

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-192

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.03.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2014**
(Věstník č. 11/2014)

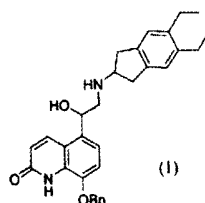
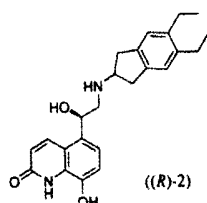
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(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 přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-
indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-
hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu (indacaterolu)**

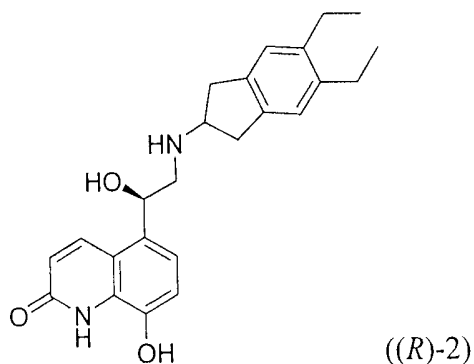
(57) Anotace:
Řešení se týká nového způsobu syntézy 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce (R)-2, známého pod genetickým názvem indacaterol, který se používá k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Způsob zahrnuje přípravu racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1H)-chinolin-2-onu vzorce 1, který se dále v libovolném pořadí chirálně štěpí a debenzyluje a následně se izoluje indacaterol vzorce (R)-2.



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

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,



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

Dosavadní stav techniky

První přípravu indacaterolu ((*R*)-2) popisuje WO 0075114 A1 (Schéma 1).

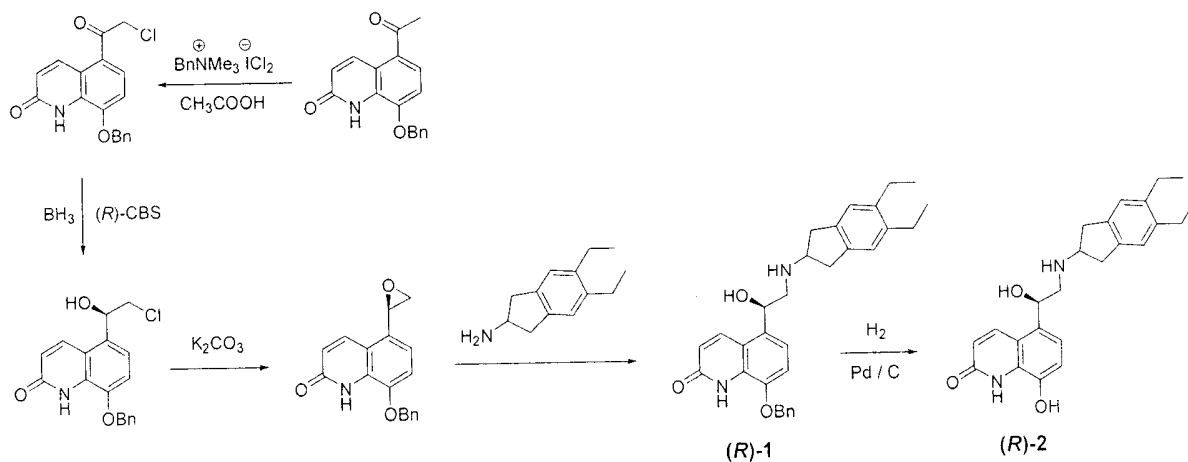


Schéma 1

Syntéza navazuje na již dříve publikovanou přípravu 8-benzyloxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-chinolin-2-onu uveřejněnou ve WO 9525104 A1. Tato syntéza indacaterolu ((*R*)-2) byla ve WO 04076422 A1, WO 04087668 A1 a WO 05123684 A2 dále modifikována, aby byla lépe použitelná pro průmyslovou produkci. Slabou stránkou výše uvedené syntézy je používání 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).

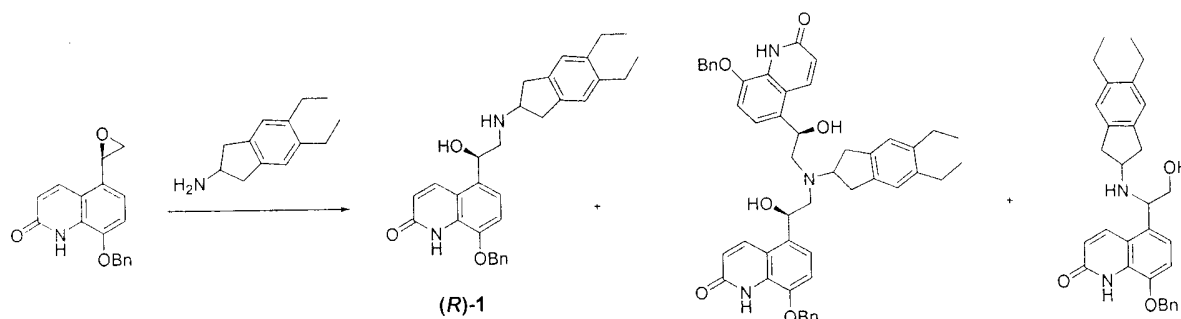
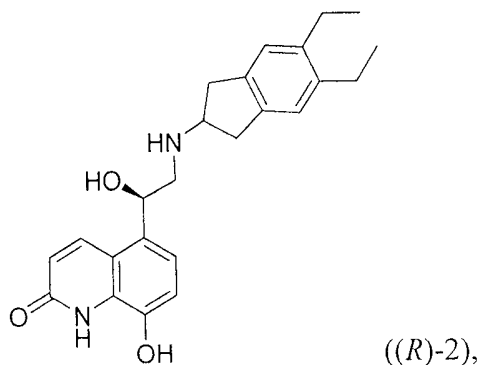


Schéma 2

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 04076422 A1, WO 04087668 A1 a WO 05123684 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 %.

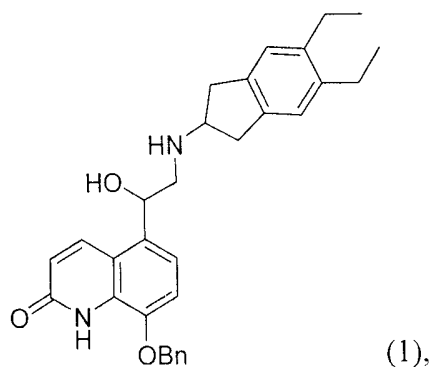
Podstata vynálezu

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



který zahrnuje přípravu racemického intermediátu

5-[2-(5,6-diethyl-indan-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.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy indacaterolu vzorce (*R*)-2) z racemického intermediátu 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on vzorce 1, sestávající z debenzylace intermediátu vzorce 1 za vzniku 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1) na 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-on (2), stejně jako debenzylace 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (2), stejně jako oddělení 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu ((*R*)-1) z 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-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 vypořádáno, že 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-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 3-20 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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce 1 využitelného pro přípravu indacaterolu. Příprava sloučeniny vzorce 1 spočívá v reakci 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem ve vhodném rozpouštědle za přítomnosti vhodného redukčního činidla.

Výchozí součenina 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-on byla popsána v patentové publikaci US 2004167167 A1, použití této sloučeniny pro přípravu indacaterolu však nebylo dosud popsáno.

Produkt vzorce 1 vzniká v překvapivě vynikajícím výtěžku (94 – 99 %). Rozpouštědly vhodnými pro reakci jsou dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid a podobná

[illegible]

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

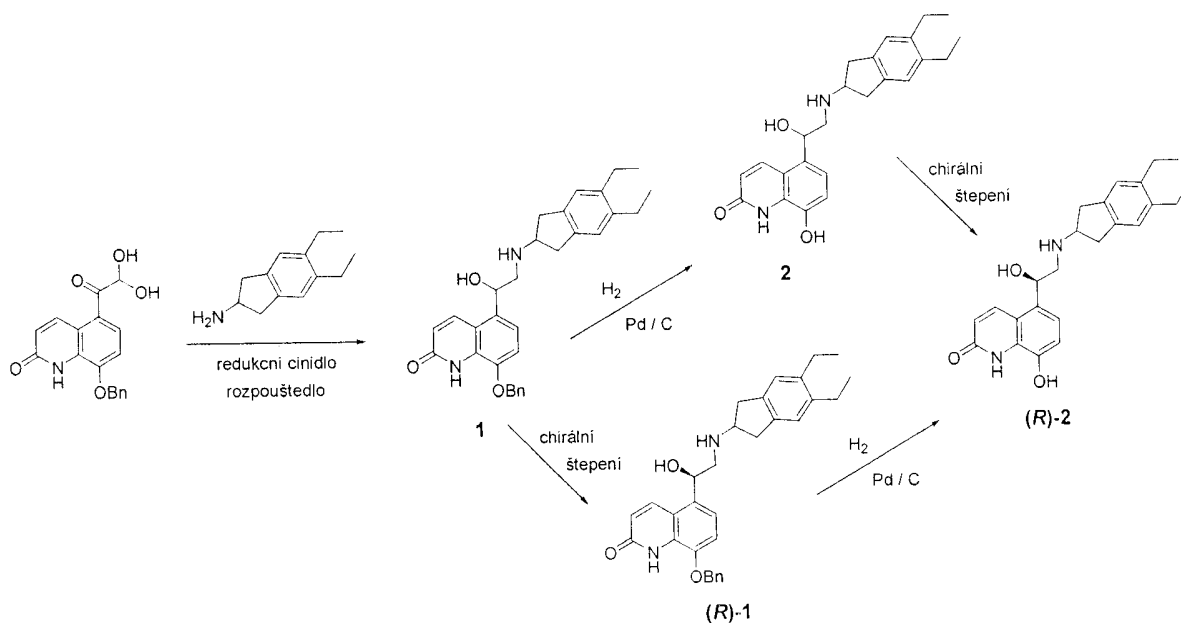


Schéma 3

5

dichlorjodátu jako chloračního činidla. Syntéza je rovněž efektivnější vzhledem ke stavu techniky z hlediska tvorby nežádoucích produktů.

Příklady provedení

HPLC analýzy jednotlivých šarží 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-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.

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 2004167167 A1 a F. Baur *et al. J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3675-3684.

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

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 %) běžového prášku.

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

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 ochlazena 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 %) béžového prášku.

Příklad 3. Příprava 5-[2-(5,6-diethyl-indan-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 dimethylacetamidu (0,5 ml) byla míchána 1 h při 20 °C. Vzniklá suspenze byla ochlazena 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 %) béžového prášku.

Příklad 4. Příprava 5-[2-(5,6-diethyl-indan-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 %) béžového prášku.

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

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 ochlazena na 0 °C a při této teplotě byl přidán 1 M BH₃ v tetrahydrofuranu (0,5 ml).

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 %) běžového prášku.

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

Směs 5-[2-(5,6-diethyl-indan-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.

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

Směs 5-[2-(5,6-diethyl-indan-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.

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

Z 5-[2-(5,6-diethyl-indan-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.

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

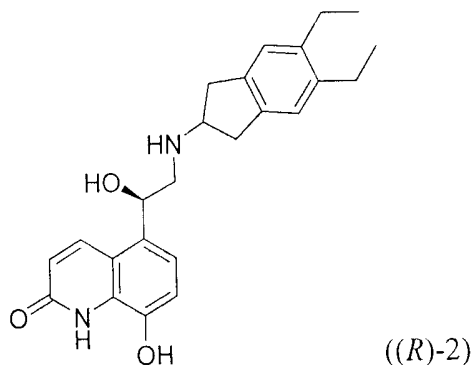
Z 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-onu (1) (1,00 g) byl pomocí preparativní HPLC oddělen 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on ((*R*)-1). Podmínky dělení: UV detekce při 260 nm, délka kolony 500 mm, vnitřní 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-diethyl-indan-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 přikápan 25 % vodný NH_3 do pH 8-9 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-diethyl-indan-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 ethanolem. Filtrát byl odpařen na odparce za sníženého tlaku. Výtěžek 0,33 g (97 %) bílého prášku. HPLC enantiomerní čistota 99,0 % ee.

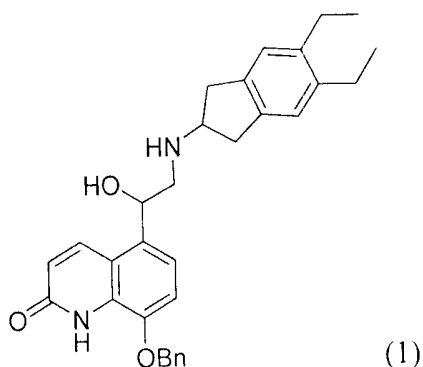
PATENTOVÉ NÁROKY

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



který zahrnuje přípravu racemického intermediátu

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



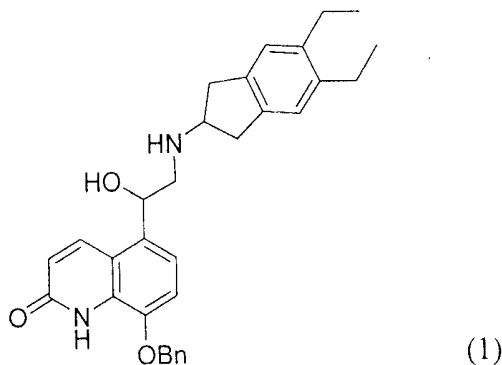
který se dále v libovolném pořadí chirálně štěpí a debenzyluje a následně se izoluje indacaterol vzorce (*R*)-2.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, vyznačující se tím, že je racemický intermediát vzorce 1 debenzylován za vzniku 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-chinolin-2-onu vzorce 2, 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-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-benzyloxy-(1*H*)-chinolin-2-on vzorce (*R*)-1, který se následně debenzyluje na indacaterol vzorce (*R*)-2.

4. Způsob přípravy podle nároku 2 až 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 racemický intermediát vzorce 1



přípraví reakcí 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-onu s 2-amino-5,6-diethylindanem v přítomnosti redukčního činidla.

6. Způsob přípravy podle nároku 5, 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.

7. Způsob přípravy podle nároku 5 až 6, 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.

8. Způsob přípravy podle nároku 5 až 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí -20 až 50 °C.

9. Použití sloučeniny 8-benzyloxy-5-(2,2-dihydroxyacetyl)-1*H*-chinolin-2-on pro přípravu indacaterolu .