida como segue:



no qual R é Bn.

Como determinado por HPLC, a mistura de reação contém 68,7% de um composto tendo a Fórmula (II), 7,8% de um composto tendo a Fórmula (III) e 12,4% de um composto tendo a Fórmula (IV). A mistura de reação é dividida em 15
porções iguais e cada porção é tratada individualmente com um ácido selecionado de ácido benzóico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico e ácido clorídrico. Os resultados são resumidos na Tabela 1 como segue:

Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimento [%]
Benzoato	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartarato	98	25
Cloridrato	87	25

Como mencionado na Tabela 1, o rendimento percentual é com base na quantidade de 8-óxi substituído 5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona e 20
a pureza é com base no sal tendo a Fórmula (II) e é determinada por HPLC.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar 5-(α -haloacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-onas, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

5 (a) reagir 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação e um ácido de Lewis, para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona;

 sendo que o dito agente de acilação é anidrido acético ou cloreto de acetila, e está presente em uma quantidade de 1 equivalente molar a 1,5 equivalente molar, com base nos equivalentes molares de 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona, e

10 sendo que o dito ácido de Lewis é trifluoreto de boro, cloreto de alumínio ou tetracloreto de titânio, e está presente em uma quantidade de 3 equivalentes molares a 5 equivalentes molares, com base nos equivalentes molares de 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona;

 (b) reagir o 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona, preparado na
15 etapa (a), com um composto apresentando a Fórmula RL, na presença de uma base para formar 5-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona,

 sendo que o dito composto de Fórmula RL é selecionado do grupo consistindo em brometo de α -metilbenzila, cloreto de benzila e brometo de benzila, e

20 a dita base é selecionada dentre etóxido de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, fosfato de potássio, carbonato de potássio, hidrogênocarbonato de potássio, carbonato de cézio, piridina, trietilamina, tributilamina e N,N-diisopropiletilamina; e

 (c) reagir o 5-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um a-
25 gente de halogenação para formar um 5-(α -haloacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona,

 sendo que o dito agente de halogenação é selecionado do grupo consistindo em bromato de sódio e ácido bromídrico, bromo, N-bromossuccinimida, N-clorossuccinimida, iodo, cloro, cloreto de sulfurila, benziltrimetilamoniodicloro-iodato, cloreto de cobre, tribrometo de piridínio, tri-
30 brometo de tetraalquilamônio, cloreto de iodo e ácido clorídrico.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que, na etapa (a), o agente de acilação é anidrido acético, e o ácido de Lewis é cloreto de alumínio.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que, na etapa (b), o composto de Fórmula RL é brometo de benzila, a base é N,N-diisopropiletilamina, e o 5-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona é 5-acetil-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que, na etapa (c), o agente de acilação é benziltrimetil-amoniodicloro-iodato, e o 5-(α -haloacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona é 5-(α -cloroacetil)-8-benzilóxi-(1H)-quinolin-2-ona.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA PREPARAR 5-(ALFA-HALOACETIL)-8-BENZILÓXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONAS"**.

A invenção refere-se a um processo para preparar 5-(α -haloacetil)-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-onas. O processo envolve (i) reagir (a) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de acilação e um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou (b) 8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; ou (c) 8-acetóxi-(1H)-quinolin-2-ona com um ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona; (ii) reagir o 5-acetil-8-hidróxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado na Etapa (i) com um composto tendo a Fórmula RL na presença de uma base e um solvente para formar 5-acetil-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona, onde R é um grupo proteção e L é um grupo de saída; e (iii) reagir o 5-acetil-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona com um agente de halogenação na presença de um solvente para formar um 5-(α -haloacetil)-8-óxi substituído-(1H)-quinolin-2-ona.