



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 974**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04715306 .9**

96 Fecha de presentación : **27.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1599450**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Proceso para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, útiles como agonistas adrenoceptores.**

30 Prioridad: **28.02.2003 US 450945 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2009

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

72 Inventor/es: **Lohse, Olivier y**
Vogel, Caspar

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

ES 2 326 974 T3

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

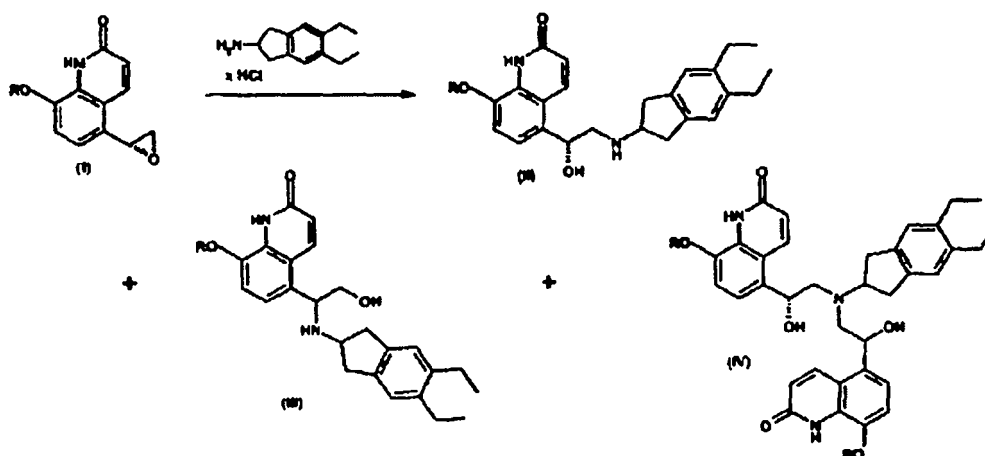
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, útiles como agonistas adrenoceptores.

La presente invención proporciona un proceso para preparar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona sin aislar la base libre de la misma que es inestable en disolventes orgánicos.

Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona son agonistas adrenoceptores β -selectivos con potente actividad broncodilatadora. Por ejemplo, maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona es especialmente útil para tratar asma y COPD. En adición, la sal de maleato se ha mostrado por tener una muy larga duración de acción *in vitro* e *in vivo*.

La solicitud de patente internacional WO 00/75114 describe un proceso para preparar tales sales. En un proceso para preparar maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona descrito aquí, un epóxido, tal como 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona [Fórmula (I)], se hace reaccionar con una amina, tal como 2-amino-(5,6-dietil)-indan, para formar un intermedio deseado 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi-(1H)-quinolin-2-ona sustituido [Fórmula (II)]. Sin embargo, la reacción no es regioselectiva y suministra varias cantidades de un regioisómero [Fórmula (III)] y un dímero [Fórmula (IV)].

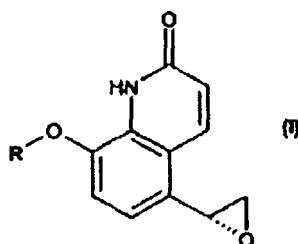


Generalmente, la mezcla de reacción anterior contiene solo aproximadamente 60% a 80% del intermedio deseado que tiene la fórmula (II). En adición, es difícil purificar el intermedio que tiene la fórmula (II) mediante cristalización sin una alta pérdida de producción. Por ejemplo, se ha utilizado cromatografía de gel de sílice para tal una purificación, sin embargo, el aumento gradual de la cromatografía de gel de sílice es tedioso y requiere grandes volúmenes de disolventes.

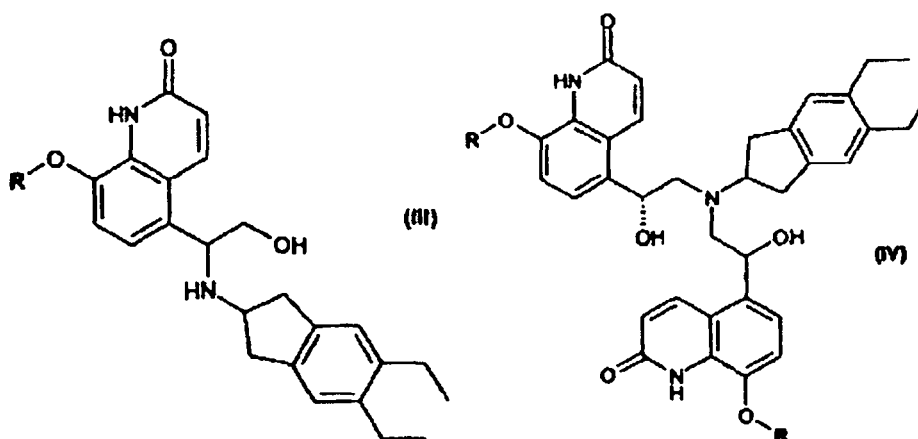
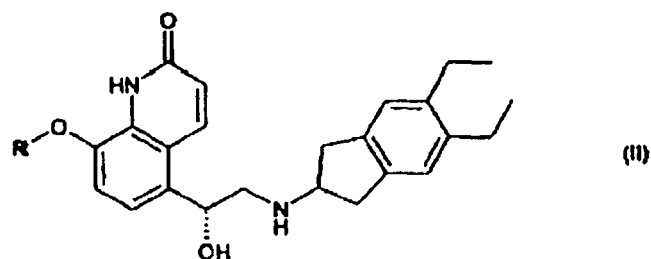
Sería deseable desarrollar un proceso más eficiente para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona especialmente para producción a gran escala, que proporciona las sales en alta pureza enantiomérica y alto rendimiento.

La invención proporciona un proceso para preparar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma que comprende:

- (i) hacer reaccionar 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (I)

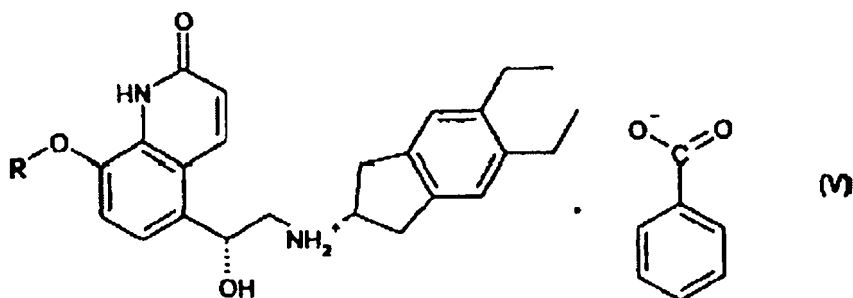


con 2-amino-(5-6-diethyl)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

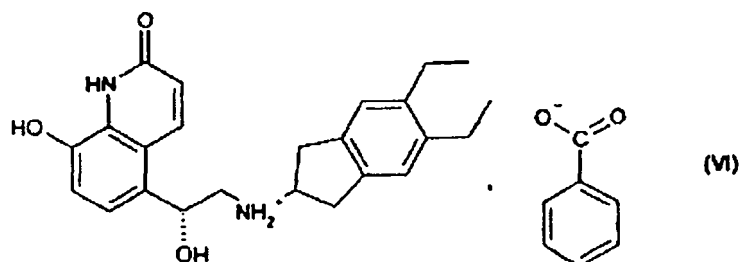
(ii) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (i) con ácido benzoico en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente que tiene la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector;

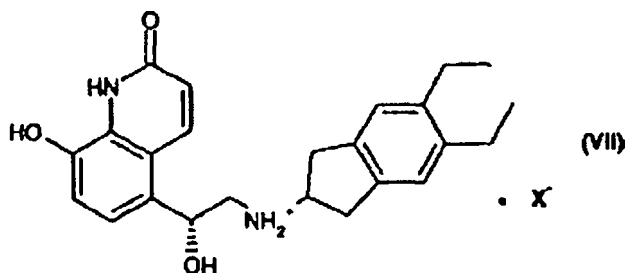
(iii) filtrar y cristalizar la sal de benzoato de la fórmula (V);

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



y

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



en donde X- es un anión.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

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

“Ariilo” significa ariilo C₆-C₁₄, preferiblemente ariilo C₆-C₁₀, y puede ser, por ejemplo, sustituido por, por lo menos un grupo seleccionado de mercapto, dialquilamino, nitro, alcoxi, halógeno, ceto, ciano o una combinación. Preferiblemente ariilo es fenilo.

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

“Alqueno” significa alqueno de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alqueno C₂-C₁₀, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentenilo recto o ramificado, -hexenilo, -heptenilo, -octenilo, -nonenilo o -decenilo. El alqueno preferido es alqueno C₂-C₄.

“Cicloalquilo” significa cicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene 3- a 8-átomos de carbono en el anillo y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido por uno, dos o más grupos alquilo C₁-C₄, particularmente grupos metilo. Preferiblemente, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₆.

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

“Cicloalquilalquilo” significa cicloalquil C₃-C₁₀ alquilo C₁-C₁₀, en donde el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ tiene 3- a 8-átomos de carbono en el anillo y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituido por uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados aquí anteriormente. Preferiblemente el cicloalquilalquilo es cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄.

“Aralquilo” significa ariilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituido por fenilo, tolilo, xililo o naftilo. Preferiblemente, el aralquilo es fenilalquilo C₁-C₄, particularmente bencilo o 2-feniletilo.

“Heterocíclico” significa un grupo heterocíclico monovalente que tiene hasta 20 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el grupo que tiene opcionalmente un grupo alquilo, alquilcarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aralquilo adherido a un átomo de carbono o nitrógeno en el anillo y que se liga a el resto de el molécula a través de un átomo de carbono en el anillo, y puede ser, por ejemplo, un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como pirrilo, piridilo, piperidilo, furilo, tetrahidrofurilo o tienilo, o un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. Preferiblemente, el heterocíclico es un grupo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo y opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno en el anillo por alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, carbonilalquilo C₁-C₄ o fenilalquilo C₁-C₄.

“Heteroaralquilo” significa aralquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo, uno de los grupos aril C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, sustituido por uno o más grupos heterocíclico.

“Haloalquilo” significa alquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀, tal como uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ mencionados aquí anteriormente, sustituido por uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres, átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. Preferiblemente el haloalquilo es alquilo C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o cloro.

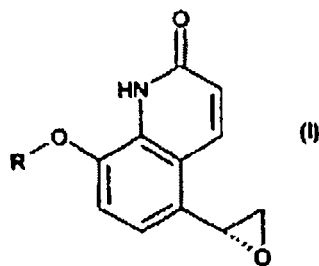
“Grupo sililo sustituido” es preferiblemente un grupo sililo sustituido con por lo menos un grupo alquilo como se definió aquí.

En un segundo aspecto la invención proporciona un proceso para preparar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma que comprende:

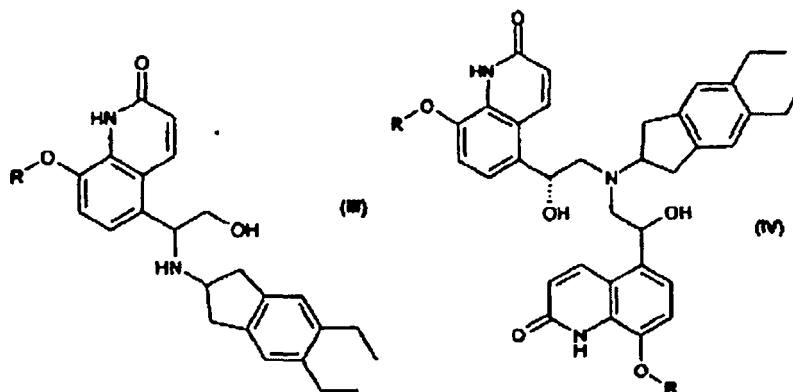
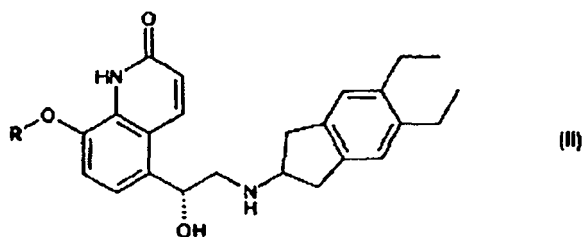
(a) hacer reaccionar una 8-(oxi sustituida)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona;

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

(c) hacer reaccionar la 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (I)

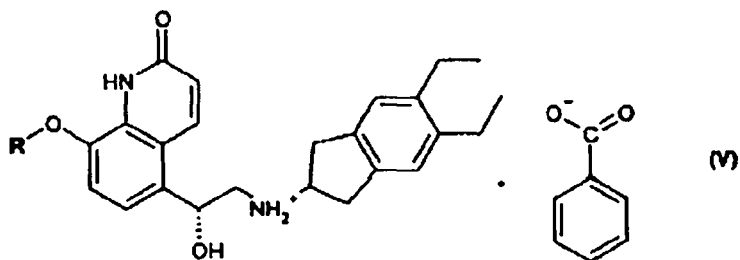


con 2-amino-(5,6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

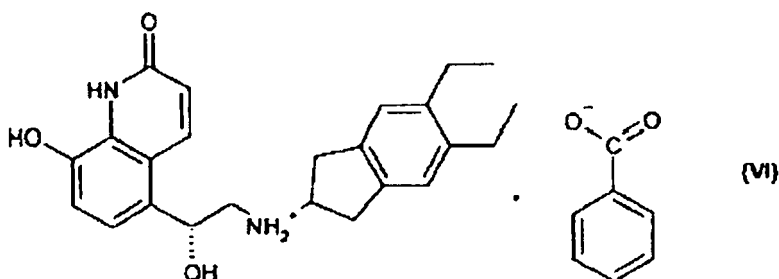
(d) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (c) con ácido benzoico en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente que tiene la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector;

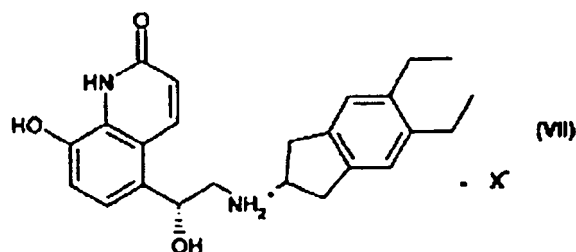
(e) filtrar y cristalizar la sal de benzoato de la fórmula (V);

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



y

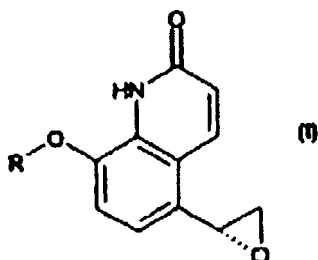
(g) tratar la sal que tiene la fórmula (VI) con un ácido carboxílico en la presencia de un disolvente para formar la sal 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (VII)



en donde X- es un anión.

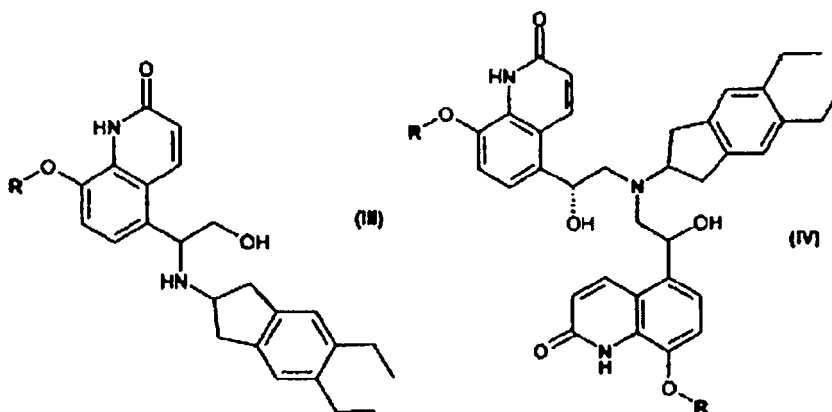
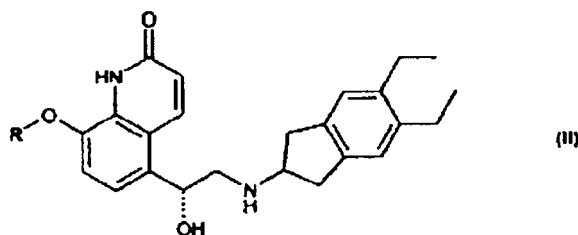
La presente invención proporciona un proceso para preparar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma.

En la primera etapa, la Etapa (i), 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (I)



ES 2 326 974 T3

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



en donde R es un grupo protector.

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

Preferiblemente, la Etapa (i) se conduce en la presencia de un disolvente. Los disolventes preferidos incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C₆-C₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres de dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y dietilen éter; sulfóxido de dimetilo; tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, también conocido como tetrametileno sulfona o como tetrametileno sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; disolventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tales como metilencloruro. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es 2-metoxietil éter o butanol.

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

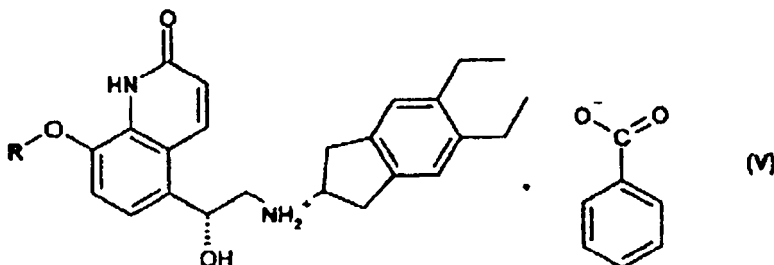
Preferiblemente, la Etapa (i) se conduce con un exceso molar del 2-amino-(5-6-dietil)-indan con respecto a la 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Preferiblemente, se utiliza 1.05 mol equivalente a 3 mol equivalentes de 2-amino-(5-6-dietil)-indan con respecto a 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.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

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

La 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona se puede preparar al hacer reaccionar una 8-(oxi sustituida)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para for-

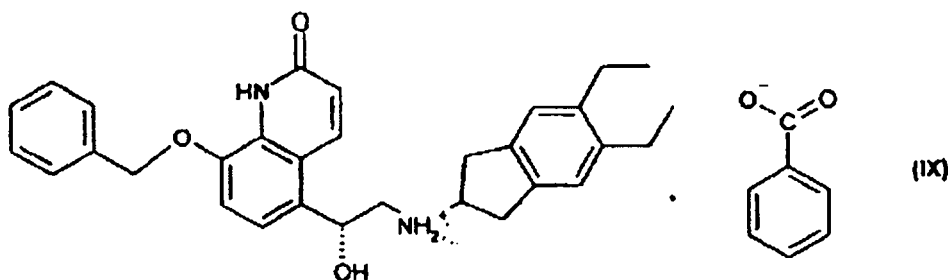
mar 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona; y tratar la 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona con una base en la presencia de un disolvente para formar 8-(oxi sustituida)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Esta se describe en más detalle adelante.

En la segunda etapa, la Etapa (ii), la mezcla de reacción preparada en la Etapa (i) se trata con ácido benzoico en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente que tiene la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector.

La sal que tiene la fórmula (V) es preferiblemente una sal de benzoato que tiene la fórmula (IX)

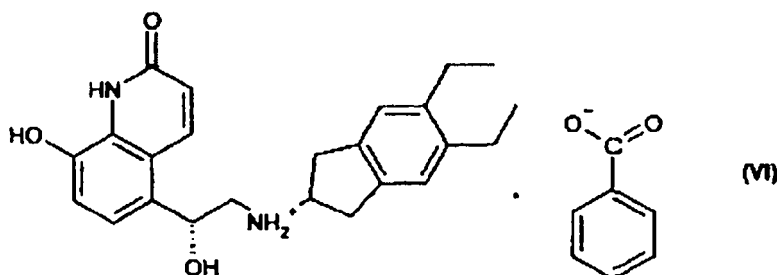


Los disolventes preferidos para uso en la Etapa (ii) incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C₆₋₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahydrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y dietilen éter; sulfóxido de dimetilo; tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, también conocido como tetrametileno sulfona o como tetrametileno sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; disolventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tales como metilencloruro. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es etanol.

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

En la tercera etapa, la Etapa (iii), la sal que tiene la fórmula (V) se filtra y cristaliza.

En la cuarta etapa, la Etapa (iv), el grupo protector en la sal que tiene la fórmula (V) se remueve en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la fórmula (VI)



La remoción de un grupo protector es conocida por aquellos expertos en la técnica y depende del tipo de grupo protector. En una realización en donde el grupo protector es bencilo, un método preferido para remover el grupo bencilo en la sal que tiene la fórmula (V) es al tratar la sal con hidrógeno en la presencia de un catalizador. Catalizadores preferidos incluyen paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbono, platino, platino en carbono activado y níquel RaneyTM. También se puede utilizar una combinación de catalizadores. Más preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono activado.

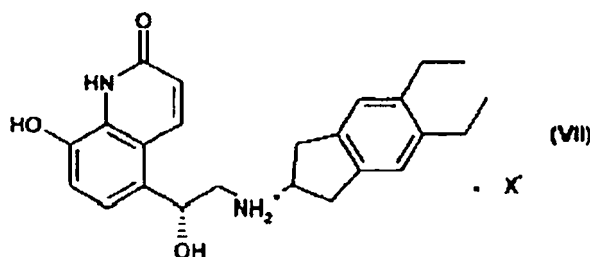
En una realización en donde el grupo protector es t-butildimetilsililo, un método preferido para remover el grupo t-butildimetilsililo en la sal que tiene la fórmula (V) es por tratamiento de la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

El disolvente utilizado en la Etapa (iv) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁-C₆, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquilamina inferior, por ejemplo, alquilaminas C₁-C₆; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos C₆-C₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano, dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahydrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, y dietileno éter; un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido propiónico; disolventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tales como metilencloruro. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es ácido acético o 2-propanol.

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

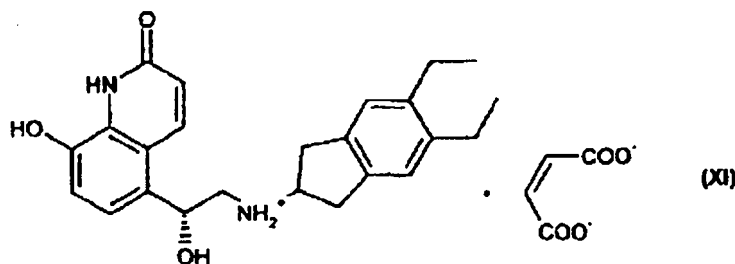
La sal que tiene la fórmula (VI) es benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En la quinta etapa, la Etapa (v), la sal que tiene la fórmula (VI) se trata con un ácido carboxílico en la presencia de un disolvente para formar una sal que tiene la fórmula (VII)



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

La sal que tiene la fórmula (VII) se aísla, preferiblemente mediante filtración. La sal que tiene la fórmula (VII) es preferiblemente maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (XI):



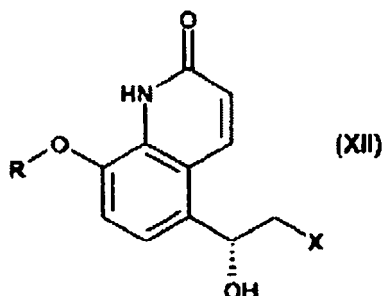
El disolvente utilizado en la Etapa (v) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁-C₆, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquil cetonas, por ejemplo, acetona y metil isobutil cetona; acetonitrilo;

heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter y dietileno éter; un ácido tal como ácido acético y ácido propiónico; disolventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados, tales como metilencloruro. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Más preferiblemente, el disolvente es etanol.

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

Como se mencionó anteriormente, la 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona se puede preparar al (a) hacer reaccionar una 8-(oxi sustituida)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona; y luego (b) tratar la 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona con una base en la presencia de un disolvente para formar 8-(oxi sustituida)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

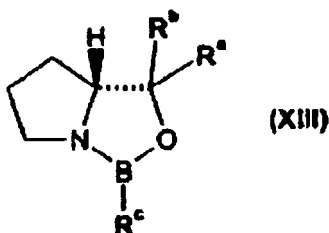
Por ejemplo, en la Etapa (a), la 8-oxi sustituida-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar una 8-oxi sustituida-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona de la fórmula (XII):



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

La 8-oxi sustituida-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona está comercialmente disponible o se puede preparar al halogenar la metilcetona correspondiente, por ejemplo utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 95/25104. La metilcetona está comercialmente disponible o se puede preparar utilizando el procedimiento descrito en European Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 19, 341-346.

Preferiblemente, el catalizador quiral es un compuesto oxazaborolidina de la fórmula (XIII):



en donde R^a y R^b se seleccionan, independientemente, de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilalifático. Preferiblemente, R^a y R^b se seleccionan, independientemente, de fenilo, 4-metilfenilo, y 3,5-dimetilfenilo. Más preferiblemente, R^a y R^b son fenilo, y R^c se selecciona de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o aril-alifático, que, en cada caso, se puede ligar a un polímero. Más preferiblemente, R^c es metilo.

R^a, R^b y R^c son preferiblemente no sustituidos pero pueden ser sustituidos, ejemplo, por uno o más, por ejemplo, dos o tres, residuos, por ejemplo, aquellos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxi, -O-CH₂-O-, -CHO, oxi C₁-C₇ sustituido, alxcanoiloxi C₂-C₈, halógeno, por ejemplo, cloro o flúor, nitro, ciano y CF₃.

Residuos de hidrocarburo alifáticos incluyen alquilo C₁-C₇, alquenilo C₂-C₇ o secundariamente alquinilo C₂-C₇. El alquenilo C₂-C₇ es, en particular, alquenilo C₃-C₇ y es, por ejemplo, 2-propenilo o 1-, 2- o 3-butenilo. Se prefiere el alquenilo C₃-C₅. El alquinilo C₂-C₇ es, en particular, alquinilo C₃-C₇ y es preferiblemente propinilo.

5

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

10

15

20

25

30

40

45

50

55



65

ES 2 326 974 T3

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

El disolvente utilizado en la Etapa (b) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo C₁₋₆, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilo C₁₋₆, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos C₆₋₁₂ alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquil cetonas, por ejemplo, acetona, metil isobutil cetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil éteres, por ejemplo, diisopropil éter, 2-metoxietil éter, y dietileno éter; disolventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y disolventes clorinados tal como metilencloruro. También se puede utilizar una combinación de disolventes. Un disolvente preferido para uso en la Etapa (b) es una combinación de acetona y agua.

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

La 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona es preferiblemente 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

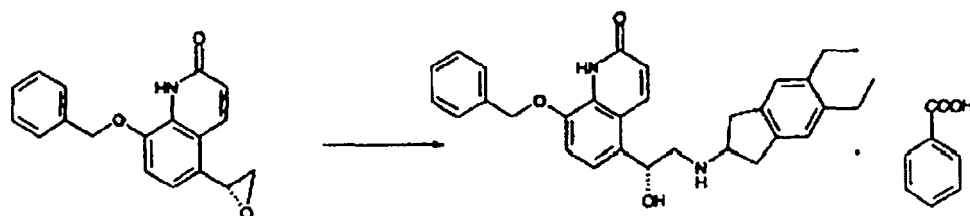
Opcionalmente, el producto 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona se puede purificar por cualquiera de las varias técnicas conocidas en el arte, tal como por cristalización.

Se prefiere especialmente la cristalización a partir de tolueno o acetona, y se puede, opcionalmente, conducir en la presencia de carbón.

La invención se ilustra por los siguiente Ejemplos.

Ejemplo 1

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

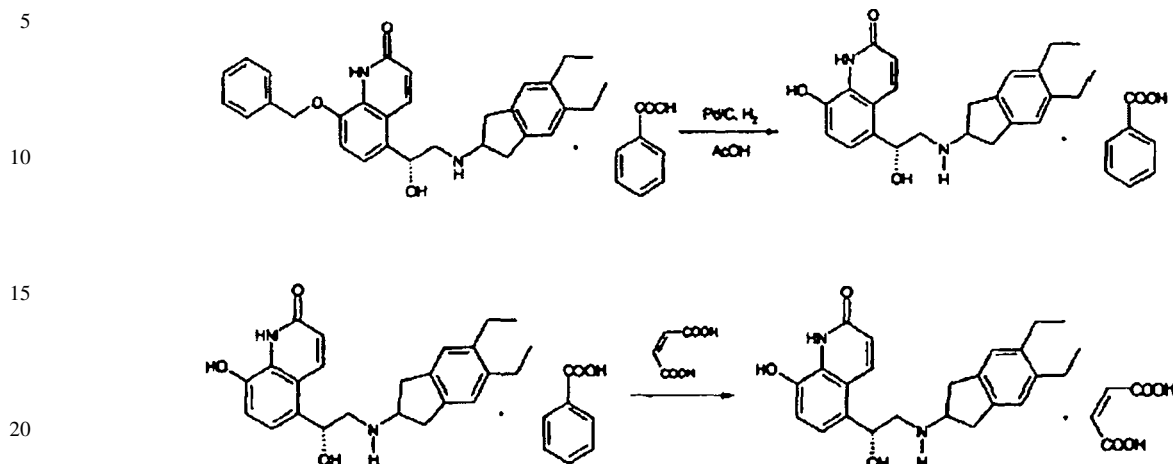


Un frasco de 4 cuellos, de 1 L equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietilindan y dietilenglicol dimetil éter. Se agrega a esta solución 36.4 gramos de 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calienta a una temperatura de 110°C y se agita a esta temperatura durante 15 horas. La solución café resultante se enfría a 70°C. A 70°C, se agrega 210 mL de etanol seguido por una solución de 30.3 gramos de ácido benzoico en 140 mL de etanol. La solución se enfría a 45-50°C y se siembra. La suspensión se enfría a 0-5°C.

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

Ejemplo 2

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



Un recipiente de hidrogenación de 1 L se carga con 40 gramos de benzoato de 8-fenilmethoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 mL de ácido acético. Se agrega paladio sobre carbón 5% (5.44 g) y la masa de reacción se hidrogena durante 2-8 horas hasta la conversión completa a 5-[(R)-2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. La mezcla se filtra sobre una almohadilla de coadyuvante de filtración. El filtrado se concentra a 50-60°C bajo vacío (100 mbar) a un volumen de 70-90 mL. Este residuo se disuelve en 400 mL de etanol y se calienta a 50-60°C. Se agrega una solución de 11.6 g de ácido maleico en 24 mL etanol y la solución clara resultante se siembra a una temperatura interna de 50°C con una suspensión de 350 mg de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona micronizada en 20 mL de isopropanol. El producto se cristaliza mediante enfriamiento lento a 0-5°C.

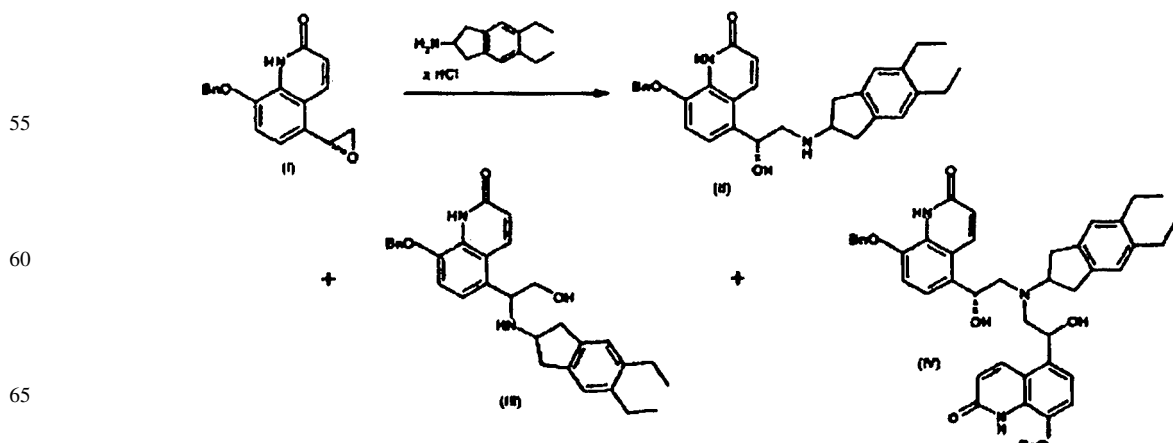
La filtración y lavado con 50 mL de etanol seguido por 25 mL de isopropanol proporciona 65 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona crudo que se purifica adicionalmente mediante cristalización a partir de 1.36 L de etanol. Esto da 24.3 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 3

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

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

La reacción se conduce como sigue:



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

TABLA 1

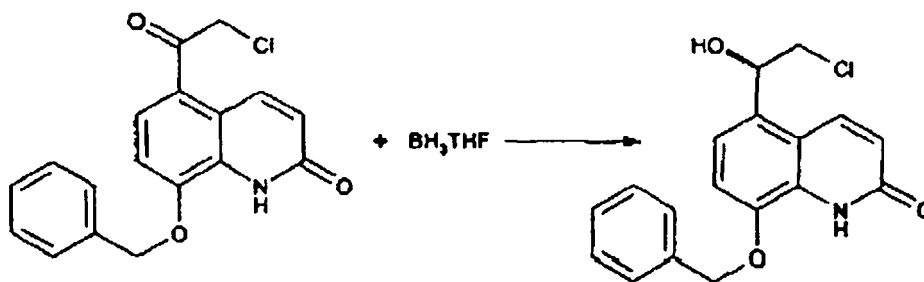
Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimiento [%]
Benzoato	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
clorhidrato	87	25

Como se establece en la Tabla 1, el porcentaje de rendimiento se basa en la cantidad de 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-ona, y la pureza se basa en la sal que tiene la fórmula (II) y según se determina por HPLC.

Así, se ha encontrado sorprendentemente que (a) el rendimiento de la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se puede incrementar significativamente al formar una sal de ácido de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi sustituida-(1H)-quinolin-2-ona; y (b) la sal de ácido se puede convertir a una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona sin aislar la base libre de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

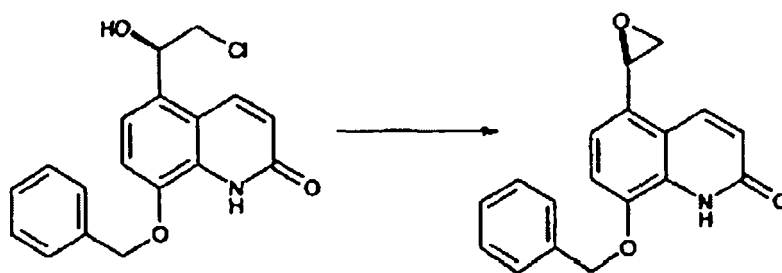
Ejemplo 4

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



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

Ejemplo 5

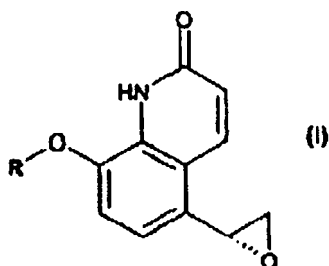
Preparación de 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona

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

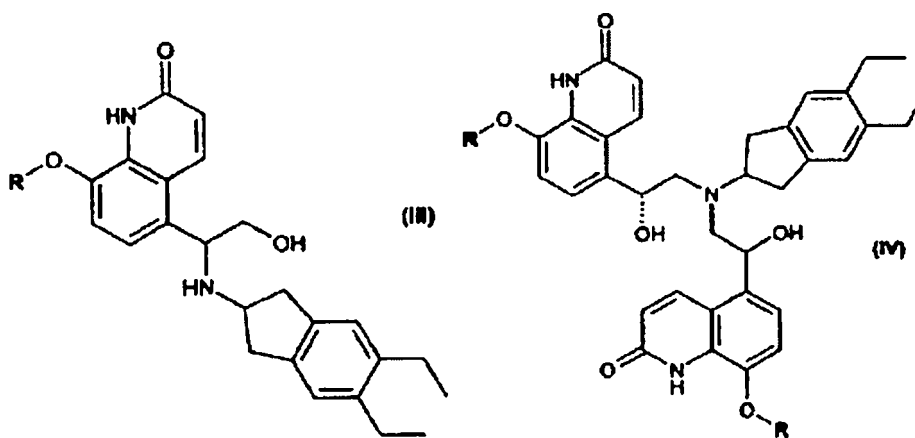
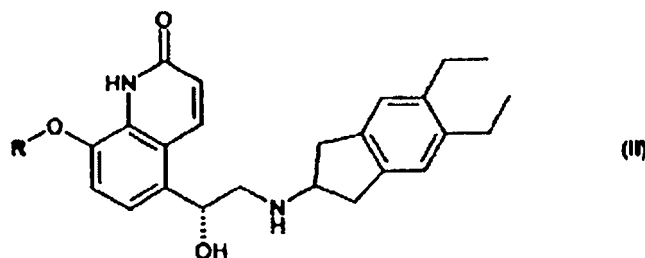
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma que comprende:

(i) hacer reaccionar 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (I)

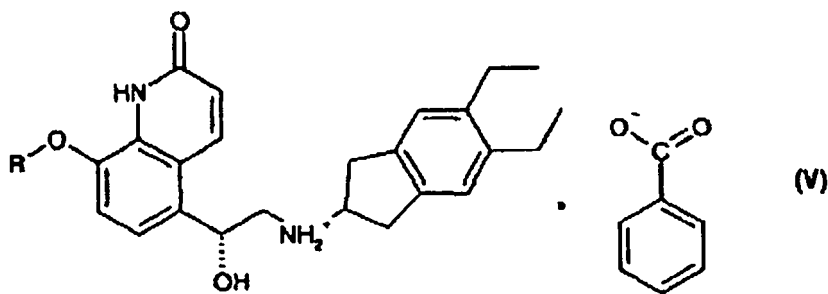


con 2-amino-(5,6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

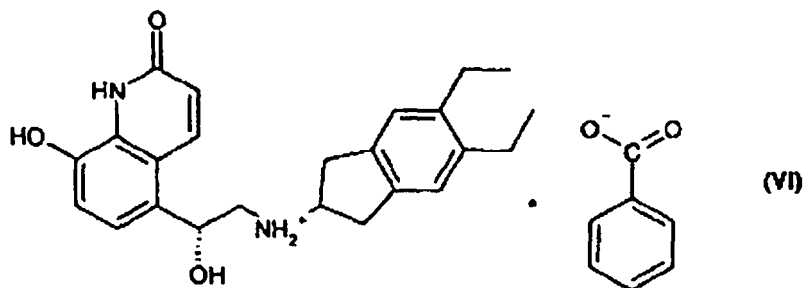
(ii) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (i) con ácido benzoico en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente que tiene la fórmula (V)



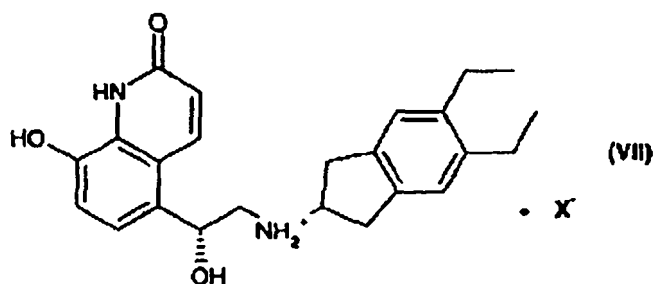
en donde R es un grupo protector;

(iii) filtrar y cristalizar la sal de benzoato de la fórmula (V);

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



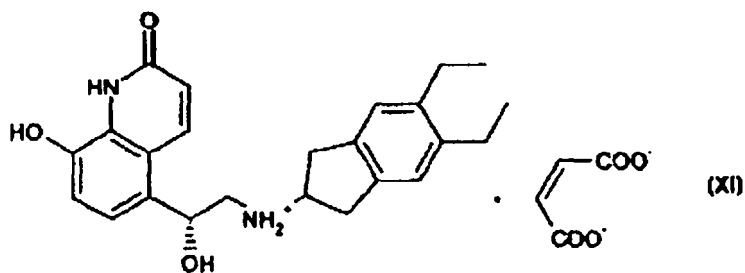
(v) tratar la sal que tiene la fórmula (VI) con un ácido carboxílico en la presencia de un disolvente para formar una sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (VII)



en donde X- es un anión.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido carboxílico en la Etapa (v) es ácido maleico.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XI)



4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo protector se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo, arilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocíclico, heteroaralquilo, haloalquilo, y sililo sustituido.

5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el grupo protector en la sal que tiene la fórmula (V) es bencilo y se remueve al tratar la sal con hidrógeno en la presencia de un catalizador.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste de paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbono activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbono, platino, platino en carbono activado, níquel Raney™ y combinaciones de los mismos.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el grupo protector en la sal que tiene la fórmula (V) es t-butildimetilsililo y se remueve al tratar la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura en la Etapa (i) es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C, la temperatura en la Etapa (ii) es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 160°C, la temperatura en la Etapa (iii) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, la temperatura en la Etapa (iv) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, y la temperatura en la Etapa (v) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C.

10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la Etapa (i) un exceso molar de 2-amino-(5-6-dietil)-indan se utiliza con base en la cantidad de 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona de la fórmula (I) se prepara mediante las etapas que comprenden:

(a) hacer reaccionar una 8-(oxi sustituida)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona; y

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

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde en la Etapa (a) la 8-oxi sustituida-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un reactivo de borano en la presencia de un catalizador quiral oxazaborolidina.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el reactivo borano se selecciona del grupo que consiste de borano-tetrahidrofurano, borano-N,N-dietilanilina y borano-sulfuro de metilo, y el catalizador viral es (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol.

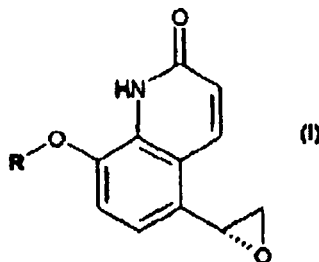
14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 13 en donde la temperatura en la Etapa (a) es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C, y la temperatura en la Etapa (b) es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma que comprende:

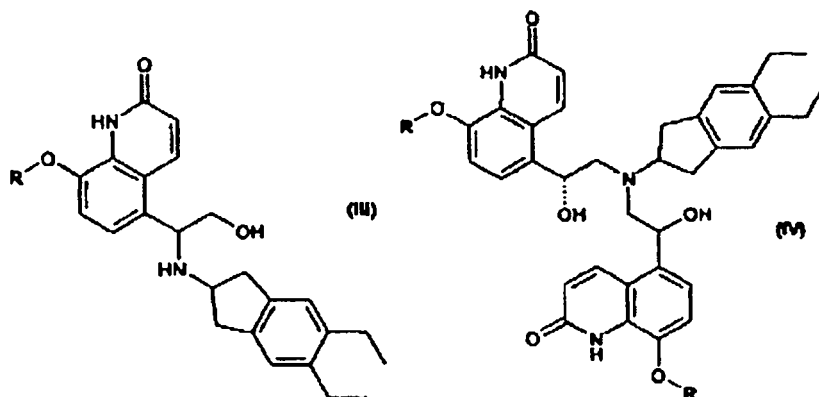
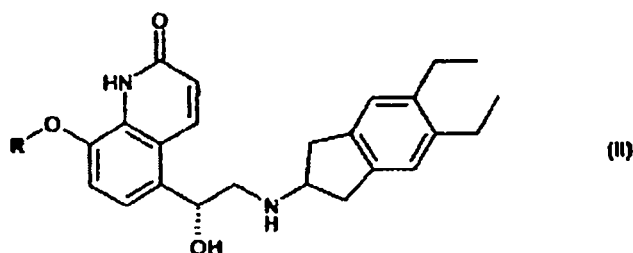
(a) hacer reaccionar una 8-(oxi sustituida)-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de reducción en la presencia de un catalizador quiral para formar 8-(oxi sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona;

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

(c) hacer reaccionar la 8-oxi sustituida-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la fórmula (I)

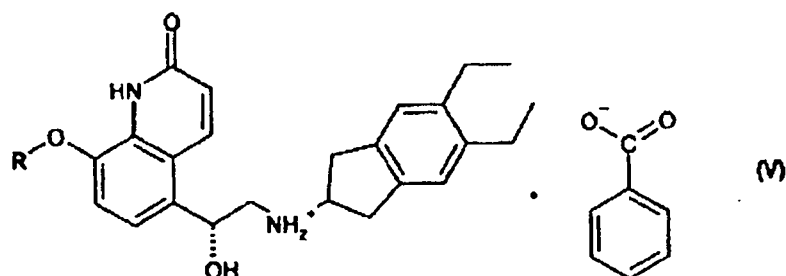


con 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV)



en donde R es un grupo protector;

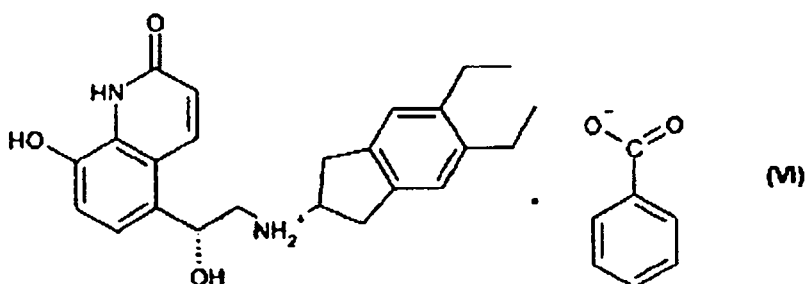
(d) tratar la mezcla de reacción preparada en la Etapa (c) con ácido benzoico en la presencia de un disolvente para formar una sal correspondiente que tiene la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector;

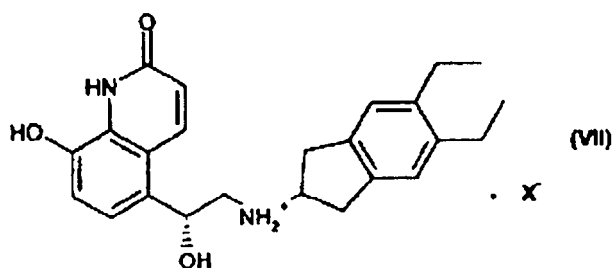
(e) filtrar y cristalizar la sal de benzoato de la fórmula (V);

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



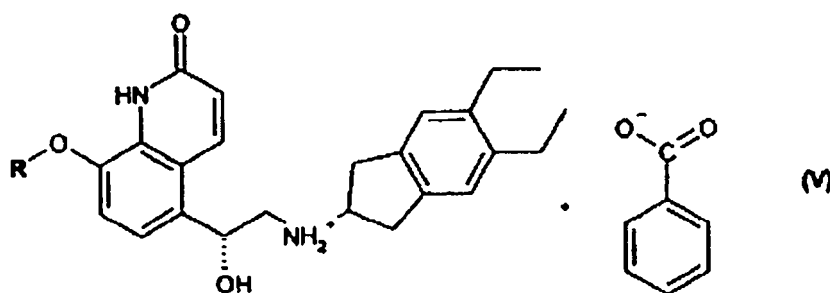
y

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



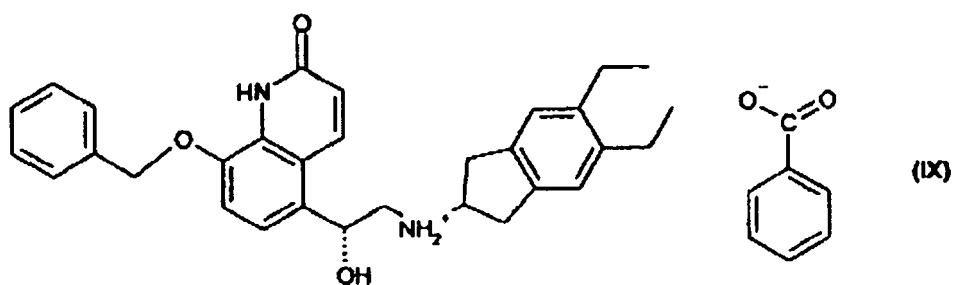
en donde X- es un anión.

16. Un compuesto que tiene la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector.

17. Un compuesto que tiene la fórmula (IX)



18. Un compuesto que tiene la fórmula (VI)

