



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **331985**

(13) **B1**

NORGE

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

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20054452	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.02.27 PCT/EP2004/01981
(22)	Inng.dag	2005.09.26	(85)	Videreføringsdag	2005.09.26
(24)	Løpedag	2004.02.27	(30)	Prioritet	2003.02.28, US, 60/450,945
(41)	Alm.tilgj	2005.11.28			
(45)	Meddelt	2012.05.21			

(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 BASEL, Sveits
(72)	Oppfinner	Olivier Lohse, 18, rue des Sapins, FR-68170 RIXHEIM, Frankrike Caspar Vogel, Jonas Breitenstein strasse 14, CH-4102 BINNINGEN, Sveits
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksyetyl]-8-hydroksy-(1H)-kinolin-2-on-salt som er nyttig som adreno reseptoragonist, samt mellomprodukter
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

En fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1H)-kinolin-2-on salt. Fremgangsmåten omfatter dannelse av et syresalt av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-substituert oksy-(1H)-kinolin-2-on; og omdanning av syresaltet til et salt av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1H)-kinolin-2-on uten å isolere den frie basen av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1H)-kinolin-2-on.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt uten å isolere den frie basen derav som er ustabil i organiske løsningsmidler. Videre vedrører oppfinnelsen mellomprodukter.

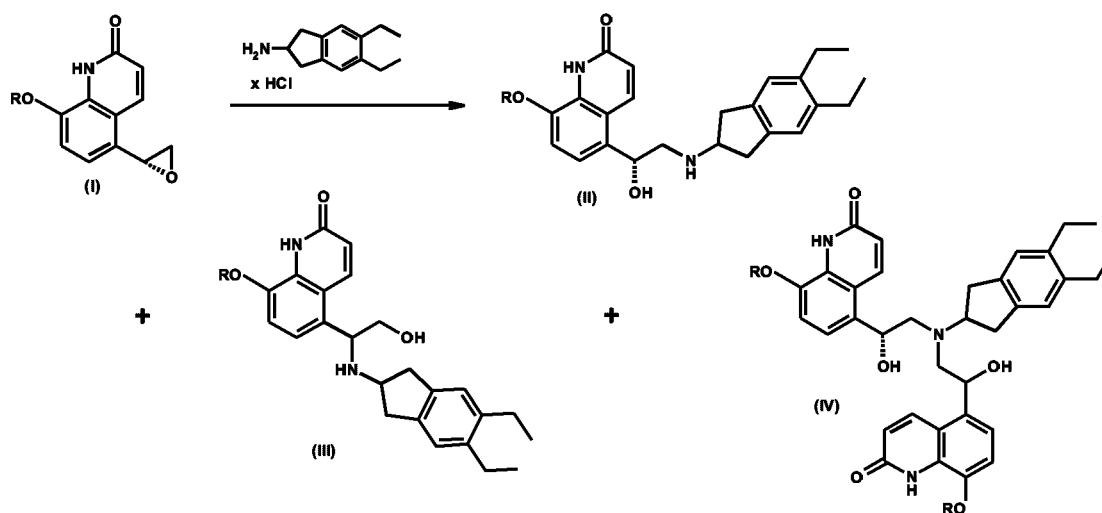
5

5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolinon-2-on salter er β -selektive adrenoceptoragonister med sterk bronkodillatorisk aktivitet. 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolinon-2-on maleat er f.eks spesielt nyttig for å behandle astma og COPD. I tillegg har maleat-saltene blitt vist å ha en svært lang virkningsvarighet *in vitro* og *in vivo*.

10

I en fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolinon-2-on maleat, reagerer et epoksid slik som 8-substitutert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on [Formel (I)], med et amin, slik som 2-amino-(5,6-dietyl)-indan, for å danne et ønsket mellomprodukt 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-substituert oksy-(1*H*)-kinolin-2-on [Formel (II)]. Reaksjonen er imidlertid ikke regioselektiv og gir forskjellige mengder av en regioisomer [Formel (III)] og en dimer [Formel (IV)].

15



20

Reaksjonsblandingen over inneholder generelt bare omtrent 60 % til 80 % av det ønskede mellomproduktet med Formel (II). I tillegg er det vanskelig å rense mellomproduktet med Formel (II) ved krystallisasjon uten et høyt tap av utbytte. Silikagel-kromatografi har f.eks blitt benyttet for slik rensing, men oppskalering av silikagel-kromatografi er imidlertid langtekkelig og krever store volumer av løsningsmidler.

25

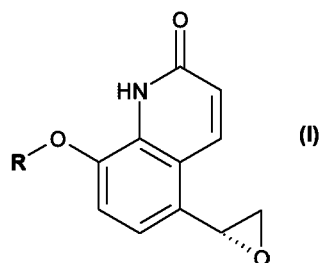
Det ville være ønskelig å utvikle en mer effektiv fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydrokseyetyl]-8-hydroksey-(1*H*)-kinolinon-2-on salter, spesielt for storskalaproduksjon, som tilveiebringer saltene i høy enantiomerisk renhet og høyt utbytte.

5

Oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydrokseyetyl]-8-hydroksey-(1*H*)-kinolin-2-on salt eller et akseptabelt solvat derav som omfatter:

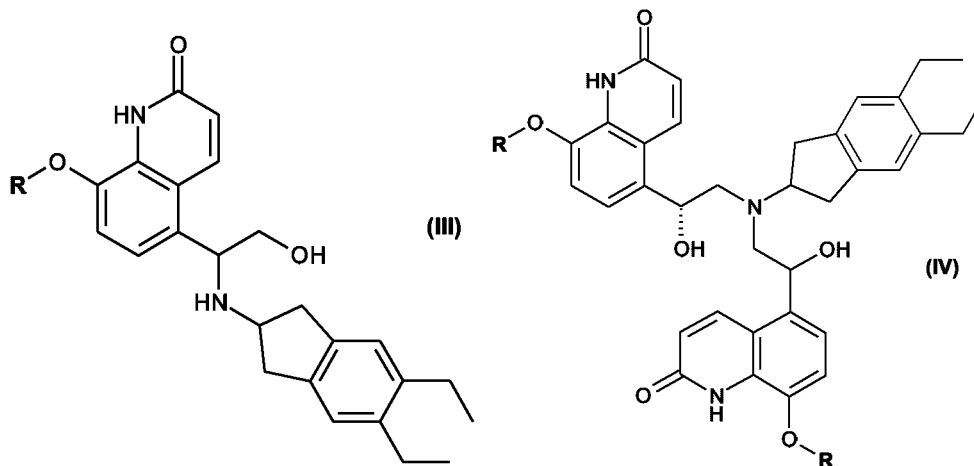
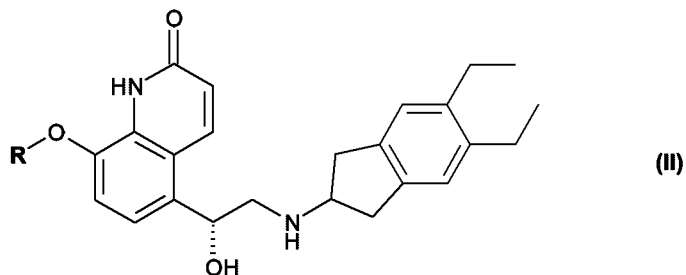
(i) å reagere 8-substitutert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (I)

10



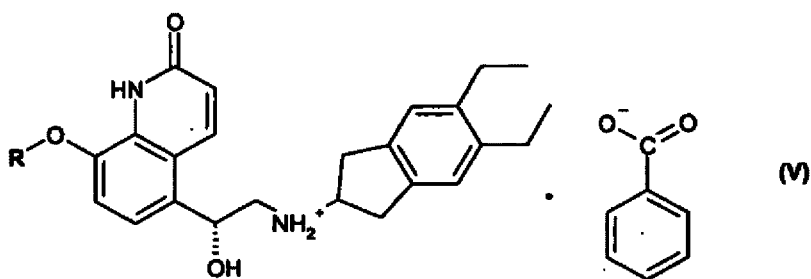
med 2-amino-(5-6-dietyl)-indan for å danne en reaksjonsblanding som inneholder forbindelser med Formel (II), (III) og (IV)

15



der R er en beskyttelsesgruppe;

- (ii) å behandle reaksjonsblandingen som er fremstilt i trinn (i) med benzosyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et tilsvarende salt med formel (V)

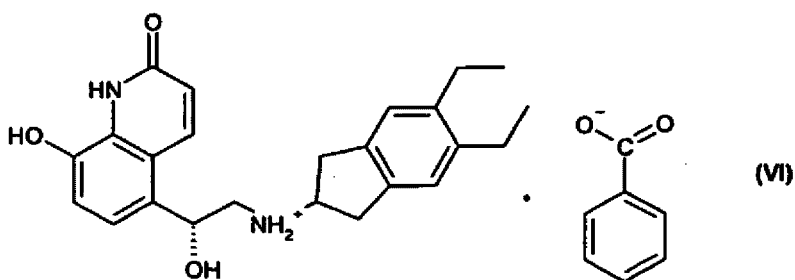


der R er en beskyttelsesgruppe;

10

- (iii) å filtrere og krystallisere benzoatsaltet med Formel (V);
- (iv) å fjerne beskyttelsesgruppen fra saltet med Formel (V) i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et salt med Formel (VI):

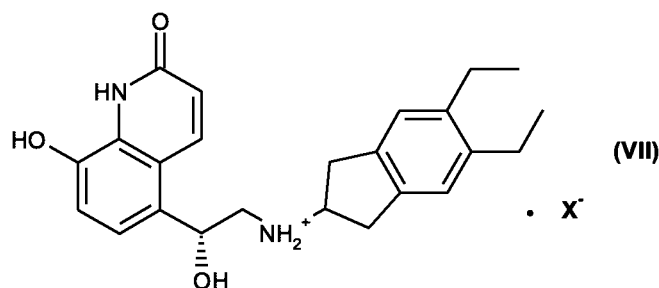
15



og

- (v) å behandle saltet med Formel (VI) med en karboksylsyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt med Formel (VII)

20



der X⁻ er et anion.

5

Betegnelser som benyttes i teksten har de følgende betydningene:

Slik det her benyttes betyr “alkyl” rettkjedet eller forgrenet alkyl, som f.eks kan være C₁-C₁₀alkyl, slik som metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sek*-butyl, *tert*-butyl, rettkjedet eller forgrenet pentyl, rettkjedet eller forgrenet heksyl, rettkjedet eller forgrenet-heptyl, rettkjedet eller forgrenet-nonyl eller rettkjedet eller forgrenet-decyl. Alkyl er fortrinnsvis C₁-C₄alkyl.

“Aryl” betyr C₆-C₁₄aryl, fortrinnsvis C₆-C₁₀aryl, og kan f.eks være substituert med minst en gruppe valgt fra merkapt, dialkylamino, nitro, alkoksy, halogen, keto, cyano eller en kombinasjon. Aryl er fortrinnsvis fenyl.

“Alkoksy” betyr rettkjedet eller forgrenet alkoksy og kan f.eks være C₁-C₁₀alkoksy, slik som metoksy, etoksy, *n*-propoksy, isopropoksy, *n*-butoksy, isobutoksy, *sek*-butoksy, *tert*-butoksy eller rettkjedet eller forgrenet-pentoksy, -heksyloksy, -heptyloksy, -oktyloksy, -nonyloksy eller -decyloksy. Alkoksy er fortrinnsvis C₁-C₄alkoksy.

“Alkenyl” betyr rettkjedet eller forgrenet alkenyl, som f.eks kan være C₂-C₁₀alkenyl, slik som vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, isobutenyl, eller rettkjedet eller forgrenet-pentenyl, -heksenyl, -heptenyl, -octenyl, -nonnyl eller -decenyl. Alkenyl er fortrinnsvis C₂-C₄alkenyl.

“Cykloalkyl” betyr C₃-C₁₀cykloalkyl med 3- til 8-ringkarbonatomer og kan f.eks være cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl eller cykloheptyl, hvorav enhver av disse kan være substituert med en, to eller flere C₁-C₄alkyl grupper, fortrinnsvis metylgrupper. Cykloalkyl er fortrinnsvis C₃-C₆cykloalkyl.

“Benzocykloalkyl” betyr cykloalkyl, fortrinnsvis en av C₃-C₁₀cykloalkylgruppene nevnt foran, bundet ved to nabokarbonatomer til en benzenring. Benzocykloalkyl er fortrinnsvis benzo-C₅-C₆cykloalkyl, spesielt, benzocykloheksyl (tetrahydronafty).

5

“Cykloalkylalkyl” betyr C₃-C₁₀cykloalkylC₁-C₁₀alkyl, hvor C₃-C₁₀cykloalkylgruppen har 3- til 8-ringkarbonatomer og f.eks kan være en av C₁-C₁₀alkylgruppene nevnt foran, i særdeleshet en av C₁-C₄alkylgruppene, substituert med en av C₃-C₁₀cykloalkylgruppene nevnt foran. Cykloalkylalkyl er fortrinnsvis C₃-C₆cykloalkylC₁-C₄alkyl.

10

“Aralkyl” betyr rettkjedet eller forgrenet C₆-C₁₀arylC₁-C₁₀alkyl og kan f.eks være en av C₁-C₁₀alkylgruppene som er nevnt foran, i særdeleshet en av C₁-C₄alkylgruppene, substitutert med fenyl, tolyl, xylyl eller naftyl. Aralkyl er fortrinnsvis fenylC₁-C₄alkyl, i særdeleshet benzyl eller 2-fenyletyl.

15

“Heterocyklisk” betyr en monovalent heterocyklisk gruppe med opptil 20 karbonatomer og en, to, tre eller fire heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, der gruppen eventuelt har en alkyl, alkylkarbonyl, hydroksyalkyl, alkoksyalkyl eller aralkyl gruppe bundet til et ringkarbon eller nitrogenatom og er bundet til resten av molekylet via et ringkarbonatom, og kan f.eks være en gruppe, fortrinnsvis en monocyklisk gruppe, med et nitrogen-, oksygen- eller svovelatom, slik som pyrrol, pyridyl, piperidyl, furyl, tetrahydrofuryl eller tienyl, eller en gruppe, fortrinnsvis en monocyklisk gruppe, med to heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, slik som imidazolyl, pyrimidinyl, piperazinyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, morfolinyl eller tiomorfolinyl. Heterocyklisk er fortrinnsvis en monocyklisk gruppe med 5- eller 6-ringatomer og en eller to nitrogenatomer, eller et nitrogenatom og et oksygenatom, i ringen og eventuelt substituert på et ringnitrogenatom med C₁-C₄alkyl, hydroksyC₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkylkarbonyl eller fenylC₁-C₄alkyl.

20

25

30

“Heteroaralkyl” betyr rettkjedet eller forgrenet aralkyl, f.eks en av C₆-C₁₀arylC₁-C₁₀alkyl gruppene som er nevnt foran, substituert med en eller to heterocykliske grupper.

35

“Haloalkyl” betyr rettkjedet eller forgrenet alkyl, f.eks C₁-C₁₀alkyl, slik som en av C₁-C₁₀alkyl gruppene som er nevnt foran, substituert med en eller flere, f.eks en, to eller

tre, halogenatomer, fortrinnsvis fluor-, eller kloratomer. Haloalkyl er fortrinnsvis C₁-C₄alkyl substituert med en, to eller tre fluor- eller kloratomer.

5 “Substituert silylgruppe” er fortrinnsvis en silylgruppe substituert med minst en alkyl-
gruppe som definert foran.

Ved et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydrokseyetyl]-8-hydroksey-(1*H*)-kinolin-2-on salt eller et akseptabelt solvat derav som omfatter:

10

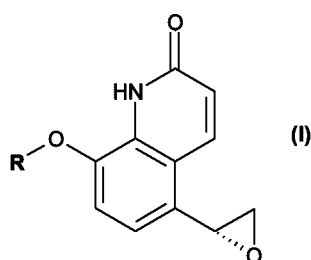
(a) å reagere et 8-(substituert oksy)-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne 8-(substituert oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydrokseyetyl)-(1*H*)-kinolin-2-on;

15

(b) å behandle det 8-(substituerte oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydrokseyetyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-(substituert oksy)-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on;

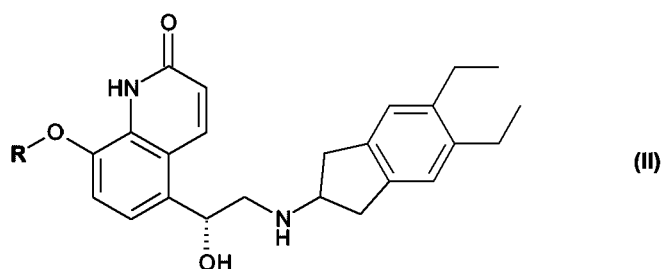
20

(c) å reagere det 8-substituerte oksy-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-ont med Formel (I)

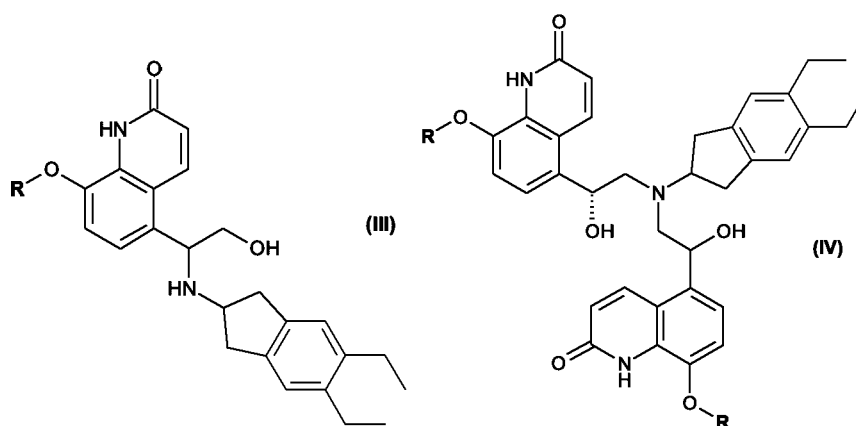


25

med 2-amino-(5-6-dietyl)-indan for å danne en reaksjonsblanding som inneholder forbindelser med Formel (II), (III) and (IV)

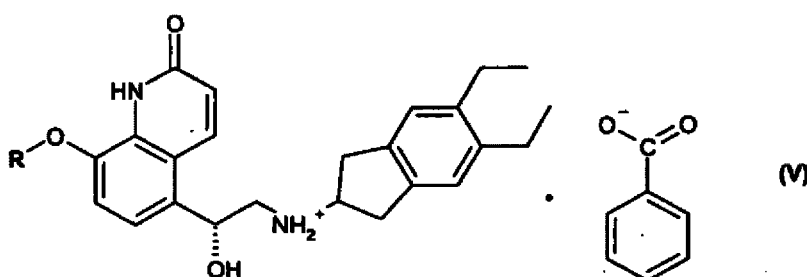


7



der R er en beskyttelsesgruppe;

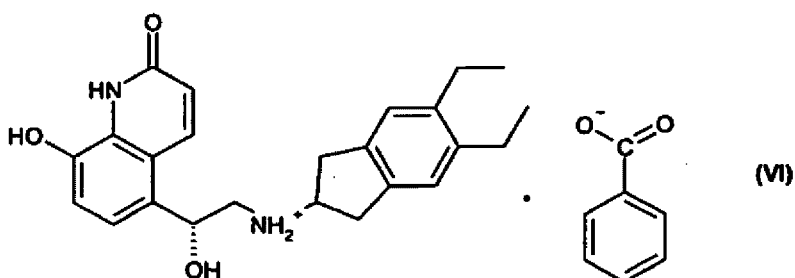
- 5 (d) å behandle reaksjonsblandingen fremstilt i trinn (c) med benzosyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et tilsvarende salt med formel (V)



der R er en beskyttelsesgruppe;

10

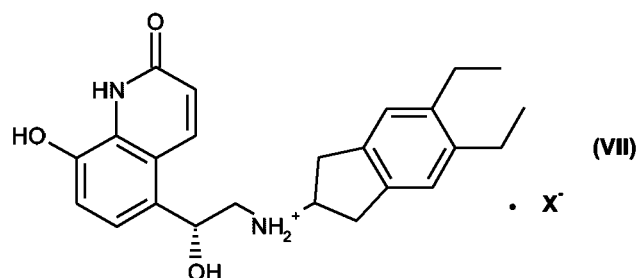
- (e) å filtrere og krystallisere benzoatsaltet med Formel (V);
- (f) å fjerne beskyttelsesgruppen fra saltet med Formel (V) i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et salt med Formel (VI):



15

og

- (g) å behandle saltet med Formel (VI) med en karboksylsyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt med Formel (VII)



5

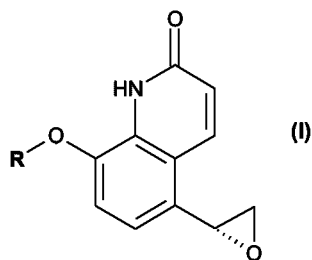
der X^- er et anion.

- Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt eller et akseptabelt solvat derav.

10

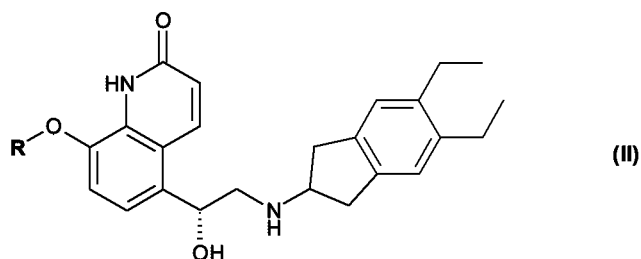
I det første trinnet, trinn (i), reageres 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (I)

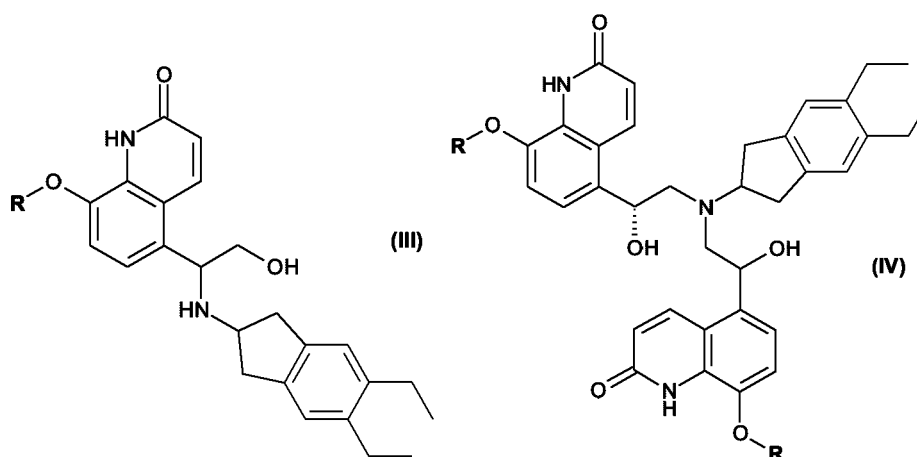
15



med 2-amino-(5-6-dietyl)-indan for å danne en reaksjonsblanding som inneholder forbindelser med Formel (II), (III) and (IV):

20





der R er en beskyttelsesgruppe.

- 5 Foretrukne beskyttelsesgrupper er fenolbeskyttelsesgrupper som er kjent for en fagmann på området. Mer foretrukket er beskyttelsesgruppen valgt fra gruppen bestående av en alkyl-, aryl-, alkoksy-, alkenyl-, cykloalkyl-, benzocykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl-, heterocyklisk-, heteroaralkyl-, haloalkyl-, og en substituert silylgruppe. Mest foretrukket er beskyttelsesgruppen benzyl eller *t*-butyldimetylsilyl.

10

- Trinn (i) utføres fortrinnsvis i nærvær av et løsningsmiddel. Foretrukne løsningsmidler inkluderer: alkoholer, f.eks C₁₋₆alkylalkoholer slik som metanol, etanol, propanol, butanol og pentanol; alifatiske C₆₋₁₂hydrokarboner, f.eks isooktan, heptan; dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen og benzen; acetonitril;
- 15 heterocykliske ringer, slik som tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks diisopropyleter, 2-metoksyetyleter og dietyleneter; dimetylsulfoksid; tetrahydrotiofen 1,1-dioksid, også kjent som tetrametylsulfon eller som tetrametylsulfolan; dialkylkarbonat, f.eks dimetylkarbonat og dietylkarbonat; vandige løsningsmidler, slik som vann; ioniske væsker; og klorerte løsningsmidler, slik som metylenklorid. En kombinasjon av
- 20 løsningsmidler kan også benyttes. Mer foretrukket er løsningsmidlet 2-metoksyetyleter eller butanol.

25

Temperaturen som benyttes i trinn (i) er fortrinnsvis fra 10 °C til 160 °C. Mer foretrukket er temperaturen fra 30 °C til 120 °C; og mest foretrukket fra 90 °C til 120 °C.

Trinn (i) utføres fortrinnsvis med et molart overskudd av 2-amino-(5-6-dietyl)-indan med hensyn på det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on. 1.05

molekvivalenter til 3 molekvivalenter av 2-amino-(5-6-dietyl)-indan benyttes fortrinnsvis med hensyn på 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on. Mest foretrukket benyttes 1.1 molekvivalenter til 1.5 molekvivalenter av 2-amino-(5-6-dietyl)-indan med hensyn på 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on.

5

Det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on er fortrinnsvis 8-fenylmetoksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on. 5-[(*R*)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-substituert oksy-(1*H*)-kinolin-2-on er fortrinnsvis 5-[(*R*)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-fenylmetoksy-(1*H*)-kinolin-2-on.

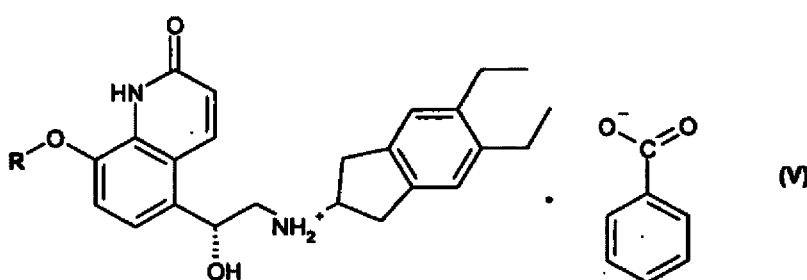
10

Det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on kan fremstilles ved å reagere 8-(substituert oksy)-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne 8-(substituert oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on; og å behandle det 8-(substituerte oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-(substituert oksy)-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on. Dette er beskrevet i detalj nedenfor.

15

I det andre trinnet, trinn (ii), behandles reaksjonsblandingen som er fremstilt i trinn (i) med benzosyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et tilsvarende salt med Formel (V)

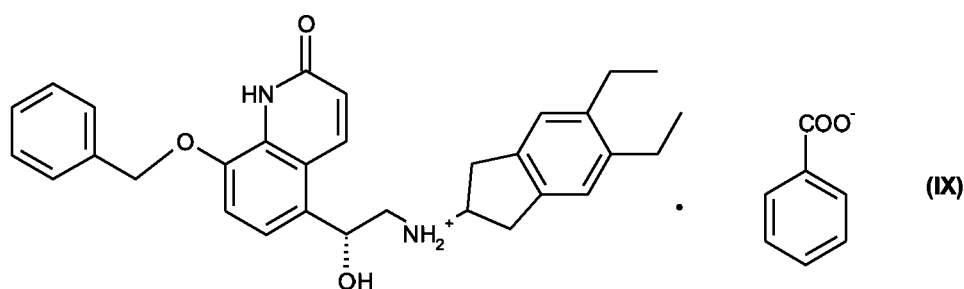
20



25 hvor R er en beskyttende gruppe.

Saltet med formel (V) er foretrukket et benzoatsalt med Formel (IX)

11

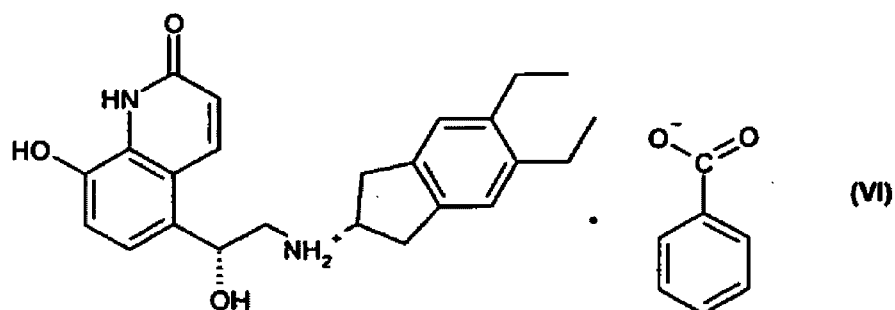


Foretrukne løsningsmidler for anvendelse i trinn (ii) inkluderer: alkoholer, f.eks C₁₋₆alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, butanol, og pentanol; alifatiske C₆₋₁₂hydrokarboner, f.eks isooktan, heptan; dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen og benzen; acetonitril; heterocycliske ringer, slik som tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks diisopropyleter, 2-metoksyetyleter og dietyleneter; dimetylsulfoksid; tetrahydrotiofen 1,1-dioksid, også kjent som tetrametylsulfon eller som tetrametylen-sulfolan; dialkylkarbonat, f.eks dimetylkarbonat og dietylkarbonat; vandige løsningsmidler, slik som vann; ioniske væsker; og klorerte løsningsmidler, slik som metylenklorid. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Mest foretrukket er løsningsmidlet etanol.

Temperaturen som benyttes i trinn (ii) er fortrinnsvis fra -10 °C til 160 °C. Mer foretrukket er temperaturen fra 0 °C til 120 °C; og mest foretrukket fra 0 °C til 75 °C.

I det tredje trinnet, trinn (iii), filtreres og krystalliseres saltet med Formel (V).

I det fjerde trinnet, trinn (iv), fjernes beskyttelsesgruppen på saltet med Formel (V) i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et salt med Formel (VI)



Fjerningen av en beskyttelsesgruppe er kjent for en fagmann på området og avhenger av typen beskyttelsesgruppe. Ved en utførelsesform der beskyttelsesgruppen er benzyl, er en foretrukken fremgangsmåte for å fjerne benzylgruppen på saltet med Formel (V) å behandle saltet med hydrogen i nærvær av en katalysator. Foretrukne katalysatorer

5 inkluderer palladium, palladiumhydroksid, palladium på aktivt kull, palladium på alumina, palladium på karbonpulver, platina, platina på aktivt kull og Raney™ nikkel. En kombinasjon av katalysatorer kan også benyttes. Mest foretrukket er katalysatoren palladium på aktivt kull.

10 Ved en utførelsesform der beskyttelsesgruppen er *t*-butyldimetylsilyl, er en foretrukken fremgangsmåte for å fjerne *t*-butyldimetylsilylgruppen på saltet med Formel (V) å behandle saltet med *t*-butylammoniumfluorid eller kaliumfluorid.

Løsningsmidlet som benyttes i trinn (iv) er fortrinnsvis valgt fra et alkylacetat,

15 fortrinnsvis C₁₋₆alkylacetater, slik som etylacetat, isopropylacetat og butylacetat; lavere alkylaminer, f.eks C₁₋₆alkylaminer; alkoholer, f.eks C₁₋₆alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, butanol og pentanol; alifatiske C₆₋₁₂hydrokarboner, f.eks isooktan, heptan, dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen og benzen; acetonitril; heterocykliske ringer, slik som tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks

20 diisopropyleter, 2-metoksyetyleter og dietyleneter; en syre, f.eks eddiksyre, trifluor-eddiksyre, og propionsyre; vandige løsningsmidler, slik som vann; ioniske væsker; og klorerte løsningsmidler, slik som metylenklorid. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Mer foretrukket er løsningsmidlet eddiksyre eller 2-propanol.

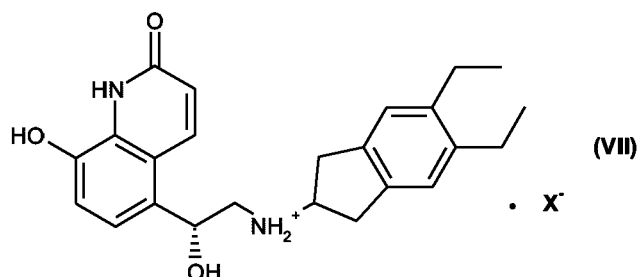
25 Temperaturen som benyttes i trinn (iv) er fortrinnsvis fra 0 °C til 70 °C. Mer foretrukket er temperaturen fra 10 °C til 50 °C; og mest foretrukket fra 10 °C til 30 °C.

Saltet med Formel (VI) er fortrinnsvis 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-onbenzoat.

30

I det femte trinnet, trinn (v), behandles saltet med Formel (VI) med en syre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et salt med Formel (VII)

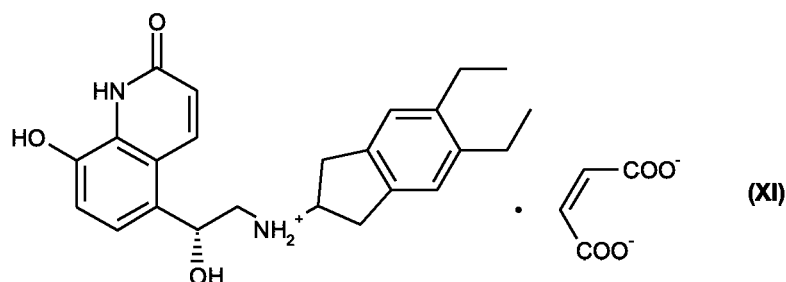
13



der X^- er et anion. Anionet tilsvarer syren som benyttes i trinn (v). Karboksylsyren som benyttes i trinn (v) er fortrinnsvis benzosyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre eller
 5 vinsyre. Mest foretrukket er syren som benyttes i trinn (v) maleinsyre.

Saltet med Formel (VII) isoleres, fortrinnsvis ved filtrering. Saltet med Formel (VII) er fortrinnsvis 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydrokseyetyl]-8-hydroksey-(1*H*)-kinolin-2-onmaleat med Formel (XI):

10



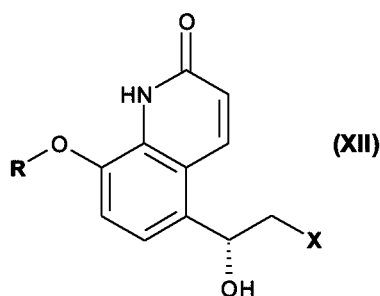
Løsningsmidlet som benyttes i trinn (v) er fortrinnsvis valgt fra et alkylacetat, f.eks C_1 -alkylacetater, slik som etylacetat, isopropylacetat og butylacetat; alkoholer, f.eks C_1 -alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol og pentanol;
 15 dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen og benzen; dialkylketoner, f.eks aceton og metylisobutylketon; acetonitril; heterocykliske ringer, slik som tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks diisopropyletere, 2-metoksyetyletere og dietyleneter; en syre slik som eddiksyre og propionsyre; vandige løsningsmidler, slik som vann;
 20 ioniske væsker; klorerte løsningsmidler, slik som metylenklorid. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Mer foretrukket er løsningsmidlet etanol.

Temperaturen som benyttes i trinn (v) er fortrinnsvis fra 0 °C til 70 °C. Mer foretrukket er temperaturen fra 10 °C til 60 °C; og mest foretrukket fra 20 °C til 50 °C.

25

Som nevnt over kan det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on fremstilles ved (a) å reagere et 8-(substituert oksy)-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne 8-(substituert oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on; og deretter (b) å behandle det 8-(substituerte oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-(substituert oksy)-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on.

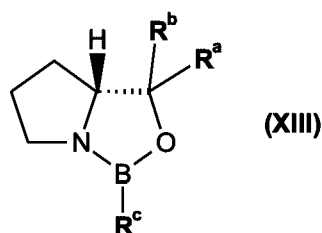
I trinn (a) reageres f.eks det 8-substituerte oksy-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne et 8-substituert oksy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (XII):



der R er en beskyttelsesgruppe; og X er et halogen. Halogenet er valgt fra brom, klor, fluor og jod. Halogenet er fortrinnsvis klor.

Det 8-substituerte oksy-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved å halogenere det tilsvarende metylketonet, f.eks ved å benytte prosedyren som er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 95/25104. Metylketon er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved å benytte prosedyren som er beskrevet i *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, 19, 341-346.

Den chirale katalysatoren er fortrinnsvis en oksazaborolidinforbindelse med Formel (XIII):



der R^a og R^b uavhengig av hverandre er valgt fra en alifatisk, cykloalifatisk, cyklo-
 alifatisk-alifatisk, aryl eller aryl-alifatisk rest. R^a og R^b er uavhengig av hverandre
 fortrinnsvis valgt fra fenyl, 4-metylphenyl og 3,5-dimetylphenyl. Mer foretrukket er R^a og
 5 R^b fenyl, og

R^c er valgt fra alifatisk, cykloalifatisk, cykloalifatisk-alifatisk, aryl eller aryl-alifatisk
 rest, som ved hvert tilfelle kan være bundet til en polymer. Mer fortrukket er R^c metyl.

R^a , R^b og R^c er fortrinnsvis usubstituerte, men kan være substituerte, f.eks med en eller
 10 flere, f.eks to eller tre rester, f.eks de som er valgt fra C_1 - C_7 alkyl, hydroksy,
 -O-CH₂-O-, -CHO, C_1 - C_7 substituert oksy, C_2 - C_8 alkanoyl-oksy, halogen, f.eks klor eller
 fluor, nitro, cyano og CF₃.

Alfatiske hydrokarbonrester inkluderer C_1 - C_7 alkyl, C_2 - C_7 alkenyl eller sekundært C_2 - C_7
 15 alkynyl. C_2 - C_7 alkenyl er i særdeleshet C_3 - C_7 alkenyl og er f.eks 2-propenyl eller 1-, 2-
 eller 3-butenyl. C_3 - C_5 alkenyl er foretrukket. C_2 - C_7 alkynyl er i særdeleshet C_3 - C_7
 alkynyl og er fortrinnsvis propynyl.

Cykloalifatiske rester inkluderer C_3 - C_8 cykloalkyl eller sekundært C_3 - C_8 cykloalkenyl.
 20 C_3 - C_8 cykloalkyl er fortrinnsvis cyklopentyl eller cykloheksyl. C_3 - C_8 cykloalkenyl er
 C_3 - C_7 cykloalkenyl er fortrinnsvis cyklopent-2-en-yl og cyklopent-3-en-yl, eller
 cykloheks-2-en-yl og cykloheks-3-en-yl.

Cykloalifatiske-alifatiske rester inkluderer C_3 - C_8 cykloalkyl- C_1 - C_7 alkyl, fortrinnsvis
 25 C_3 - C_6 cykloalkyl- C_1 - C_4 alkyl, men spesielt cyklopropylmetyl.

Arylresten kan f.eks være en karbocyklisk eller heterocyklisk aromatisk rest, i
 særdeleshet fenyl eller, i særdeleshet en passende 5- eller 6-medlems og mono- eller
 multicyklisk rest som har opptil fire identiske eller forskjellige heteroatomer, slik som
 30 nitrogen-, oksygen- eller svovelatomer, fortrinnsvis en, to, tre eller fire nitrogenatomer,
 et oksygenatom eller et svovelatom. Egnede 5-medlem heteroarylrester inkluderer
 monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooksa- eller monotia-cykliske arylradikaler, slik
 som pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl og tienyl, mens egnede
 passende 6-medlems rester i særdeleshet er pyridyl. Passende multicykliske rester er
 35 antracenyl, fenantryl, benzo[1,3]-dioksol eller pyrenyl. En arylrest kan være mono-

substituert med f.eks NH_2 , OH , SO_3H , CHO eller di-substituert med OH eller CHO og SO_3H .

5 Aryl-alifatiske rester inkluderer fenyl- C_1 - C_7 alkyl, fenyl- C_2 - C_7 alkenyl og fenyl- C_2 - C_7 alkynyl.

Egnede polymerer inkluderer polystyren (PS), kryssbundet PS (J), polyetylenglykol (PEG) eller en silikagelrest (Si). Eksempler er NH-R^d , der R^d er $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$ eller $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$; og $-\text{O-Si}(\text{R}^e)_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^f$, der n er 1-7, R^e er C_1 - C_6 alkyl, f.eks etyl, og
10 R^f er polystyren, kryssbundet polystyren, polyetylenglykol eller en silikagelrest.

Reduksjonsmidlet som benyttes for å redusere det 8-(substituerte oksy)-5-haloacetyl-*(1H)*-kinolin-2-on er fortrinnsvis en boranreagens slik som boran-tetrahydrofuran kompleks, et boran-*N,N*-dietylanilinkompleks eller et boran-metylsulfidkompleks. Et
15 boran-tetrahydrofurankompleks er spesielt foretrukket. Den oksazaborolidin chirale katalysatoren er fortrinnsvis *(R)*-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-*(1H,3H)*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oksazaborol, også kjent som *(R)*-2-metyl-CBS-oksazaborolidin (Me-CBS).

Fortrinnsvis benyttes et løsningsmiddel i trinn (a). Foretrukne løsningsmidler
20 inkluderer: et alkylacetat, f.eks C_{1-6} alkylacetater, slik som etylacetat, isopropylacetat and butylacetat; alkylaminer, f.eks C_{1-6} alkylaminer; lavere alkylalkoholer, f.eks C_{1-6} alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, og pentanol; alifatiske C_{6-12} hydrokarboner, f.eks isooktan, heptan; dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen og benzen; acetonitril; heterocykliske ringer, slik som
25 tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks diisopropyleter, 2-metoksyetyleter, og dietyleneter; vandige løsningsmidler, slik som vann; ioniske væsker; and klorerte løsningsmidler, slik som metylenklorid. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Det foretrukne løsningsmidlet for anvendelse i trinn (a) er tetrahydrofuran.

30 Temperaturen som benyttes i trinn (a) er fortrinnsvis fra $-10\text{ }^\circ\text{C}$ til $80\text{ }^\circ\text{C}$. Mer foretrukket er temperaturen fra $0\text{ }^\circ\text{C}$ til $50\text{ }^\circ\text{C}$.

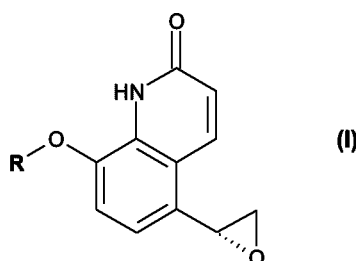
Det 8-substituerte oksy-5-*((R)*-2-halo-1-hydroksy-etyl)-*(1H)*-kinolin-2-on er fortrinnsvis 8-fenylmetoksy-5-*((R)*-2-klor-1-hydroksy-etyl)-*(1H)*-kinolin-2-on.

Det 8-substituerte oksy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(*1H*)-kinolin-2-on produktet kan eventuelt renses med en hvilken som helst av de forskjellige teknikkene som er kjent innenfor fagområdet, slik som ved krystallisasjon, og kan eventuelt utføres i nærvær av trekull.

5

I trinn (b), behandles det 8-substituerte oksy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(*1H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-substituert oksy-5-((*R*)-oksiranyl)-(*1H*)-kinolin-2-on. Det 8-substituerte oksy-5-((*R*)-oksiranyl)-(*1H*)-kinolin-2-on har Formel (I):

10



der R er en beskyttelsesgruppe.

15 Foretrukne baser inkluderer natriumetoksid, natriumhydroksid, kaliumfosfat, kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat and cesiumkarbonat. En kombinasjon av baser kan også benyttes. Basen er mest foretrukket kaliumkarbonat.

Løsningsmidlet som benyttes i trinn (b) er fortrinnsvis valgt fra et alkylacetat, f.eks C₁₋₆ alkylacetater, slik som etylacetat, isopropylacetat og butylacetat; alkoholer, f.eks C₁₋₆ alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, butanol, og pentanol; alifatiske C₆₋₁₂ hydrokarboner, f.eks isooktan, heptan; dimetylformamid; aromatiske hydrokarboner, slik som toluen and benzen; dialkylketoner, f.eks aceton, metylisobutylketon; acetonitril; heterocykliske ringer, slik som tetrahydrofuran; dialkyletere, f.eks diisopropyleter, 2-metoksyetyleter and dietyleneter; vandige løsningsmidler, slik som vann ; ioniske væsker; og klorerte løsningsmidler slik som metylenklorid. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Et foretrukket løsningsmiddel for anvendelse i trinn (b) er en kombinasjon av aceton og vann.

30 Temperaturen som benyttes i trinn (b) er fortrinnsvis fra 10 °C til 160 °C. Mer foretrukket er temperaturen fra 30 °C til 80 °C; og mest foretrukket fra 50 °C til 60 °C.

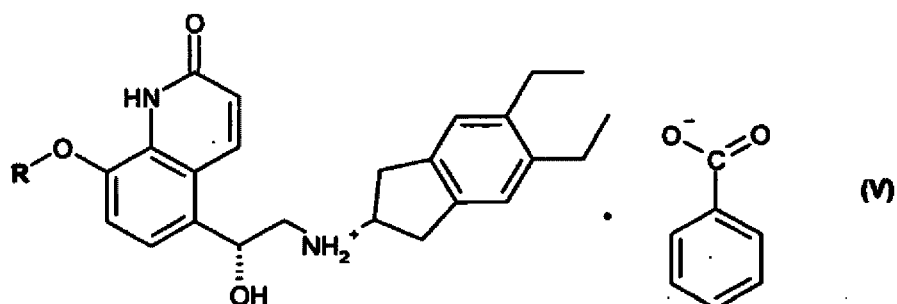
Det 8-substituerte oksy-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on er fortrinnsvis 8-fenylmetoksy-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on.

Det 8-substituerte oksy-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on produktet kan eventuelt
5 renses ved en hvilken som helst av de forskjellige teknikkene som er kjent innenfor
fagområdet, slik som ved krystallisasjon.

Krystallisasjon fra toluen eller aceton er spesielt foretrukket, og kan eventuelt utføres i nærvær av trekull.

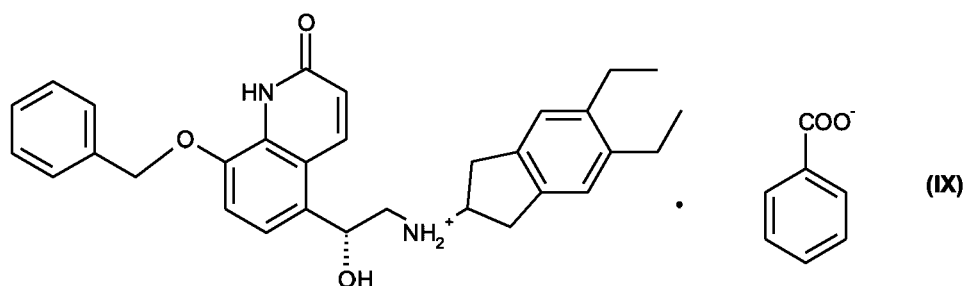
10

Ved et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med Formel (V)



15 der R er en beskyttelsesgruppe, definert som benzyl eller t-butyldimetylsilyl.

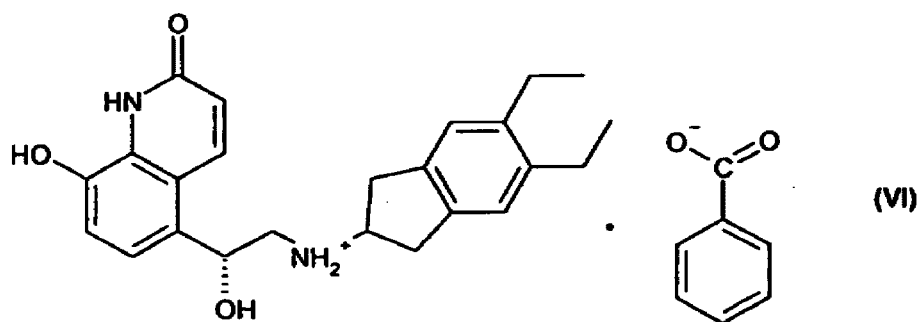
Videre tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med Formel (IX)



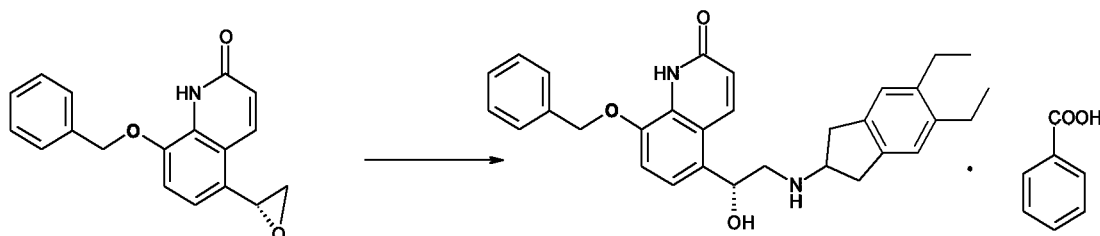
20

Oppfinnelsen tilveiebringer også en forbindelse med Formel (VI)

19



Oppfinnelsen er illustrert ved de følgende eksemplene.

Eksempel 1**Fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-fenylmetoksy-(1H)-kinolin-2-on benzoat**

5

En 1 l, 4-halset kolbe utstyrt med en mekanisk rører, termometer, tilsetningstrakt og tilbakeløpskjøler fylles med 30,89 gram of 2-amino-5,6-dietylindan og dietylenglykol dimetyleter. Til denne løsningen ble 36,4 gram 8-fenylmetoksy-5-(R)-oksiranyl-1H-kinolin-2-on tilsatt. Den oppnådde suspensjonen ble varmet til en temperatur på 110 °C og rørt ved denne temperaturen i 15 timer. Den oppnådde brune løsningen ble avkjølt til 70 °C. Ved 70 °C ble 210 ml etanol tilsatt etterfulgt av en løsning av 30,3 gram benzo-syre i 140 ml etanol. Løsningen ble avkjølt til 45 – 50 °C og tilsatt kim. Suspensjonen ble avkjølt til 0 – 5 °C.

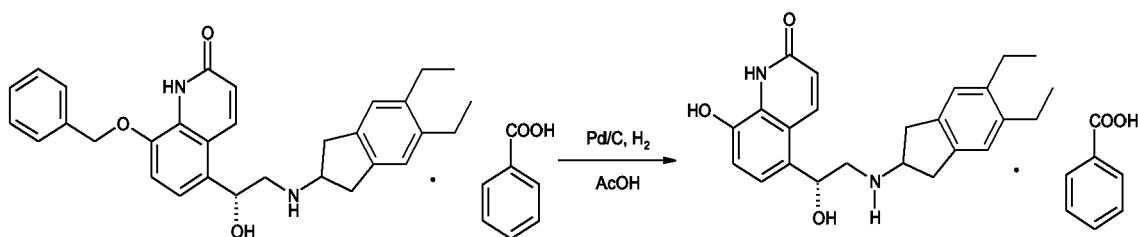
15

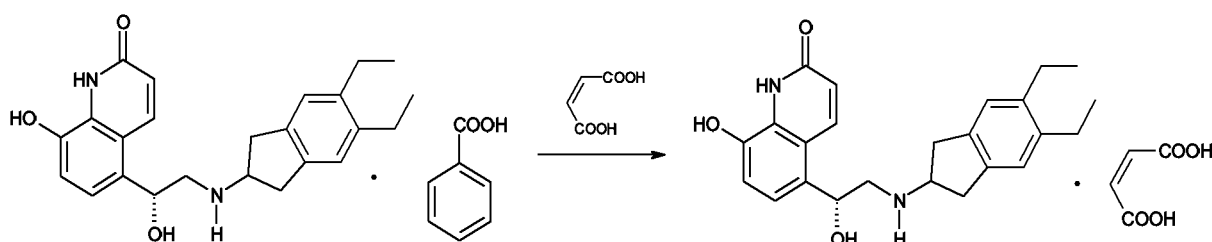
Det rå 8-fenylmetoksy-5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-1H-kinolin-2-on benzoatet ble isolert ved filtrering og vasket med 150 ml etanol i tre porsjoner. Den våte filterkaken ble rensed ved omkrystallisasjon fra 1400 ml etanol, hvilket ga 50,08 g ren 8-fenylmetoksy-5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-1H-kinolin-2-on benzoat som et hvitt krystallinsk pulver.

20

Eksempel 2**Fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on maleat**

25





En 1 l hydrogeneringsbeholder fylles med 40 gram 8-fenylmetoksy-5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-1*H*-kinolin-2-on benzoat og 400 ml eddiksyre.

5 Palladium på trekull 5% (5,44 g) ble tilsatt og reaksjonsmassen ble hydrogenert i 2 – 8 timer inntil fullstendig omdannelse til 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1*H*-kinolin-2-on. Blandingen ble filtrert over en pute av filterhjelp. Filtratet ble konsentrert ved 50 – 60 °C under vakuum (100 mbar) til et volum på 70 – 90 ml. Denne resten ble oppløst i 400 ml etanol og varmet til 50 – 60 °C.

10 En løsning av 11,6 g maleinsyre i 24 ml etanol ble tilsatt og den oppnådde klare løsningen ble tilsatt kim ved en intern temperatur på 50 °C med en suspensjon av 350 mg mikronisert 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1*H*-kinolin-2-on i 20 ml isopropanol. Produktet ble krystallisert ved langsom avkjøling til 0 – 5 °C.

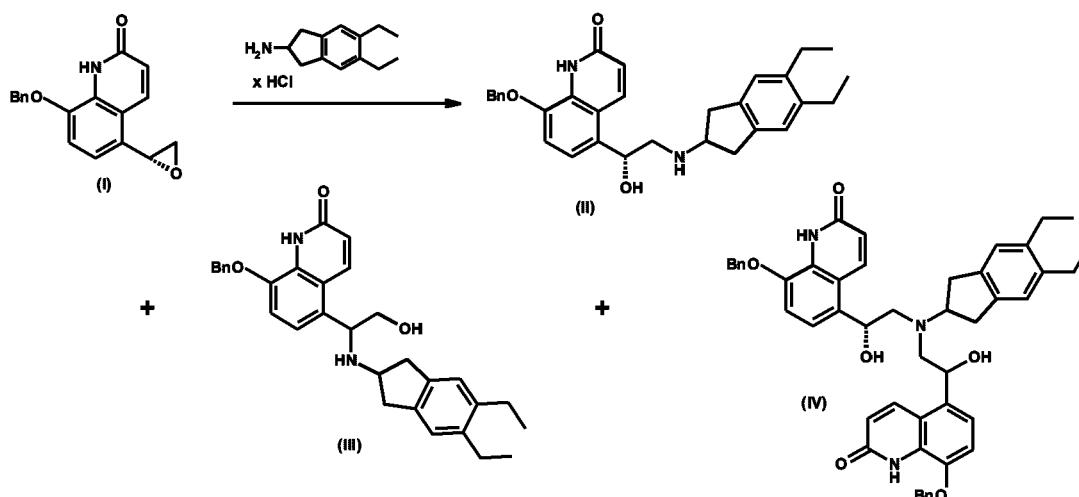
15 Filtrering og vasking med 50 ml etanol etterfulgt av 25 ml isopropanol ga 65 g rå 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1*H*-kinolin-2-on som ble videre rensset ved krystallisasjon fra 1,36 l etanol. Dette ga 24,3 g ren 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1*H*-kinolin-2-on maleat som et
20 hvitt krystallinsk pulver.

Eksempel 3

25 Renhet og utbytte av forskjellige salter av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-substituert oksy-(1*H*)-kinolin-2-on

En 1 l, 4-halset kolbe utstyrt med en mekanisk rører, termometer, tilsetningstrakt og tilbakeløpskjøler ble fylt med 30,89 gram 2-amino-5,6-dietylindan og dietylenglykol-dimetyleter. Til denne løsningen ble 36,4 gram 8-fenylmetoksy-5-(R)-oksiranyl-1*H*-kinolin-2-on tilsatt. Den oppnådde suspensjonen ble varmet til en temperatur på 110 °C
30 og rørt ved denne temperaturen i 15 timer. Den oppnådde brune løsningen ble avkjølt til 70 °C.

Dette ble utført som følger:



- 5 som bestemt ved HPLC inneholdt reaksjonsblandingen 68,7 % av en forbindelse med Formel (II), 7,8 % av en forbindelse med Formel (III), og 12,4 % av en forbindelse med Formel (IV). Reaksjonsblandingen ble delt i like porsjoner og hver porsjon ble behandlet individuelt med en syre valgt fra benzosyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre og saltsyre. Resultatene er oppsummert i tabell 1 som følger:

10

TABLE 1

Salt	Renhet [% (område)]	Utbytte [%]
Benzoat	96	60
Maleat	98	28
Fumarat	97	48
Suksinat	98	30
Tartrat	98	25
Hydroklorid	87	25

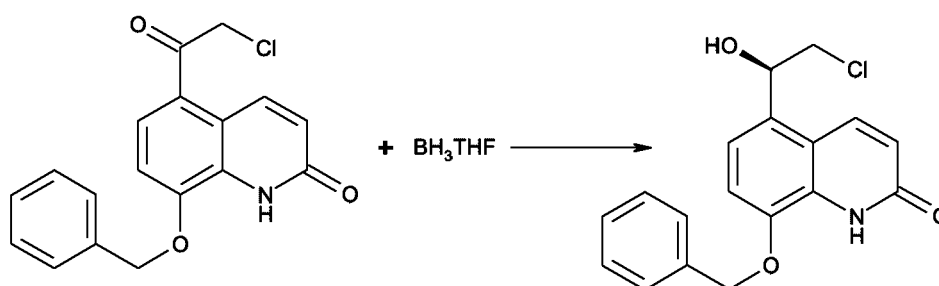
15

Som angitt i tabell 1 var prosent utbytte basert på mengden av 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on, og renheten var basert på saltet med Formel (II) og ble bestemt ved HPLC.

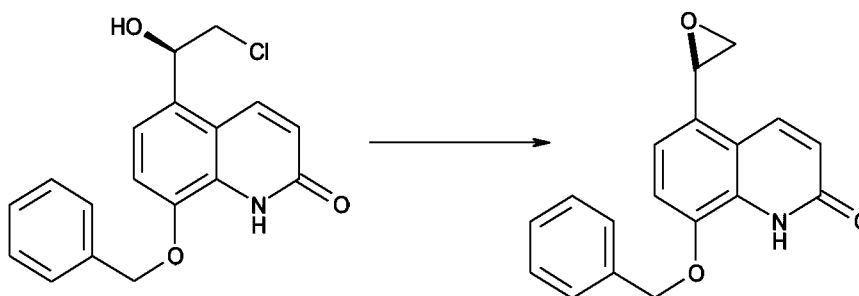
Således er det overraskende funnet at (a) utbyttet av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt kan økes betraktelig ved å danne et syresalt av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-substituert oksy-(1*H*)-kinolin-2-on; og (b) syresaltet kan omdannes til et salt av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on uten å isolere den frie basen 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on.

10 Eksempel 4

Fremstilling av 8-(fenylmetoksy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on



15 En tørr 3 l, 4-halset kolbe utstyrt med en mekanisk rører, termometer, tilsetningstrakt og tilbakeløpskjøler fylles med 50 g 8-(fenylmetoksy)-5-(α -kloracetyl)-(1*H*)-kinolin-2-on og 600 ml tørr THF under N₂. Deretter ble 15 ml av en 1 molar løsning av (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-(1*H*,3*H*)-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oksazaborol i toluen tilsatt. Blandingen ble avkjølt til en indre temperatur på 0 – 2 °C og mens en indre temperatur på 0 – 2 °C ble vedlikeholdt, ble 150 ml av en 1 molar løsning av BH₃ i THF tilsatt i løpet av 1 – 2 timer. Reaksjonen ble rørt i 1 time til ved en indre temperatur på 0 – 2 °C og deretter quenched med tilsetning av 65 ml metanol. Den oppnådde løsningen ble varmet til 25°C og konsentrert til et volum på 250 ml (50 °C / 200 mbar). Til dette konsentratet ble en blanding av 713 ml vann og 37 g HCl 37 % tilsatt. Under 25 tilsetningen ble 8-(fenylmetoksy)-5-((*R*)-2-klor-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on utfelt som et bortimot fargeløst presipitat. Den oppnådde suspensjonen ble rørt i 30 minutter ved 25°C, filtrert og vasket med 220 ml vann i flere porsjoner. Tørking i en vakuumbørke ved 50 °C i 12 timer resulterte i 47,41 g 8-(fenylmetoksy)-5-((*R*)-2-klor-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on som et svakt gulaktig pulver.

Eksempel 5**Fremstilling av 8-(fenylmetoksy)-5-(R)-oksiranyl-(1H)-kinolin-2-on**

5

En 3 l, 4-halset kolbe utstyrt med en mekanisk rører, termometer, tilsetningstrakt og tilbakeløpskjøler ble fylt med 50 g 8-(fenylmetoksy)-5-((R)-2-klor-1-hydroksy-etyl)-(1H)-kinolin-2-on, 52,42 g kaliumkarbonat, 2500 ml aceton og 25 ml vann. Blandingen ble

10 varmet under røring til tilbakeløp. Tilbakeløp ble opprettholdt i 5 – 10 timer inntil en kontroll i prosessen viste fullstendig omdanning av 8-fenylmetoksy-5-((R)-2-klor-1-hydroksy-etyl)-(1H)-kinolin-2-on til 8-fenylmetoksy-5-(R)-oksiranyl-(1H)-kinolin-2-on. Når reaksjonen var fullført, ble varm (45 – 50 °C) reaksjonsblanding filtrert for å fjerne de uorganiske saltene. Resten ble vasket med flere porsjoner aceton, og den forenede mor-

15 luten og acetonvaskevannet ble konsentrert til et volum på 450 ml. Til den oppnådde suspensjonen ble 235 ml heptaner tilsatt ved 25°C og deretter ble suspensjonen avkjølt til en indre temperatur på 0 – 2 °C og rørt ved denne temperaturen i 2 – 3 timer. Filtrering og vasking resulterte i et rå 8-fenylmetoksy-5-(R)-oksiranyl-(1H)-kinolin-2-on som ble omkrystallisert fra toluen. Dette resulterte i 36,7 g 8-(fenylmetoksy)-5-(R)-oksiranyl-

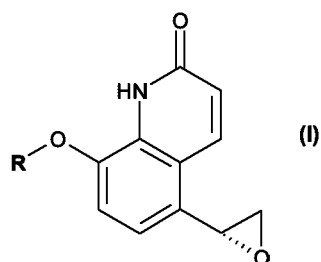
20 (1H)-kinolin-2-on som et bortimot fargeløst fast stoff.

P a t e n t k r a v

1.

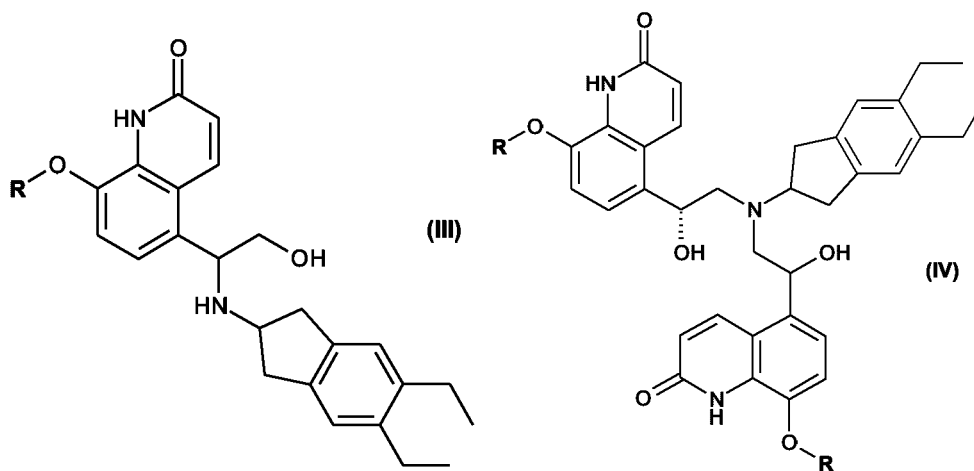
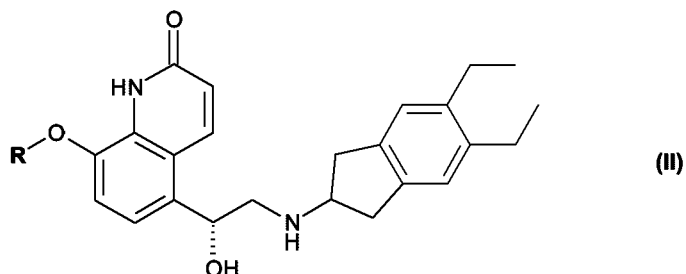
Fremgangsmåte for fremstilling av 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-
 5 etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt eller et akseptabelt solvat derav som omfatter:

(i) å reagere 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (I)



10

med 2-amino-(5-6-dietyl)-indan for å danne en reaksjonsblanding som inneholder forbindelser med Formel (II), (III) og (IV)

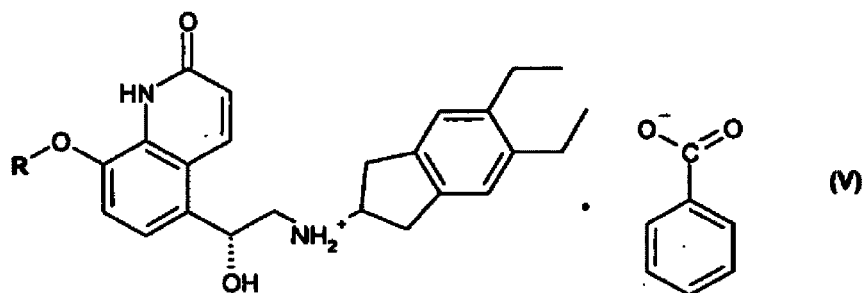


15

der R er en beskyttelsesgruppe;

- (ii) å behandle reaksjonsblandingen som er fremstilt i trinn (i) med benzosyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et tilsvarende salt med formel (V)

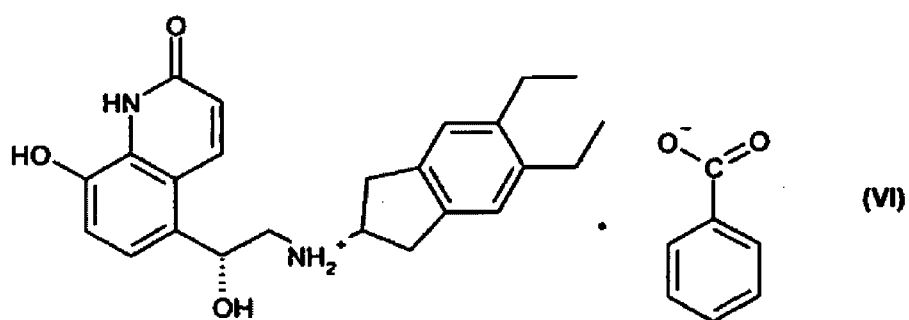
5



10 der R er en beskyttelsesgruppe;

- (iii) å filtrere og krystallisere benzoatsaltet med Formel (V);

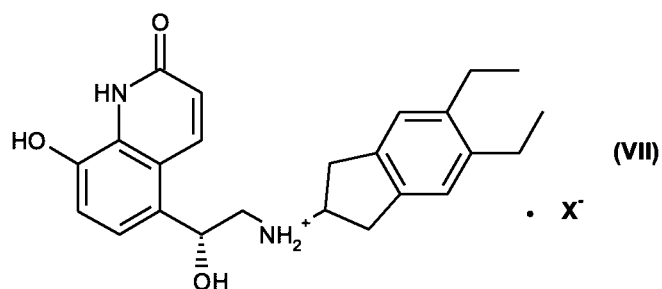
- (iv) å fjerne beskyttelsesgruppen fra saltet med Formel (V) i nærvær av et løsnings-
15 middel for å danne et salt med Formel (VI):



20

og

- (v) å behandle saltet med Formel (VI) med en karboksylsyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt med Formel (VII)



der X⁻ er et anion.

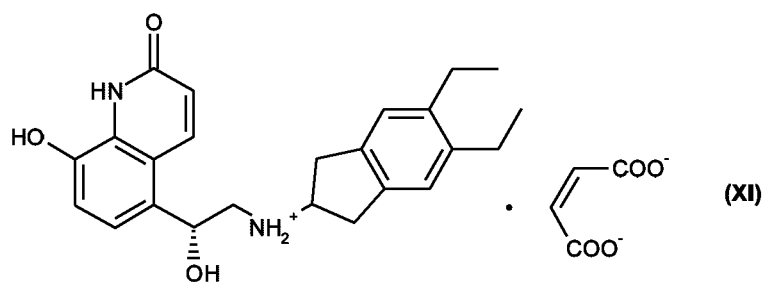
10

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der karboksylsyren i trinn (v) er maleinsyre.

3.

- 15 Fremgangsmåte ifølge krav 2, der 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on saltet har Formel (XI):



20

4.

- Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der beskyttelsesgruppen er valgt fra gruppen bestående av en alkyl-, aryl-, alkoksy-, alkenyl-, cykloalkyl-, benzocykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl-, heterocyklisk-, heteroaralkyl-, haloalkyl- og en substituert silylgruppe.

25

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der beskyttelsesgruppen er benzyl eller *t*-butyldimetylsilyl.

5 6.

Fremgangsmåte ifølge krav 5, der beskyttelsesgruppen på saltet med formel (V) er benzyl og fjernes ved å behandle saltet med hydrogen i nærvær av en katalysator.

7.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 6, der katalysatoren er valgt fra gruppen bestående av palladium, palladiumhydroksid, palladium på aktivt kull, palladium på alumina, palladium på karbonpulver, platina, platina på aktivt kull, RaneyTM nikkel og kombinasjoner derav.

15 8.

Fremgangsmåte ifølge krav 5, der beskyttelsesgruppen på saltet med Formel (V) er *t*-butyldimetylsilyl og fjernes ved å behandle saltet med *t*-butylammoniumfluorid eller kaliumfluorid.

20 9.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der temperaturen i trinn (i) er fra 10°C til 160°C, temperaturen i trinn (ii) er fra -10°C til 160°C, temperaturen i trinn (iii) er fra 0°C til 70°C, temperaturen i trinn (iv) er fra 0°C til 70°C, og temperaturen i trinn (v) er fra 0°C til 70°C.

25

10.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der det i trinn (i) benyttes et molart overskudd av 2-amino-(5-6-dietyl)-indan basert på mengden av 8-substituert oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on.

30

11.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (I) er fremstilt ved trinnene som omfatter:

35

(a) å reagere et 8-(substituert oksy)-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne 8-(substituert oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on; og

5 (b) å behandle det 8-(substituerte oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-(substituert oksy)-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on.

12.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 11, der det 8-substituerte oksy-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on i trinn (a), reageres med en boranreagens i nærvær av en oksazaborolidin chiral katalysator.

13.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 12, der boranreagenset er valgt fra gruppen bestående av boran-tetrahydrofuran, boran-*N,N*-dietylanilin og boran-metyl sulfid, og den chirale katalysatoren er (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-(1*H*,3*H*)-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]-oksazaborol.

14.

20 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, der temperaturen i trinn (a) er fra -10°C til 80°C, og temperaturen i trinn (b) er fra 30°C til 80°C.

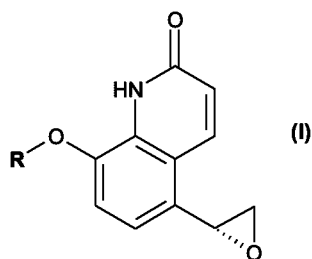
15.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 5-[(*R*)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt eller et akseptabelt solvat derav som omfatter:

30 (a) å reagere et 8-(substituert oksy)-5-haloacetyl-(1*H*)-kinolin-2-on med et reduksjonsmiddel i nærvær av en chiral katalysator for å danne 8-(substituert oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on;

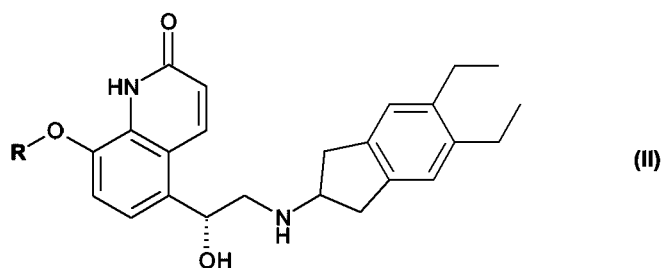
35 (b) å behandle det 8-(substituerte oksy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroksy-etyl)-(1*H*)-kinolin-2-on med en base i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 8-(substituert oksy)-5-(*R*)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on;

- (c) å reagere det 8-substituerte oksy-5-(R)-oksiranyl-(1*H*)-kinolin-2-on med Formel (I)

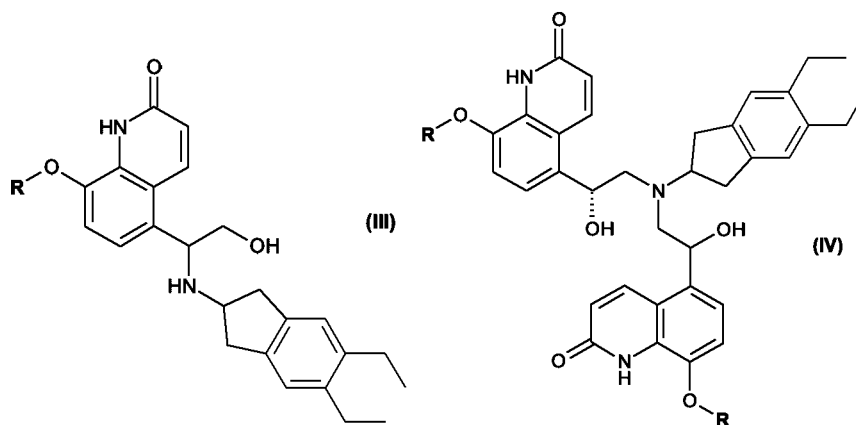


5

med 2-amino-(5-6-dietyl)-indan for å danne en reaksjonsblanding som inneholder forbindelser med Formel (II), (III) og (IV)



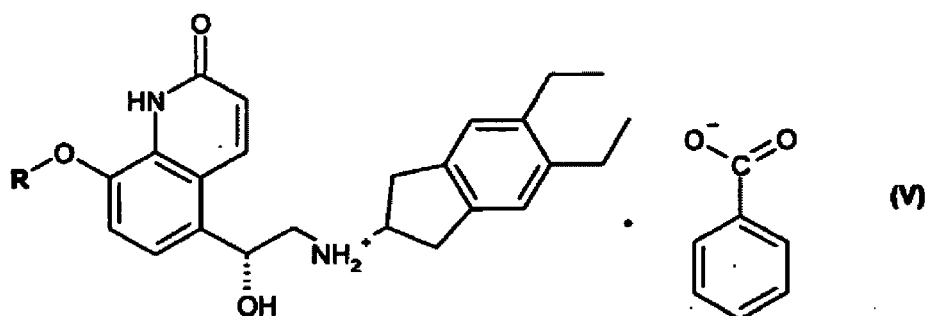
10



der R er en beskyttelsesgruppe;

- 15 (d) å behandle reaksjonsblandingen fremstilt i trinn (c) med benzosyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et tilsvarende salt med formel (V)

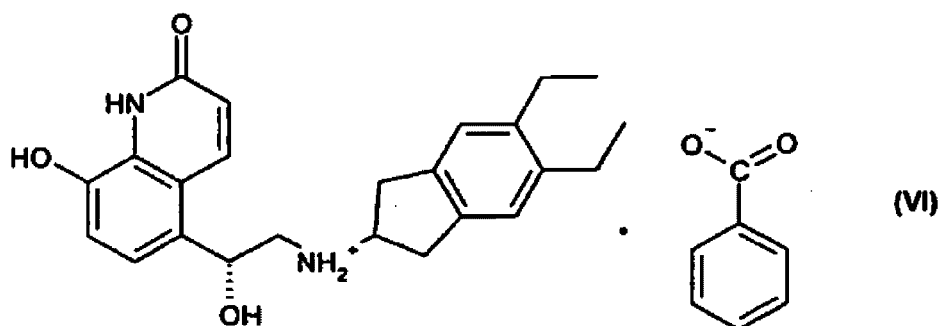
31



5 der R er en beskyttelsesgruppe;

(e) å filtrere og krystallisere benzoatsaltet med formel (V);

10 (f) å fjerne beskyttelsesgruppen fra saltet med Formel (V) i nærvær av et løsningsmiddel for å danne et salt med Formel (VI);



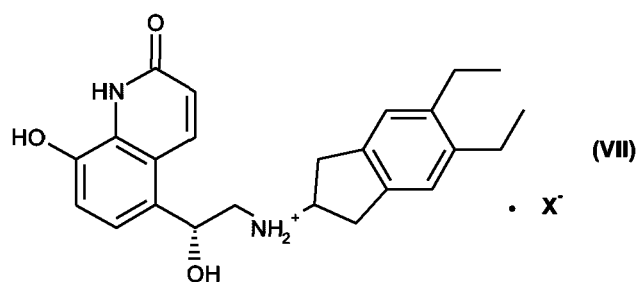
og

15

(g) å behandle saltet med Formel (VI) med en karboksylsyre i nærvær av et løsningsmiddel for å danne 5-[(R)-2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-(1*H*)-kinolin-2-on salt med Formel (VII)

20

32

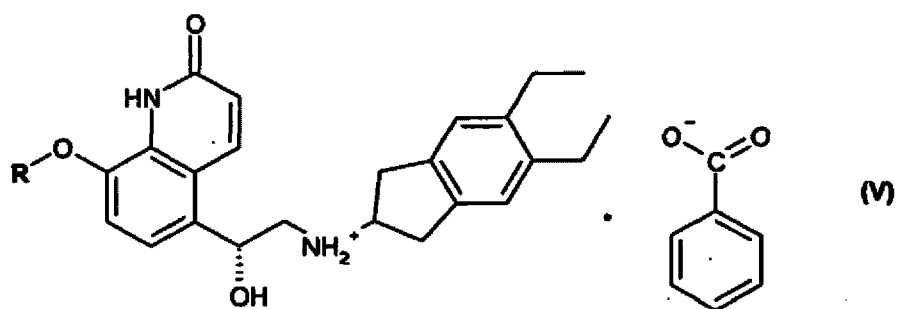


der X^- er et anion.

5

16.

Forbindelse med Formel (V)



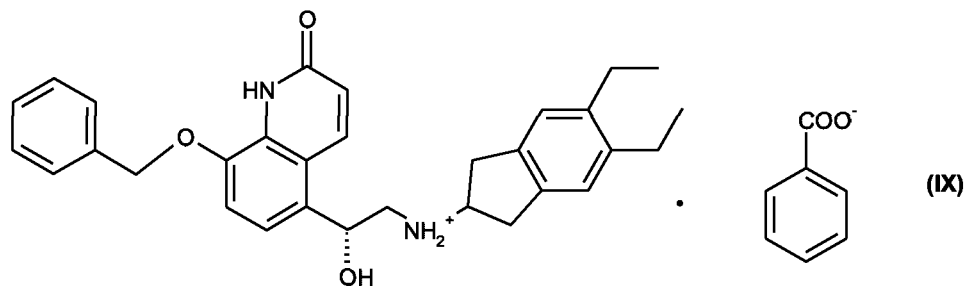
10

der R er en beskyttelsesgruppe, defineret som benzyl eller t-butyldimetylsilyl.

15

17.

Forbindelse med Formel (IX)



20

18.

Forbindelse med Formel (VI)

