

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

306 252

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

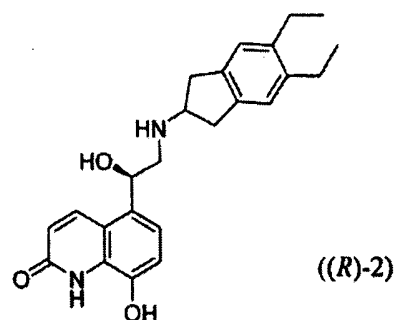
(21) Číslo přihlášky: **2013-192**
(22) Přihlášeno: **15.03.2013**
(40) Zveřejněno: **12.03.2014**
(Věstník č. 11/2014)
(47) Uděleno: **14.09.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **26.10.2016**
(Věstník č. 43/2016)

(56) Relevantní dokumenty:
Beattie D. et al.: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6280-6285; Pérez D. et al.: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2011, 21, 1545-1548.
WO 00/75114; WO 2004/076422; US 2004/0209915; WO 2004/087142.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

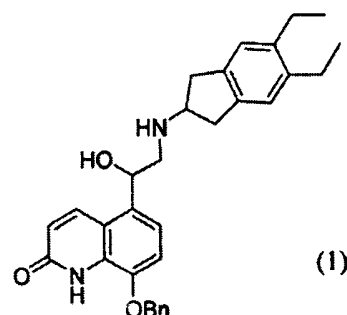
(72) Původce:
Luděk Meca, Dobrá, CZ
Pavla Vaňková, Praha 9, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová,
Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu (indacaterolu)

(57) Anotace:
Nový způsob syntézy 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce (R)-2, známého pod generickým názvem indacaterol, který se používá k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Způsob zahrnuje přípravu racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce 1 reakcí 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1H-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem v přítomnosti redukčního činidla, který se dále v libovolném pořadí chirálně štěpí a debenzyluje a následně se izoluje indacaterol vzorce (R)-2.

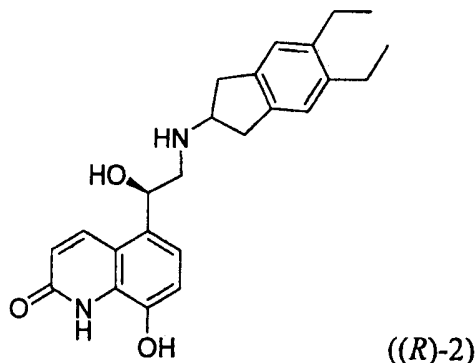


CZ 306252 B6

Způsob přípravy 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (indacaterolu)

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu syntézy 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce (*R*)-2,



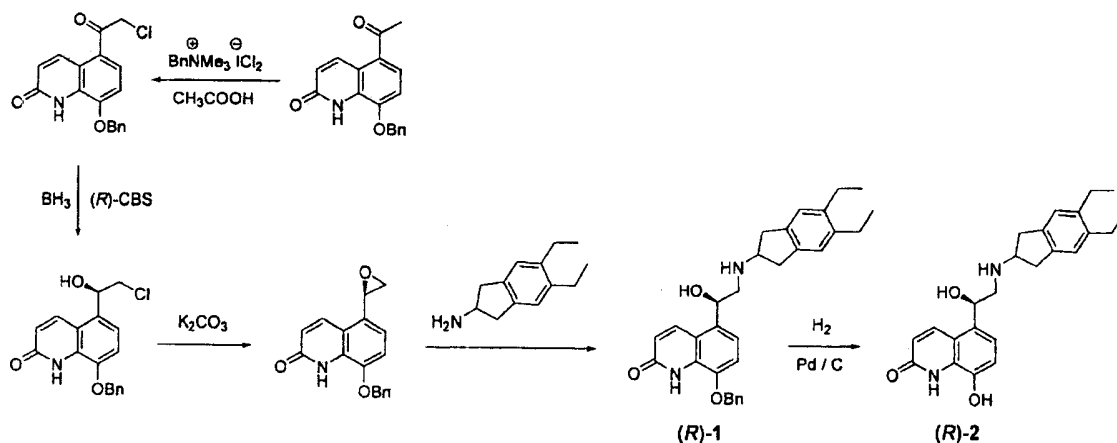
10

známého pod generickým názvem indacaterol, který se používá k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

15

Dosavadní stav techniky

První přípravu indacaterolu ((*R*)-2) popisuje WO 00/75 114 A1 (Schéma 1).



20

Schéma 1

25 Syntéza navazuje na již dříve publikovanou přípravu 8-benzyloxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-chinolin-2-onu uveřejněnou ve WO 95/25 104 A1. Tato syntéza indacaterolu ((*R*)-2) byla ve WO 2004/076 422 A1, WO 2004/087 668 A1 a WO 2005/123 684 A2 dále modifikována, aby byla lépe použitelná pro průmyslovou produkci. Slabou stránkou výše uvedené syntézy je použí-
 30 vání drahého benzyltrichlormethyl dichlorjodátu jako chloračního činidla v prvním kroku. Významnou slabou stránkou výše uvedené syntézy je tvorba nežádoucích vedlejších produktů při reakci 8-benzyloxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem (Schéma 2).

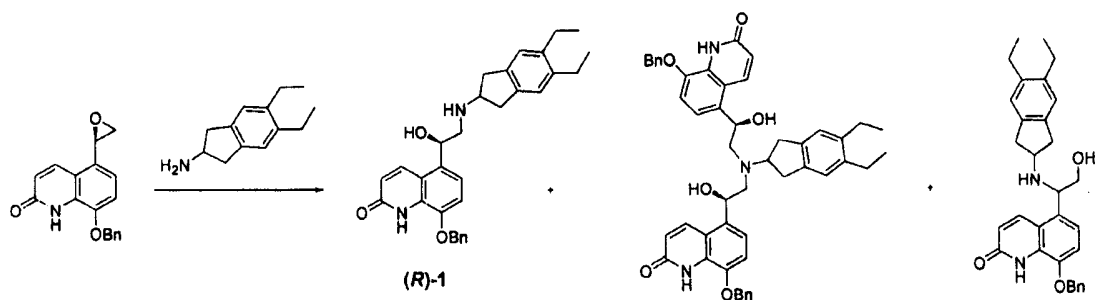


Schéma 2

5

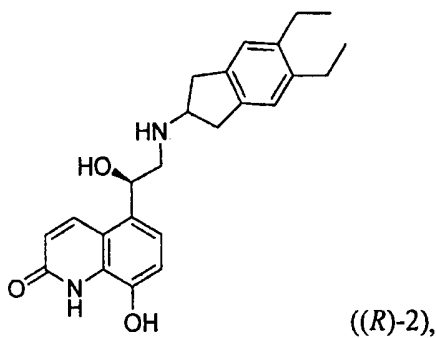
Surový 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on ((*R*)-1) je možno vyčistit od těchto nežádoucích vedlejších produktů převedením na benzoát, ten je pak překrystalován, redukován vodíkem, převeden na indacaterol maleinát a ten je nakonec překrystalován. Podle WO 2004/076 422 A1, WO 2004/087 668 A1 a WO 2005/123 684 A2 je výtěžek benzoátu 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu ((*R*)-1) z 8-benzyloxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-chinolin-2-onu jen 67 %.

15

Podstata vynálezu

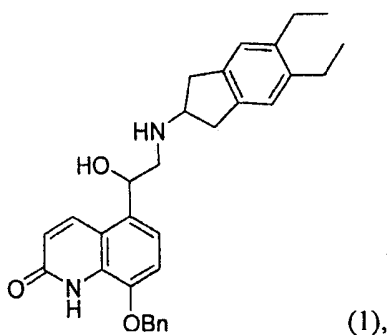
Způsob přípravy 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce (*R*)-2,

20



který zahrnuje přípravu racemického intermediátu

5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce 1



který se dále v libovolném pořadí chirálně štěpí a debenzyluje a následně se izoluje indacaterol vzorce (R)-2.

5

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy indacaterolu vzorce (R)-2 z racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-on vzorce 1, sestávající z debenzylace intermediátu vzorce 1 za vzniku 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce 2, a následného štěpení a izolace indacaterolu vzorce (R)-2.

Vynález dále zahrnuje přípravu indacaterolu vzorce (R)-2 z racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce 1, kdy se nejprve provede štěpení, izoluje se sloučenina vzorce (R)-1 a pak následuje debenzylace sloučeniny (R)-1 za vzniku indacaterolu vzorce (R)-2.

Debenzylace 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu (1) na 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-on (2), stejně jako debenzylace 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu ((R)-1) na indacaterol (R)-2 může být provedena např. ve vodíkové atmosféře za přítomnosti palladia na uhlí.

Oddělení indacaterolu ((R)-2) z 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu (2), stejně jako oddělení 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu ((R)-1) z 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu (1) může být provedeno např. opakovanou krystalizací diastereomerních adičních sloučenin s vhodnými chirálními látkami nebo pomocí HPLC s užitím chirální stacionární fáze.

Pozorovali jsme, že 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-on (1) je možno kvantitativně rozdělit na jednotlivé enantiomery užitím HPLC. Vhodnými stacionárními fázemi jsou např. Chiralcel OD-3R a Chiralcel OZ-3R; velmi vhodnými stacionárními fázemi jsou Chiralcel AS-V a Chiralcel AS-3R. Dále bylo vypořádováno, že 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-on (2) je možno kvantitativně rozdělit na jednotlivé enantiomery užitím HPLC. Vhodnou stacionární fází je např. Chiralcel OZ-H; velmi vhodnými stacionárními fázemi jsou Chiralcel OJ a Chiralcel OJ-H.

HPLC kolony obchodní značky Chiralcel jsou plněné silikagelovými částicemi o velikosti 3 až 20 μm , které jsou potažené derivátem celulózy. Např. kolona Chiralcel OJ-H obsahuje silikagelové částice o velikosti 5 μm potažené derivátem celulózy, kterým je celulóza tris (4-methylbenzoát). Součástí vynálezu je i způsob přípravy racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce 1 využitelného pro přípravu indacaterolu. Příprava sloučeniny vzorce 1 spočívá v reakci 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1H-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem ve vhodném rozpouštědle za přítomnosti vhodného redukčního činidla.

Výchozí sloučenina 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1H-chinolin-2-on byla popsána v patentové publikaci US 2004/167167 A1, použití této sloučeniny pro přípravu indacaterolu však nebylo dosud popsáno.

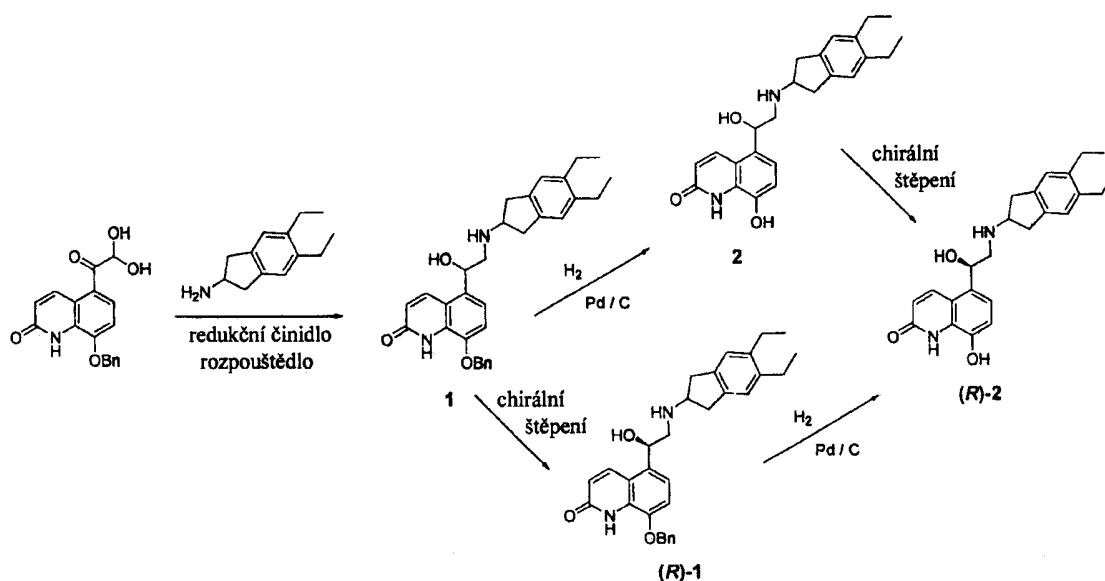
Produkt vzorce 1 vzniká v překvapivě vynikajícím výtěžku (94 až 99 %). Rozpouštědly vhodnými pro reakci jsou dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid a podobná dipolárně aprotická rozpouštědla, dále methanol a další C2 až C4 alifatické alkoholy, dichlormethan a po-

dobná halogenovaná rozpouštědla anebo tetrahydrofuran a další ethery. Vhodnými redukčními činidly jsou borohydridová redukční činidla, jako je borohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, triethylborohydrid sodný, dále boran, diboran, diisobutylaluminiumhydrid, lithiumaluminiumhydrid, bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid sodný, případně jejich lithné, sodné a draselné soli. Vhodná teplota pro provedení této reakce je -20 až 50 °C.

Vynález dále zahrnuje použití sloučeniny 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-on pro přípravu indacaterolu.

10

Celý postup syntézy indacaterolu podle vynálezu je shrnut ve Schématu 3.



15

Schéma 3

Výhodou tohoto postupu syntézy indacaterolu vzhledem ke stavu techniky je nižší počet kroků (čtyři v porovnání s pěti, vycházíme-li ze stejného 5-acetyl-8-(fenylmethoxy)-1*H*-chinolin-2-onu jako WO 00/75 114 A1) a vysoká výtěžnost syntézy intermediátu vzorce 1. Syntéza je výhodná i z ekonomického hlediska, protože odpadá používání drahého benzyltrichlormethyl dichlorjodátu jako chloračního činidla. Syntéza je rovněž efektivnější vzhledem ke stavu techniky z hlediska tvorby nežádoucích produktů.

25

Příklady uskutečnění vynálezu

HPLC analýzy jednotlivých šarží 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu ((*R*)-1) byly provedeny s UV detekcí při 257 nm, délka kolony 150 mm, vnitřní průměr kolony 4,6 mm, stacionární fáze Chiralcel AS-3R (3 μm), teplota 25 °C, průtoková rychlost 1 ml/min, mobilní fáze A: fosfátový pufr (1,15 g NH₄H₂PO₄ rozpuštěn v 1000 ml vody, adjustován na pH 6,0 pomocí triethylaminu), mobilní fáze B: acetonitril, isokratická eluce 20 % A + 80 % B. Typický retenční čas látky (*S*)-1 za těchto podmínek byl 3,5 min a látky (*R*)-1 za těchto podmínek byl 7,3 min.

35

HPLC analýzy jednotlivých šarží indacaterolu ((*R*)-2) byly provedeny s UV detekcí při 261 nm, délka kolony 250 mm, vnitřní průměr kolony 4,6 mm, stacionární fáze Chiralcel OJ-H (5 μm), teplota 30 °C, průtoková rychlost 1 ml/min, mobilní fáze A: 500 ml hexanu + 1 ml triethylaminu,

mobilní fáze B: ethanol, isokratická eluce 82 % A + 18 % B. Typický retenční čas látky (S)-2 za těchto podmínek byl 7,8 min a látky (R)-2 za těchto podmínek byl 13,3 min.

Výchozí 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-on a 2-amino-5,6-diethylindan byly připraveny podle US 2004/167167 A1 a F. Baur *et al.* *J. Med. Chem.* 2010, 53, 3675–3684.

Příklad 1. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1)

10

Směs 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu (1,15 g), 2-amino-5,6-diethylindanu (0,83 g) a dimethylsulfoxidu (5 ml) byla míchána 1 h při 20 °C. Vzniklá suspenze byla ochlazená na 0 °C a při této teplotě byl přidán methanol (5 ml). Při 0 °C byl přidán jemně rozetřený NaBH₄ (0,39 g) a vzniklý čirý roztok byl míchán 16 h při 20 °C. Ke směsi byla přidána voda (20 ml) a směs byla míchána 6 h při 20 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt vodou a sušen na vzduchu. Výtěžek 1,68 g (98 %) bezového prášku.

15

Příklad 2. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1)

20

Směs 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu (1,95 g), 2-amino-5,6-diethylindanu (1,25 g), dimethylsulfoxidu (8 ml) a kyseliny octové (0,05 ml) byla míchána 2 h při 20 °C. Vzniklá suspenze byla ochlazená na 0 °C a při této teplotě byl přidán methanol (8 ml). Při 0 °C byl přidán jemně rozetřený NaBH₄ (1,13 g) a vzniklý čirý roztok byl míchán 3 h při 20 °C. Ke směsi byla přidána voda (32 ml) a směs byla míchána 16 h při 20 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt vodou a sušen na vzduchu. Výtěžek 2,75 g (95 %) bezového prášku.

25

Příklad 3. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1)

30

Směs 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu (115 mg), 2-amino-5,6-diethylindanu (83 mg) a dimethylacetamidu (0,5 ml) byla míchána 1 h při 20 °C. Vzniklá suspenze byla ochlazená na 0 °C a při této teplotě byl přidán methanol (0,5 ml). Při 0 °C byl přidán jemně rozetřený NaBH₄ (39 mg) a vzniklý čirý roztok byl míchán 16 h při 20 °C. Ke směsi byla přidána voda (2 ml) a směs byla míchána 6 h při 20 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt vodou a sušen na vzduchu. Výtěžek 160 mg (94 %) bezového prášku.

35

40

Příklad 4. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1)

Směs 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu (115 mg), 2-amino-5,6-diethylindanu (83 mg) a dichlormethanu (2 ml) byla míchána 2 h při 20 °C. Při 20 °C byl přidán jemně rozetřený NaBH(OAc)₃ (250 mg). Vzniklá směs byla míchána 16 h při 20 °C a potom odpařena do sucha. K odparku byla přidána voda (2 ml) a směs byla míchána 6 h při 20 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt vodou a sušen na vzduchu. Výtěžek 164 mg (96 %) běžového prášku.

45

50

Příklad 5. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1)

5 Směs 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu (33 mg), 2-amino-5,6-diethylindanu (21 mg) a tetrahydrofuranu (1 ml) byla míchána 1 h při 20 °C. Vzniklá suspenze byla ochlazená na 0 °C a při této teplotě byl přidán 1M BH₃ v tetrahydrofuranu (0,5 ml).

10 Vzniklý čirý roztok byl míchán 16 h při 20 °C a potom odpařen do sucha. K odparku byla přidána voda (1 ml) a směs byla míchána 6 h při 20 °C. Produkt byl odfiltrován, promyt vodou a sušen na vzduchu. Výtěžek 48 mg (99 %) bezového prášku.

15 Příklad 6. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (2)

20 Směs 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1) (1,21 g), ethanolu (100 ml) a 5% Pd / C (80 mg) byla míchána 2 h při 20 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 101 kPa. Analýza směsi pomocí TLC ukázala čistý reaktant, proto byla směs zfiltrována a k filtrátu bylo přidáno čerstvé 5% Pd / C (80 mg). Směs byla míchána 2 h při 20 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 101 kPa. Analýza směsi pomocí TLC ukázala reaktant doprovázený malým množstvím produktu, proto byla směs zfiltrována a k filtrátu bylo znovu přidáno čerstvé 5% Pd / C (80 mg). Směs byla míchána 4 h při 40 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 101 kPa. Analýza směsi pomocí TLC ukázala čistý produkt, proto byla směs za tepla zfiltrována a zbytek na filtru byl důkladně promyt horkým ethanolem. Filtrát byl odpařen na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,97 g (99 %) žlutého prášku.

30 Příklad 7. Příprava 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (2)

35 Směs 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1) (1,21 g), ethanolu (100 ml) a Raney niklu (1 g) byla míchána 2 h při 20 °C. Směs byla zfiltrována a k filtrátu bylo přidáno 5% Pd / C (0,1 g). Směs byla míchána 4 h při 40 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 101 kPa. Analýza směsi pomocí TLC ukázala čistý produkt, proto byla směs za tepla zfiltrována a zbytek na filtru byl důkladně promyt horkým ethanolem. Filtrát byl odpařen na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,96 g (98 %) žlutého prášku.

40 Příklad 8. Příprava indacaterolu ((*R*)-2)

45 Z 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (2) (0,90 g) byl pomocí preparativní HPLC oddělen indacaterol ((*R*)-2). Podmínky dělení: UV detekce při 260 nm, délka kolony 500 mm, vnitřní průměr kolony 50 mm, stacionární fáze Chiralcel OJ (20 μm), teplota 25 °C, průtoková rychlost 120 ml/min, mobilní fáze A: 500 ml hexanu + 1 ml triethylaminu, mobilní fáze B: ethanol, isokratická eluce 82 % A + 18 % B. Frakce obsahující indacaterol ((*R*)-2) byly odpařeny na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,44 g (49 %) bílého prášku. HPLC enantiomerní čistota 99,0 % ee.

50 Příklad 9. Příprava 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu ((*R*)-1)

55 Z 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1) (1,00 g) byl pomocí preparativní HPLC oddělen 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-

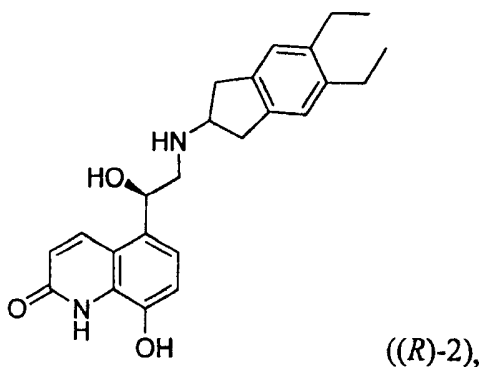
hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on ((*R*)-1). Podmínky dělení: UV detekce při 260 nm, délka kolony 500 mm, vnitřní průměr kolony 50 mm, stacionární fáze Chiralcel AS-V (20 μ m), teplota 25 °C, průtoková rychlost 120 ml/min, mobilní fáze A: fosfátový pufr (1,15 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ rozpuštěn v 1000 ml vody, adjustován na pH 6,0 pomocí 25 % vodného NH_3), mobilní fáze B: acetonitril, isokratická eluce 20 % A + 80 % B. Frakce obsahující 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on ((*R*)-1) byly odpařeny na odparce za sníženého tlaku na objem asi 50 ml. Ke vzniklé suspenzi byl přikapán 25 % vodný NH_3 do pH 8 až 9 a produkt byl extrahován ethylacetátem. Spojené extrakty byly sušeny Na_2SO_4 a odpařeny na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,48 g (48 %) bílého prášku. HPLC enantiomerní čistota 99,2 % ee.

Příklad 10. Příprava indacaterolu ((*R*)-2)

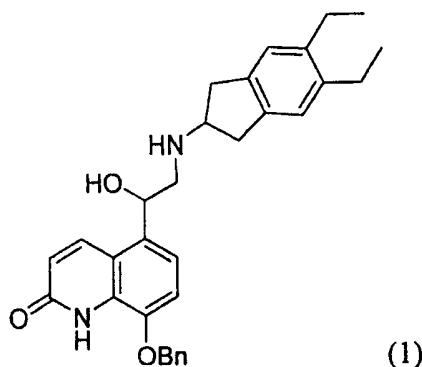
Směs 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu ((*R*)-1) (0,42 g, HPLC enantiomerní čistota 99,2 % ee), ethanolu (50 ml) a Raney niklu (0,5 g) byla míchána 2 h při 20 °C. Směs byla zfiltrována a k filtrátu bylo přidáno 5% Pd/C (0,05 g). Směs byla míchána 4 h při 40 °C ve vodíkové atmosféře za tlaku 101 kPa. Analýza směsi pomocí TLC ukázala čistý produkt, proto byla směs za tepla zfiltrována a zbytek na filtru byl důkladně promyt horkým ethanolom. Filtrát byl odpařen na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,33 g (97 %) bílého prášku. HPLC enantiomerní čistota 99,0 % ee.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce (*R*)-2,



vyznačující se tím, že zahrnuje přípravu racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce 1



- reakcí 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem v přítomnosti redukčního činidla, jenž se dále v libovolném pořadí chirálně štěpí a debenzyluje a následně se izoluje indacaterol vzorce (*R*)-2.
2. Způsob přípravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je racemický intermediát vzorce 1 debenzylován za vzniku 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu, který se následně chirálně štěpí, oddělí se nežádoucí enantiomer a izoluje se indacaterol vzorce (*R*)-2.
3. Způsob přípravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se racemický intermediát vzorce 1 chirálně štěpí, oddělí se nežádoucí enantiomer, izoluje se 5-[(*R*)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on, který se následně debenzyluje na indacaterol vzorce (*R*)-2.
4. Způsob přípravy podle nároků 2 a 3, **vyznačující se tím**, že se chirální štěpení a oddělení nežádoucího enantiomeru provádí pomocí HPLC metody.
5. Způsob přípravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se redukční činidlo volí ze skupiny borohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, kyanoborohydrid sodný, triethylborohydrid sodný, dále boran, diboran, diisobutylaluminiumhydrid, lithiualuminiumhydrid, bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid sodný, případně jejich lithných, sodných a draselných solí.
6. Způsob přípravy podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí v rozpouštědle ze skupiny dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, C1 až C4 alifatické alkoholy, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, bis(2-methoxyethyl)ether, diethylether a terc. butylmethylether.
7. Způsob přípravy podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí -20 až 50 °C.

Konec dokumentu
