

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-123752

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS ORGANICOS PREPARACION ENANTIO
SELECTIVA DEL DERIVADO DE QUINOLINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

Cof D 215/00

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35. CH-4056 Basel. Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

P2006/000245

SS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127752- -00000-0000
Fax: 2405-12-20 18:43:19 Dep. 2020 NUEVOS ALICUIONES
Tel. 11 PATENTE IYN
Evo: 378 FASE NACIONAL
Ad 411 PRESENTACION Folios: 148

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta'
TP 74,295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. OLIVIER LOHSE; 2. CASPAR VOGEL; 3. STEPHAN ABEL.

Dirección: 1, 2 y 3. Lichtstrasse 35, CH-4056, Basilea, Suiza; -

Nacionalidad o Domicilio: 1. Francesa; 2. Suiza; 3. Alemana

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006686

Fecha Junio 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123684

Fecha Diciembre 29, 2005

4

Título (54) PREPARACION ENANTIOSELECTIVA DEL DERIVADO DE QUINOLINA

Clasificación Internacional (51) C07D 215/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 22, 2004

(31) Número de Solicitud

0413960.6

5

Comprobante de pago No. 06 - 94.432

Fecha Diciembre 12, 2006

10

ANEX S☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-076.505

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

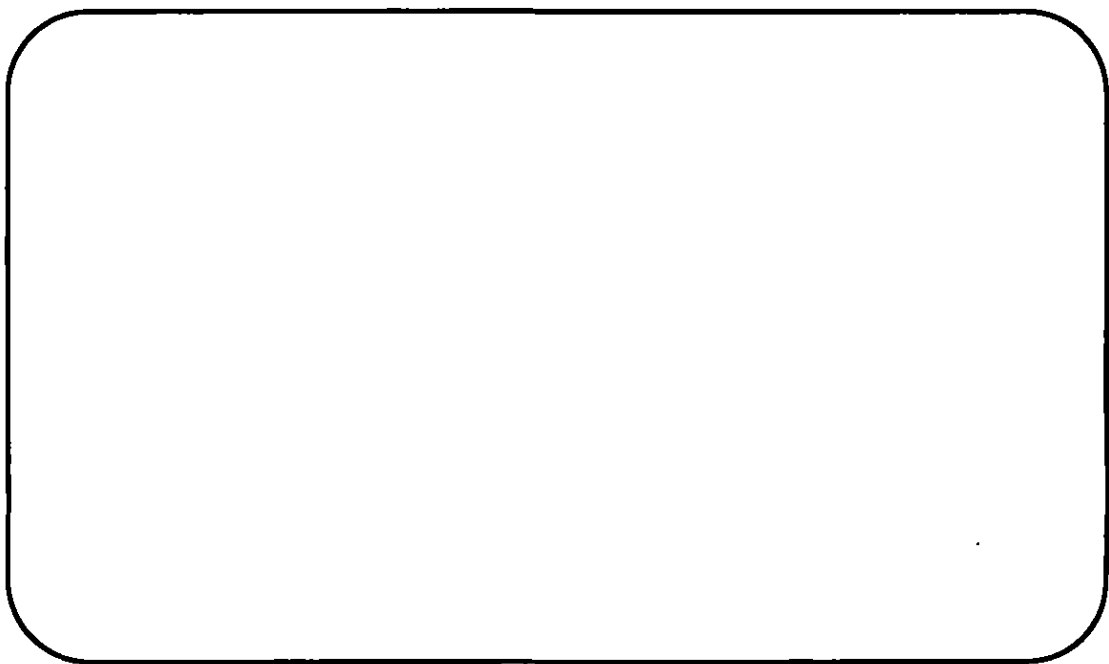
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

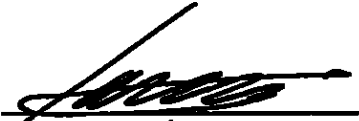
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127752- -00000-0000
Loc: 2008-12-20 18:43:19 Dep. 2000 NUEVECENTOS
TOL 11 PATENTE/IN
EVR: 378 PASSENAJUNALI
Dep 411 PASSENAJUNALI
Enero 1401

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,432
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32747904	11/12/2006	7,734,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
(Licencia 376-1093 Michoacán)

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1997

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis."

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

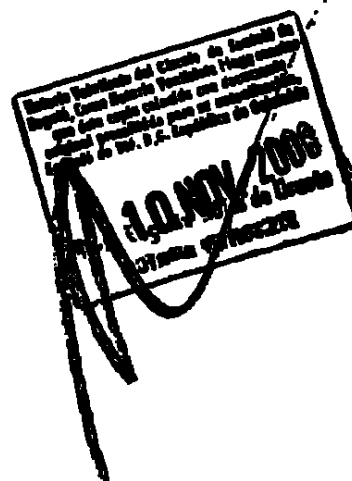
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: traseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Ministerio de Justicia

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Cortinasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

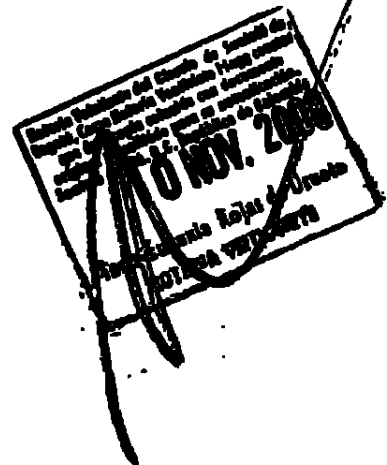
BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prot. Nr. 475/2006



APONTILLE

(Hague Convention of October 30th, 1951)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as Secretary

4. and certified by the seal of the Basel-Stadt

Certified 18.06.2006

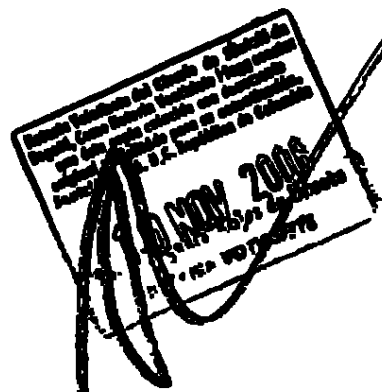
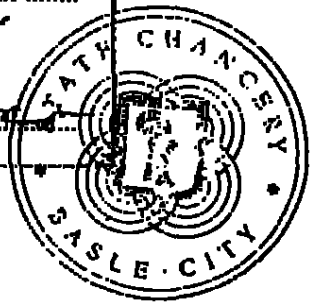
5. in Basel (Date) 6. on 18.06.2006

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 18.06.2006

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



Caso 33801-CO-PCT

DOCUMENTO DE CESION

Los suscritos en su calidad de inventores de

PREPARACION ENANTIOSELECTIVA DEL DERIVADO DE QUINOLINA

declaran que ceden y traspasan todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, con domicilio en CH-4002, Basilea, Suiza, en cuanto respecta a la República de Colombia.

(Firmado) OLIVIER LOHSE
OLIVIER LOHSE
domiciliado en
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basilea, Suiza

(Firmado) CASPAR VOGEL
CASPAR VOGEL
domiciliado en
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basilea, Suiza

(Firmado) GERHARD PENN
GERHARD PENN
domiciliado en
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basilea, Suiza

Certificación notarial de reconocimiento.

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente documento la autenticidad de las firmas de Sr. Olivier Lohse, ciudadano Francés, residente en Rixheim, Francia, de Sr. Caspar Vogel, ciudadano de Trüllikon, Suiza, residente en Benningen, Suiza; y de Sr. Gerhard Penn, ciudadano de Austria, residente en Oberwill, Suiza.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, Suiza, hoy, día 12 (doce) de diciembre de 2006 (dos mil seis)

**Firmado Dr. M. Staehelin,
Notario de Basilea**

Protocolo de legalización No. 1720/2006

APOSTILLA
(Convención de La Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Dr. M. Staehelin

3. Actuando en calidad de: Notario

4. Lleva el sello/estampilla de: (Ilegible)

5. En: Basilea

6. El: 12 de diciembre de 2006

7. Por: Cancillería municipal del Cantón de la
Ciudad de Basilea

8. Bajo el No.: 11099/18667

9. Sello / estampilla: Cancillería municipal Ciudad de
Basilea

10. Firma: Roland Eggli

CO Case 33801-CO-PCT

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

ENANTIOSELEKTIVE PREPARATION OF QUINOLINE DERIVATIVE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

✓ 

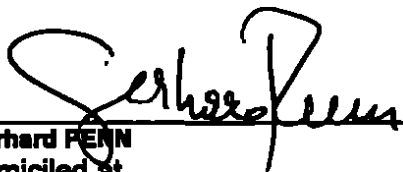
Olivier LOHSE
domiciled at
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, CH

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

✓ 

Caspar VOGEL
domiciled at
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, CH

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

✓ 

Gerhard PENN
domiciled at
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, CH

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Olivier Lohse**, French citizen, residing in Rixheim, France, of **Mr. Caspar Vogel**, citizen of Trüllikon, Switzerland, residing in Binningen, Switzerland, and of **Mr. Gerhard Penn**, Austrian citizen, residing in Oberwil, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

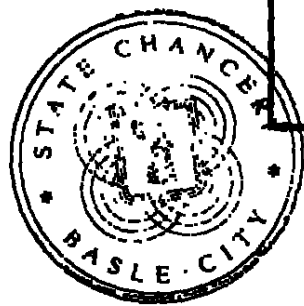
BASEL, Switzerland, this 12th (twelfth) day of December 2006 (twothousandandsix)

M. Staehelin Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 1720 /2006

APOSTILLE	
(Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)	
2. Issued by: <i>Dr. M. Staehelin</i>	
3. In what capacity: <i>Notar</i>	
4. and certified by the seal of the: <i>Basel-Stadt</i>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>12. Dez. 2006</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>1199/11557</i>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>Roland Egell</i>



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123684 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/00

(74) Agent: MOLAC, Beatrice; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/RP2005/006686

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GI, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 21 June 2005 (21.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0413960.6 22 June 2004 (22.06.2004) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

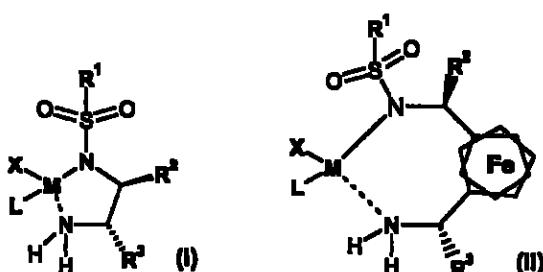
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): LOHSE, Olivier [FR/FR]; Rue des Acacias 25A, F-90000 Belfort (FR). VOGEL, Caspar [CH/CH]; Jonas Breitenstein str. 14, CH-4102 Birmingen (CH). ABEL, Stephan [DE/DE]; Altmannweg 12, 79576 Weil am Rhein (DE).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/123684 A2

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



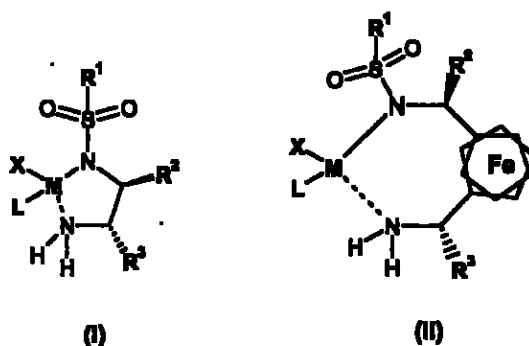
(57) Abstract: A process for preparing 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof. The process involves reacting a 5-(α-haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-(substituted oxy)-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula (I) or (II), wherein M, L, X, R¹, R² and R³ have the meanings as indicated in the specification.

ORGANIC COMPOUNDS

The present invention provides a practical and high-yielding process for the large scale manufacture of 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones with high enantiomeric purity, which are useful intermediates from which to prepare 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salts.

5-[(*R*)-2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salts are β -selective adrenoceptor agonists with potent bronchodilator activity. For example, 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one maleate is especially useful for treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

In a first aspect the invention provides a process for preparing 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof comprising reacting a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-(substituted oxy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II



wherein

M is Ru, Rh, Ir, Fe, Co or Ni;

L is C₆-C₂₄-aryl or a C₆-C₂₄-aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue, in either case being optionally linked to a polymer;

X is hydrogen or halo;

R¹ is a C₁-C₁₀-aliphatic, C₃-C₁₀-cycloaliphatic, C₃-C₁₀-cycloaliphatic-C₁-C₁₀-aliphatic, C₆-C₂₄-aryl, C₆-C₂₄-aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue or a 4- to 12-membered heterocyclic group, which, in each case, is optionally linked to a polymer; and

R² and R³ are phenyl,

or R² and R³ together with the carbon atom to which they are attached form a cyclohexane or cyclopentane ring.

This process provides an efficient process for preparing 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones, especially 8-phenylmethoxy-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, for large scale production with high enantiomeric purity and yield.

Terms used in the specification have the following meanings:

"Halo" or "halogen" as used herein denotes an element belonging to group 17 (formerly group VII) of the Periodic Table of Elements, which may be, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preferably halo or halogen is chlorine, bromine or iodine.

"C₁-C₁₀-Aliphatic residue or group" as used herein denotes an acyclic, saturated or unsaturated, non-aromatised hydrocarbon group having up to 10 carbon atoms, for example C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl or C₂-C₁₀-alkynyl. Preferably the C₁-C₁₀-aliphatic residue or group is a C₁-C₄-aliphatic residue or group, especially ethyl, propyl or butyl.

"C₃-C₁₀-Cycloaliphatic residue or group" as used herein denotes a cyclic, saturated or unsaturated, non-aromatised hydrocarbon group having 3 to 10 carbon atoms, for example C₃-C₁₀-cycloalkyl or C₃-C₁₀ cycloalkenyl. Preferably the C₃-C₁₀-cycloaliphatic residue or group is a C₃-C₆-cycloaliphatic residue or group, especially C₃-C₁₀-cycloalkyl or C₃-C₁₀-cycloalkenyl.

"C₃-C₁₀-Cycloaliphatic-C₁-C₁₀-aliphatic residue or group" as used herein denotes a C₁-C₁₀-aliphatic residue or group as hereinbefore defined that is substituted by a C₃-C₁₀-cycloaliphatic residue or group as hereinbefore defined, for example C₃-C₁₀-cycloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl-C₂-C₁₀-alkenyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl-C₂-C₁₀-alkynyl, C₃-C₁₀-cycloalkenyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkenyl-C₂-C₁₀-alkenyl, C₃-C₁₀-cycloalkenyl-C₂-C₁₀-alkynyl, C₃-C₁₀-cycloalkynyl-C₁-C₁₀-alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkynyl-C₂-C₁₀-alkenyl or C₃-C₁₀-cycloalkynyl-C₂-C₁₀-alkynyl. Preferably the C₃-C₁₀-cycloaliphatic-C₁-C₁₀-aliphatic residue or group is a C₃-C₆-cycloaliphatic-C₁-C₄-aliphatic residue or group, especially cyclopropylmethyl.

"C₆-C₂₄-Aryl residue or group" as used herein denotes aryl having 6 to 24 carbon atoms. The C₆-C₂₄-aryl residue is preferably unsubstituted, however, it may be substituted, for

example, by one or more, e.g., two or three, residues, e.g., those selected from halo, C₁-C₁₀-alkyl, halo-C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₁-C₁₀-alkoxy, hydroxy, -CHO, C₁-C₁₀ substituted oxy, C₂-C₁₀-alkanoyl-oxy, phenyl, phenoxy, halo-substituted-phenoxy, amino, C₁-C₁₀-alkylamino, di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, nitro, cyano and CF₃. Preferably the C₆-C₂₄-aryl residue or group is a C₆-C₂₀-aryl residue or group, especially phenyl, isopropylmethylbenzene (cymene), benzene, hexamethylbenzene, mesitylene, 4-chloro-4-phenoxy-phenyl, 4-phenoxy-phenyl, 5-dimethylamino-1-naphthyl, 5-diethylamino-1-naphthyl, 5-nitro-1-naphthyl, 2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 4-vinylphenyl, 4-biphenyl, 9-anthracenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, tolyl, phenanthryl, dimethyl-(naphthalene-1-yl)-amine, mono to tris(trifluoromethyl)phenyl, chrysenyl or perylenyl.

"C₆-C₂₄-Aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue or group" as used herein denotes a C₁-C₁₀-aliphatic residue or group as hereinbefore defined that is substituted by a C₆-C₂₄-aryl residue or group as hereinbefore defined. Preferably the C₆-C₂₄-aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue or group aryl-aliphatic residue is a C₆-C₂₀-aryl-C₁-C₄-aliphatic residue or group, especially phenyl-C₁-C₄-alkyl, phenyl-C₂-C₄-alkenyl or phenyl-C₂-C₄-alkynyl.

"C₁-C₁₀-Alkyl" as used herein denotes straight chain or branched alkyl having 1 to 10 carbon atoms. Preferably, C₁-C₁₀-alkyl is C₁-C₄-alkyl.

"C₂-C₁₀-Alkenyl" as used herein denotes straight chain or branched alkenyl having 2 to 10 carbon atoms. Preferably, C₂-C₁₀-alkenyl is C₂-C₄-alkenyl.

"C₂-C₁₀-Alkynyl" as used herein denotes straight chain or branched alkynyl having 2 to 10 carbon atoms. Preferably, C₂-C₁₀-alkynyl is C₂-C₄-alkynyl.

"C₃-C₁₀-Cycloalkyl" as used herein denotes cycloalkyl having 3 to 10 ring carbon atoms, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, any of which can be substituted by one, two or more C₁-C₄-alkyl groups, particularly methyl groups. Preferably, C₃-C₁₀-cycloalkyl is C₃-C₈-cycloalkyl, especially C₃-C₆-cycloalkyl.

"C₃-C₁₀-Cycloalkenyl" as used herein denotes cycloalkenyl having 3- to 10-ring carbon atoms, for example cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl or cyclooctenyl, any of which can be substituted by one, two or more C₁-C₄-alkyl groups, particularly methyl groups. Preferably, C₃-C₁₀-cycloalkenyl is C₃-C₈-cycloalkenyl, especially

C₃-C₄-cycloalkenyl, in particular, cyclopent-2-en-yl, cyclopent-3-en-yl, cyclohex-2-en-yl or cyclohex-3-en-yl.

"Benzo-C₃-C₁₀-cycloalkyl" as used herein denotes C₃-C₁₀-cycloalkyl as hereinbefore defined attached at two adjacent carbon atoms to a benzene ring. Preferably, benzo-C₃-C₁₀-cycloalkyl is benzo-C₃-C₈-cycloalkyl, especially, benzocyclohexyl (tetrahydronaphthyl).

"C₃-C₁₀-Cycloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl" as used herein denotes C₁-C₁₀-alkyl as hereinbefore defined that is substituted by C₃-C₁₀-cycloalkyl as hereinbefore defined. Preferably, C₃-C₁₀-cycloalkyl-C₁-C₁₀-alkyl cycloalkylalkyl is C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl.

"C₇-C₃₄-Aralkyl" as used herein denotes straight-chain or branched C₆-C₃₄-aryl-C₁-C₁₀-alkyl, and may be, e.g., one of the C₁-C₁₀-alkyl groups mentioned hereinbefore, particularly one of the C₁-C₄-alkyl groups, substituted by phenyl, tolyl, xylyl or naphthyl. Preferably, C₇-C₃₄-aralkyl is C₇-C₁₄-aralkyl, especially phenyl-C₁-C₄-alkyl, particularly benzyl or 2-phenylethyl.

"C₁-C₁₀-Alkoxy" as used herein denotes straight chain or branched alkoxy having 1 to 10 carbon atoms. Preferably, C₁-C₁₀-alkoxy is C₁-C₄-alkoxy.

"4- to 12-membered heterocyclic group" as used herein denotes a monovalent heterocyclic group having 4 to 12 carbon atoms and one, two, three or four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. The 4- to 12-membered heterocyclic group may be, for example, a monocyclic ring with one nitrogen, oxygen or sulfur atom, such as azetidiny, pyrrol, pyridyl, piperidyl, pyranly, furyl, tetrahydrofuryl or thienyl, a monocyclic ring with two hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, such as imidazolyl, pyrimidinyl, piperazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, morpholiny or thiomorpholiny, or a bicyclic ring such as benzazole, indole, benzimidazole, indazole, benzothiophene, benzothiazole or benzodioxole. The 4- to 12-membered heterocyclic group can be an unsubstituted or substituted. Preferred substituents on the heterocyclic ring include halo, cyano, hydroxy, carboxy, aminocarbonyl, nitro, C₁-C₁₀-alkyl, hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl and phenyl-C₁-C₄-alkyl. Preferably, the 4- to 12-membered heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group, especially a monocyclic ring having one or two nitrogen or oxygen atoms such as pyranly or 2-, 3- or 4-pyridyl, or one nitrogen atom and one oxygen atom, in the ring and optionally substituted on a ring nitrogen atom by C₁-C₄-alkyl, hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl or phenyl-C₁-C₄-alkyl, or a bicyclic ring such as benzo[1,3]-dioxole.

"Halo-C₁-C₁₀-alkyl" as used herein denotes straight-chain or branched alkyl as hereinbefore defined that is substituted by one or more, e.g., one, two or three, halogen atoms as hereinbefore defined. Preferably, halo-C₁-C₁₀-alkyl is halo-C₁-C₄-alkyl, especially where halo is fluorine or chlorine.

"Substituted silyl group" as used herein denotes is preferably a silyl group substituted with at least one C₁-C₁₀-alkyl group as herein defined.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

In a preferred embodiment of the process for preparing 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof the chiral agent has formula I or II as hereinbefore defined, wherein

M is ruthenium;

L is isopropylmethylbenzene, benzene, hexamethylbenzene or mesitylene;

X is hydrogen or halo, preferably chloro;

R¹ is phenyl, 2- or 3- or 4-pyridyl, 4'-chloro-4-phenoxy-phenyl, 4-phenoxy-phenyl, 5-dimethylamino-1-naphthyl, 5-nitro-1-naphthyl, 2-, 3-, 4-nitrophenyl, 4-vinylphenyl, 4-biphenyl, 9-anthracenyl, 2-, 3- or 4-hydroxyphenyl, tolyl, phenanthryl, benzo[1,3]-dioxole, dimethyl(naphthalene-1-yl)-amine, mono to tris(trifluoromethyl)phenyl, chrysenyl, perylenyl or pyranly; and

R² and R³ are both phenyl.

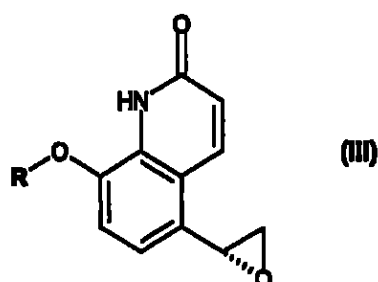
In a particularly preferred embodiment of the process for preparing 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof the chiral agent is a ruthenium based chiral agent, especially RuCl[(1*S*,2*S*)-*p*-TsN-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂](η⁶-*p*-cymene).

In a second aspect the invention provides a process for preparing 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salts comprising:

- (i) reacting a 5-(α-haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-substituted oxy-5-[(*R*)-

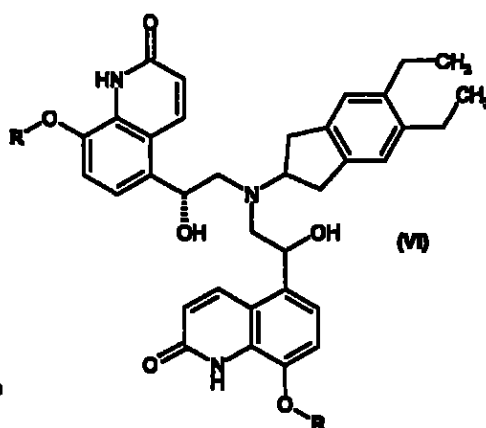
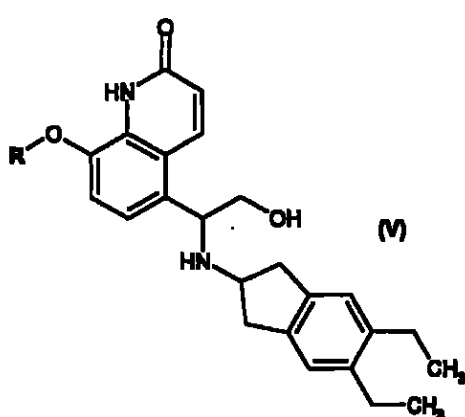
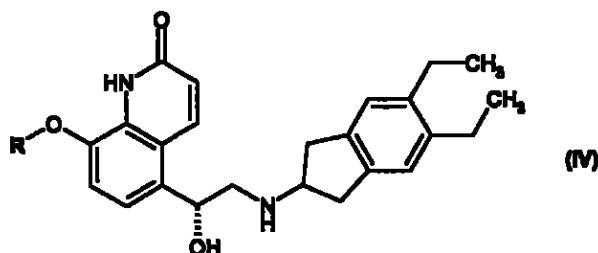
2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II as hereinbefore defined;

- (ii) treating the 8-substituted oxy-5-(*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one with a base in the presence of a solvent to form a 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one of formula III



wherein R is a protecting group;

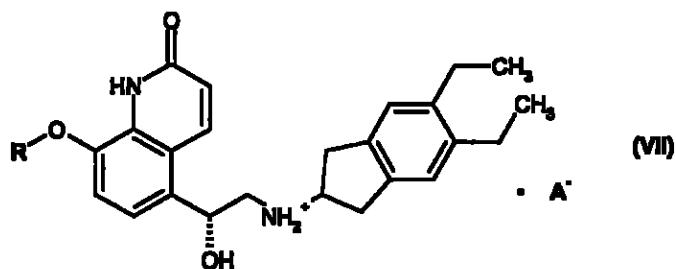
- (iii) reacting the 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one of formula III where R is as hereinbefore defined, with 2-amino-(5-6-diethyl)-indan to form a reaction mixture containing compounds having formulae IV, V and VI



wherein R is a protecting group;

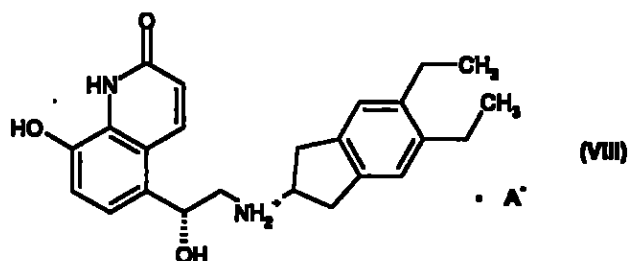
(iv) treating the reaction mixture prepared in Step (iii) with an acid in the presence of a solvent to form a corresponding salt;

(v) isolating and crystallizing a salt having formula VII



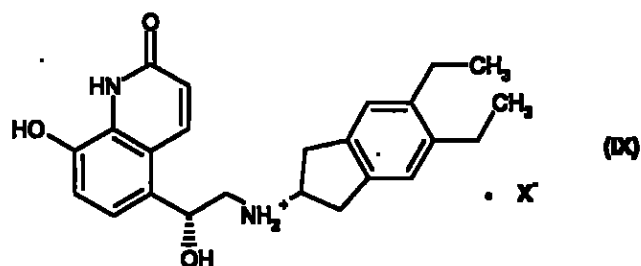
wherein R is a protecting group and A⁻ is an anion;

(vi) removing the protecting group from the salt having formula VII in the presence of a solvent to form a salt having Formula VIII



wherein A⁻ is an anion; and

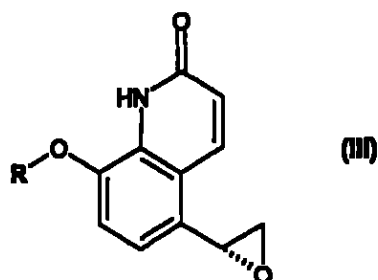
(vii) treating the salt having formula VIII with an acid in the presence of a solvent to form 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salt having formula IX



wherein X⁻ is an anion.

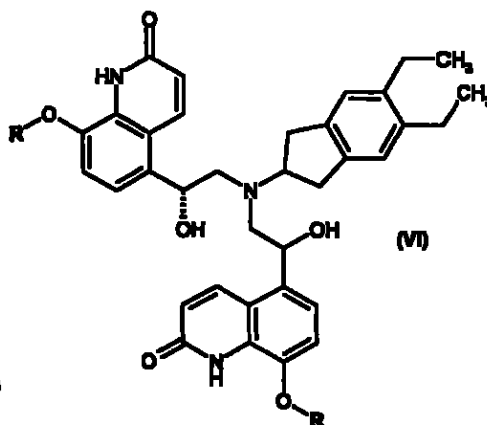
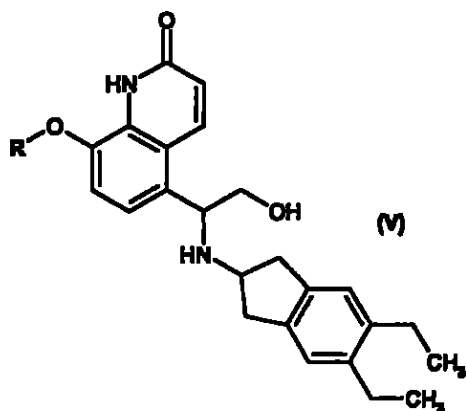
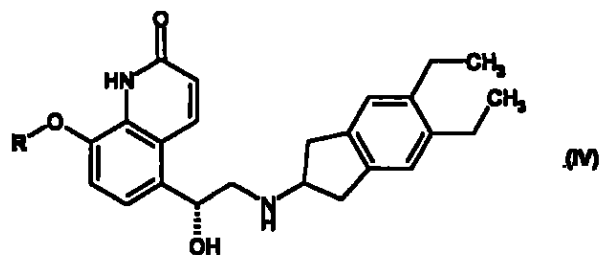
In a third aspect the invention provides a process for preparing 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salts comprising:

- (a) reacting
 - (i) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent and a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or
 - (ii) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent to form 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one, and treating, in-situ, the 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or
 - (iii) 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one;
- (b) reacting the 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one prepared in Step (a) with a compound having the formula R-Q in the presence of a base and a solvent to form 5-acetyl-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one, wherein R is a protecting group and Q is a leaving group;
- (c) reacting the 5-acetyl-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a halogenating agent in the presence of a solvent to form a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one;
- (d) reacting the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II as hereinbefore defined;
- (e) treating the 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one with a base in the presence of a solvent to form a 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one of formula III



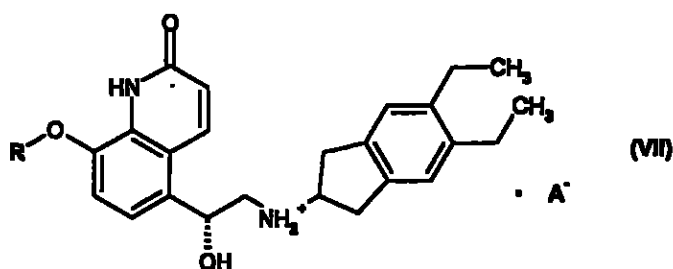
wherein R is a protecting group;

- (f) reacting the 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one of formula III where R is as hereinbefore defined, with 2-amino-(5-6-diethyl)-indan to form a reaction mixture containing compounds having formulae IV, V and VI



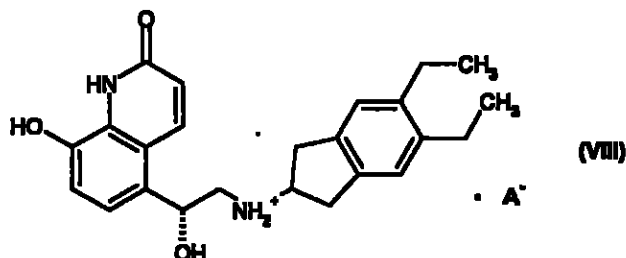
wherein R is a protecting group;

- (g) treating the reaction mixture prepared in Step (f) with an acid in the presence of a solvent to form a corresponding salt;
- (h) isolating and crystallizing a salt having formula VII



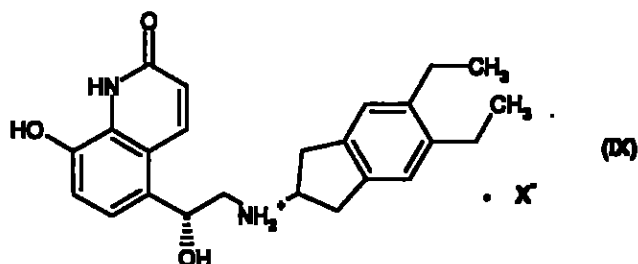
wherein R is a protecting group and A⁻ is an anion;

- (i) removing the protecting group from the salt having formula VII in the presence of a solvent to form a salt having Formula VIII



wherein A⁻ is an anion; and

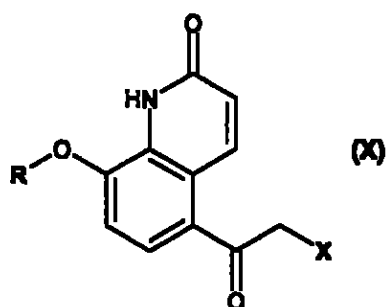
- (j) treating the salt having formula VIII with an acid in the presence of a solvent to a form 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salt having formula IX



wherein X⁻ is an anion.

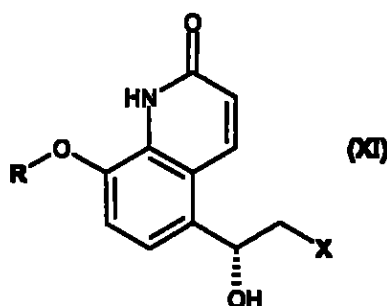
In a first aspect the present invention provides a process for preparing 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof comprising reacting a 5-(α-haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent of formula I or II and a base to form a 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one.

The 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one has formula X



wherein R is a protecting group; and X is a halogen. The halogen is selected from bromine, chlorine, fluorine and iodine. Preferably, the halogen is chlorine.

The 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one has formula XI



wherein R is a protecting group; and X is a halogen. The halogen is selected from bromine, chlorine, fluorine and iodine. Preferably, the halogen is chlorine.

The chiral agent is a compound of formula I or II as hereinbefore defined.

M is ruthenium, rhodium, iridium, iron, cobalt or nickel, but it is preferably ruthenium.

L is preferably isopropylmethylbenzene, benzene, hexamethylbenzene or mesitylene, but especially isopropylmethylbenzene. L is optionally linked to a polymer. Suitable polymers include polystyrene (PS), cross-linked PS (J), polyethylene glycol (PEG) or a silica gel residue (Si). Examples are NH-R⁴, wherein R⁴ is C(O)(CH₂)_n-PS or C(O)NH(CH₂)_n-PS; and -O-Si(R⁵)₂(CH₂)_nR⁶, wherein n is 1-7, R⁵ is C₁-C₆ alkyl, e.g., ethyl, and R⁶ is a polystyrene, cross-linked polystyrene, polyethylene glycol or a silica gel residue.

X is hydrogen or halo. It is preferably halo, especially chloro.

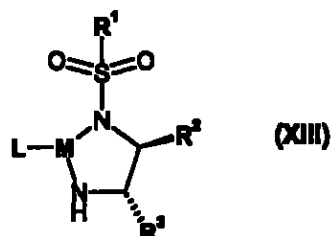
R¹ is preferably phenyl, 2- or 3- or 4-pyridyl, 4'-chloro-4-phenoxy-phenyl, 4-phenoxy-phenyl, 5-dimethylamino-1-naphthyl, 5-nitro-1-naphthyl, 2-, 3-, 4-nitrophenyl, 4-vinylphenyl, 4-biphenyl, 9-anthracenyl, 2-, 3- or 4-hydroxyphenyl, tolyl, phenanthryl, benzo[1,3]-dioxole, dimethyl(naphthalene-1-yl)-amine, mono to tris(trifluoromethyl)phenyl, chrysenyl, perylenyl or pyrenyl.

R¹ is optionally linked to a polymer. Suitable polymers include polystyrene (PS), cross-linked PS (J), polyethylene glycol (PEG) or a silica gel residue (Si). Examples are NH-R⁴, wherein R⁴ is C(O)(CH₂)_n-PS or C(O)NH(CH₂)_n-PS; and -O-Si(R⁵)₂(CH₂)_nR⁶, wherein n is 1-7, R⁵ is C₁-C₆ alkyl, e.g., ethyl, and R⁶ is a polystyrene, cross-linked polystyrene, polyethylene glycol or a silica gel residue.

R² and R³ are preferably both phenyl.

Chiral agents of formula I and their use in asymmetric hydrogen transfer reactions between alcohols or formic acid and ketones are described in K. Haack et al *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, Vol 36, no.3, pages 285-288, the contents of which is incorporated herein by reference.

The chiral agent of formula I reacts with a base, such as potassium hydroxide or triethylamine, in a solvent such as CH₂Cl₂, methanol, dimethylformamide, or dimethylacetamide or a mixture of methanol and dimethylformamide or a mixture of methanol and dimethylacetamide, and upon elimination of a hydrogen halide forms a compound of formula XIII



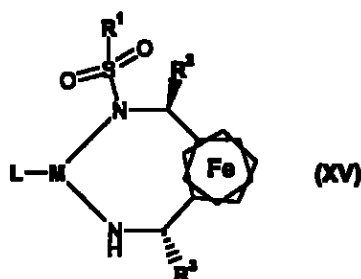
wherein M, L, R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined. The compound of formula XIII reacts with a reducing agent to form the compound of formula I where X is hydrogen.

Preferably the process of the present invention is carried out by adding a chiral agent of formula I as hereinbefore defined where X is halo to the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one and the reducing agent in the presence of a base such as potassium

hydroxide or triethylamine in a solvent such as a mixture of methanol and dimethylformamide or a mixture of methanol and dimethylacetamide. The base converts the chiral agent of formula I where X is halo to the compound of formula XIII which, itself, reacts with the reducing agent to form the chiral agent of formula I where X is hydrogen. As an alternative, the compound of formula I where X is halo is formed *in situ* by adding a metal-halide dimer such as $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ and a chiral ligand such as (1S,2S)-(+)-N-p-tosyl-1,2-diphenylethylenediamine separately.

The process of the present invention may also be carried out by adding a chiral agent of formula II to the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one and the reducing agent in the presence of a base.

Chiral agents of formula II include those that are described in Puentener et al *Tetrahedron Letters*, 1996, Vol 37, no.45 pages 8165-8168, the contents of which is also incorporated herein by reference. The chiral agent of formula II reacts with a base, such as potassium hydroxide or triethylamine, in a solvent such as CH_2Cl_2 , methanol, dimethylformamide or dimethylacetamide or a mixture of methanol and dimethylformamide or a mixture of methanol and dimethylacetamide, and upon elimination of a hydrogen halide forms a compound of formula XV

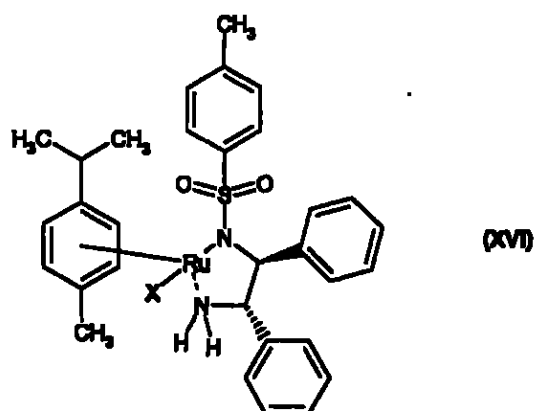


wherein M, L, R^2 and R^3 are as hereinbefore defined. The compound of formula XV reacts with a reducing agent to form the chiral agent of formula II as hereinbefore defined where X is hydrogen.

The process of the present invention may be carried out by adding a pre-prepared chiral agent of formula II to the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one and the reducing agent in the presence of a base. For example, a chiral agent of formula II where X is halo is added to the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one and the reducing agent in the presence of a base and a solution of potassium hydroxide in a solvent. The base converts the chiral agent of formula II where X is halo to the compound of formula XV

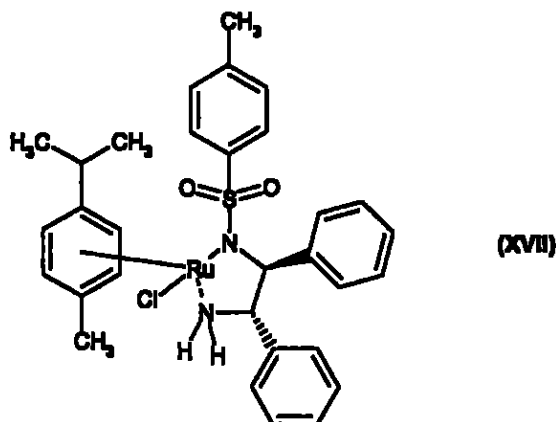
which, itself, reacts with the reducing agent to form the chiral agent of formula I where X is hydrogen. As an alternative, the compound of formula II where X is halo is formed *in situ* by adding a metal-halide dimer and a chiral ligand separately.

The chiral agent is preferably a pre-prepared compound of formula I, especially a compound of formula XVI



where X is hydrogen or halo. Preferably the chiral agent is $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TaN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$.

Alternatively, the chiral agent is a compound of formula I where X is halo that is formed *in situ* by adding the metal-halide dimer and the chiral ligand separately. For example, $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TaN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$ can be formed by reacting the RuCl_2 dimer, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, together with the chiral ligand, $S,S\text{-TaDPEN}$ ($(1S,2S)\text{-}p\text{-TaNH-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2$), *in situ* to give $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TaN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$, which has formula XVII



using the procedure described in K. Haack et al *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, Vol 36, no.3, pages 285-288.

Suitable reducing agents include formic acid, primary alcohols and secondary alcohols. Preferred reducing agents include formic acid, 2-propanol and 3-pentanol.

When the chiral agent is a ruthenium based agent, the reducing agent is preferably 2-propanol, 3-pentanol or formic acid. More preferably, the formic acid is used in the presence of an amine, most preferably a tertiary amine such as triethylamine, tributyl amine, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine, 1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine and N,N-diisopropylethylamine. The reducing agent may also be used as a solvent, especially 2-propanol and most preferably formic acid.

The amount of chiral agent is preferably between about 0.1 to about 10 mole %, especially between about 0.8 and 1 mole %, referring to the compound of formula X.

The reaction is carried out in the presence of a base. The temperature used is preferably from about -10 °C to about 80 °C, but especially from about 0 °C to about 50 °C.

When the reducing agent is formic acid the base is preferably a tertiary amine, for example triethylamine. Triethylamine is preferably used in molar excess to formic acid as this significantly accelerates this reaction. This allows the reaction to be performed at a lower temperature, for example from about 25 °C to about 50 °C, but preferably about 30 °C. This also provides for better enantioselectivities i.e. more of the R isomer of compound of formula X is produced and less of the S isomer of that compound is produced. Preferably the molar ratio of triethylamine to formic acid is from 1:1 to 2:5, but especially about 1:2. When the reducing agent is an alcohol the base is preferably potassium hydroxide or sodium hydroxide.

A solvent is preferably used. The solvent is preferably an alkyl acetate, e.g. a C₁-C₆-alkyl acetate such as ethyl acetate, isopropyl acetate or butyl acetate, a lower alkyl alcohol, e.g. a C₁-C₄-alkyl alcohol such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol or pentanol; an aliphatic C₁-C₁₂-hydro-carbon such as isooctane, heptane; dimethylformamide; dimethylacetamide; an aromatic hydrocarbon such as toluene or benzene; acetonitrile; a heterocycle such as tetrahydrofuran; a dialkyl ether such diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether or diethylene ether; an aqueous solvent such as water; an ionic liquid; or a chlorinated solvent such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. When the

chiral agent is a ruthenium based agent the solvent is preferably methanol, methylene-chloride, dimethylformamide or dimethylacetamide. However a combination of methanol and dimethylformamide or a combination of methanol and dimethylacetamide is especially preferred, for example using 90 volumes of methanol with 10 volumes dimethylformamide/dimethylacetamide.

Preferably the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one is reacted with formic acid in the presence of a chiral ruthenium agent and a tertiary amine to form the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one. The 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one of formula XI is preferably 8-phenyl-methoxy-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one.

The 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one product is optionally purified by any of the various techniques known to the art, for example by crystallization, and optionally in the presence of charcoal.

As mentioned above, the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones that are prepared from 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-ones in accordance with the first aspect of the present invention may be used to prepare 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salts. The second aspect of the present invention involves reacting a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form an 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one (step i), and its subsequent conversion to a 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one salt (steps ii through vii).

Step (i) is carried out as described above in connection with the first aspect of the present invention.

In step (ii) the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one formed in step (i) is converted to an 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one.

In a preferred embodiment of the invention, the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one is reacted with the reducing agent in the presence of the chiral agent and a base to form the 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one in a single step i.e.

steps (i) and (ii) are combined. The base is preferably potassium *t*-butoxide, potassium hydroxide or potassium isopropoxide.

Alternatively, the chiral agent is prepared *in situ*, for example by adding $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ together with a chiral ligand, such as *S,S*-TsDPEN ((1*S*,2*S*)-*p*-TsNH-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂) to give $\text{RuCl}[(1*S*,2*S*)-p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene)$, which is converted upon addition of a base such as potassium hydroxide or triethylamine, to give $\text{RuH}[(1*S*,2*S*)-p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene)$.

The base used in step (ii) is preferably ethoxide, sodium hydroxide, potassium phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogencarbonate or caesium carbonate, but especially potassium carbonate. A combination of bases may also be used.

The solvent used in Step (ii) is preferably an alkyl acetate, e.g. a C₁-C₆-alkyl acetate such as ethyl acetate, isopropyl acetate or butyl acetate; a lower alkyl alcohol, e.g. a C₁-C₆-alkyl alcohol such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol or pentanol; an aliphatic C₁-C₁₂-hydrocarbon such as isooctane, heptane; dimethylformamide; an aromatic hydrocarbon such as toluene or benzene; a dialkyl ketone such as acetone, ethyl methylketone (2-butanone) or methyl isobutyl ketone; acetonitrile; a heterocycle such as tetrahydrofuran; a dialkyl ether such diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether or diethylene ether; an aqueous solvent such as water; an ionic liquid; or a chlorinated solvent such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. A preferred solvent for use in Step (ii) is a combination of acetone and water, however a combination of 2-butanone and water is especially preferred.

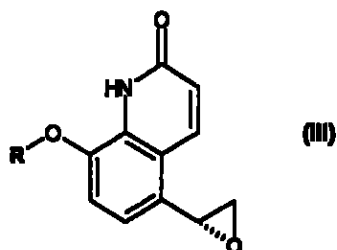
The temperature used in Step (ii) is preferably from about 10 °C to about 160 °C. More preferably, the temperature is from about 30 °C to about 90 °C, but especially from about 50 °C to about 80 °C.

The 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one is preferably 8-phenylmethoxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one.

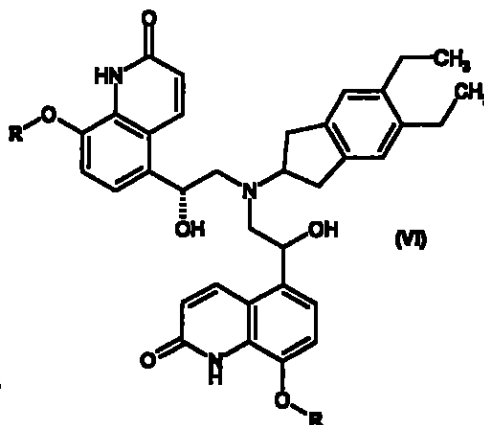
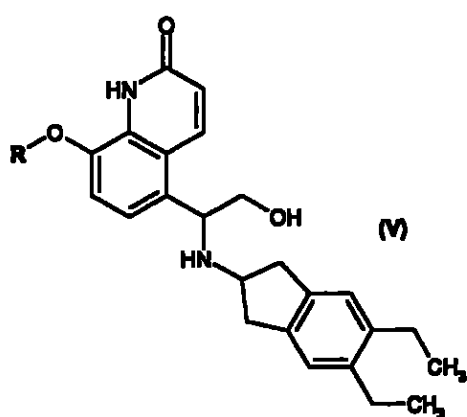
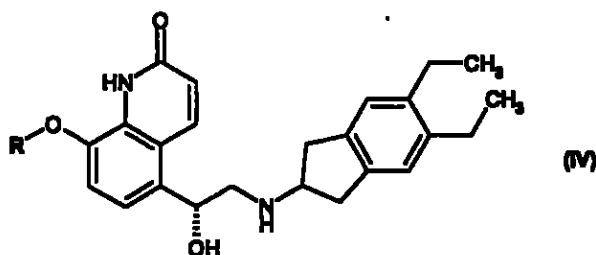
The 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one product is optionally purified by any of the various techniques known to the art, for example by crystallization.

Crystallization from toluene or acetone is especially preferred, and is optionally conducted in the presence of charcoal.

In Step (iii) 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one having formula III



where R is a protecting group, is reacted with 2-amino-(5-6-diethyl)-indan to form a reaction mixture containing compounds having formulae IV, V and VI



wherein R is a protecting group;

Preferred protecting groups are phenol protecting groups which are known to those skilled in the art. More preferably, the protecting group is selected from the group consisting of alkyl, aryl, alkoxy, alkenyl, cycloalkyl, benzocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, heterocyclic, heteroaralkyl, haloalkyl, and a substituted silyl group. Most preferably, the protecting group is benzyl or *t*-butyldimethylsilyl.

Preferably, Step (iii) is conducted in the presence of a solvent. Preferred solvents include: alcohols, e.g., C₁₋₆alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, butanol, and pentanol; aliphatic C₆₋₁₂hydrocarbons, e.g., isooctane, heptane; dimethylformamide; dimethylacetamide; aromatic hydrocarbons, such as toluene and benzene; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydro-furan; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether and diethylene ether; dimethyl sulfoxide; tetrahydrothiophene 1,1-dioxide, also known as tetramethylene sulfone or as tetramethylene sulfolane; dialkyl carbonate, e.g., dimethyl carbonate and diethyl carbonate; aqueous solvents, such as water; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. More preferably, the solvent is 2-methoxyethyl ether or butanol.

The temperature used in Step (iii) is preferably from about 10 °C to about 160 °C. More preferably, the temperature is from about 30 °C to about 120 °C; and most preferably from about 90 °C to about 120 °C.

Preferably, Step (iii) is conducted with a molar excess of the 2-amino-(5-6-diethyl)-indan with respect to the 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one. Preferably, 1.05 mole equivalent to 3 mole equivalents of 2-amino-(5-6-diethyl)-indan is used with respect to 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one. Most preferably, 1.1 mole equivalents to 1.5 mole equivalents of 2-amino-(5-6-diethyl)-indan is used with respect to 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one.

The 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one is preferably 8-phenylmethoxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one. The 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one is preferably 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-phenylmethoxy-(1H)-quinolin-2-one.

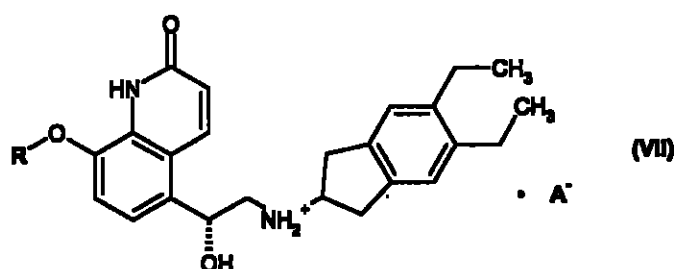
In Step (iv) the reaction mixture prepared in Step (iii) is treated with an acid in the presence of a solvent to form a corresponding salt.

Preferred solvents for use in Step (iv) include: alcohols, e.g. C₁₋₆alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, butanol, and pentanol; aliphatic C₆₋₁₂-hydrocarbons, e.g., isooctane, heptane; dimethylformamide; dimethylacetamide; aromatic hydrocarbons, such as toluene and benzene; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydrofuran; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether and diethylene ether; dimethyl sulfoxide; tetrahydrothiophene 1,1-dioxide, also known as tetramethylene sulfone or as tetramethylene

sulfolane; dialkyl carbonate, e.g., dimethyl carbonate and diethyl carbonate; aqueous solvents, such as water; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. More preferably, the solvent is ethanol.

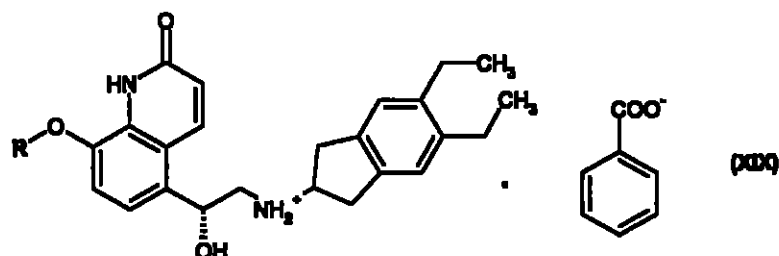
The temperature used in Step (iv) is preferably from about -10 °C to about 160 °C. More preferably, the temperature is from about 0 °C to about 120 °C; and most preferably from about 0 °C to about 75 °C.

In Step (v) a salt having Formula VII



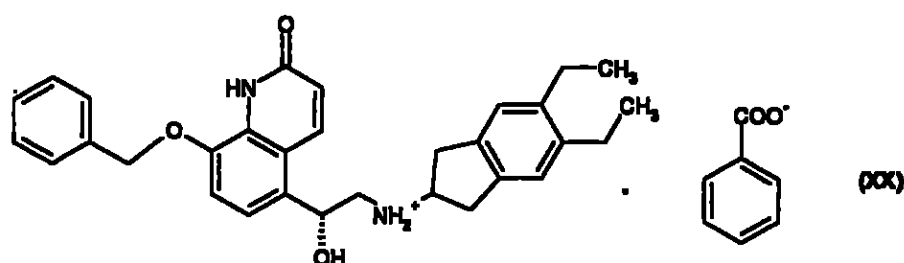
is isolated and crystallized, wherein R is a protecting group; and A⁻ is an anion. The anion corresponds to the acid used in Step (iv). The acid used in Step (iv) is preferably a carboxylic acid, such as benzoic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, or tartaric acid; or a mineral acid, such as hydrochloric acid. Most preferably, the acid used in Step (iv) is benzoic acid.

The salt having Formula VII is preferably a benzoate salt having formula XIX

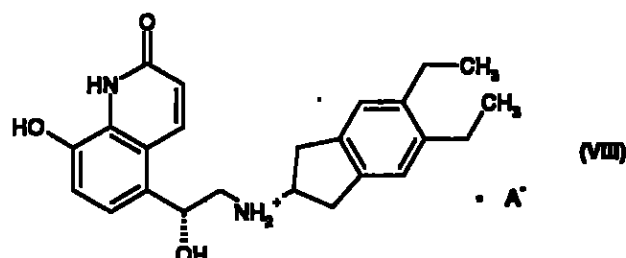


wherein R is a protecting group.

More preferably the benzoate salt of formula XIX is a benzoate salt having formula XX

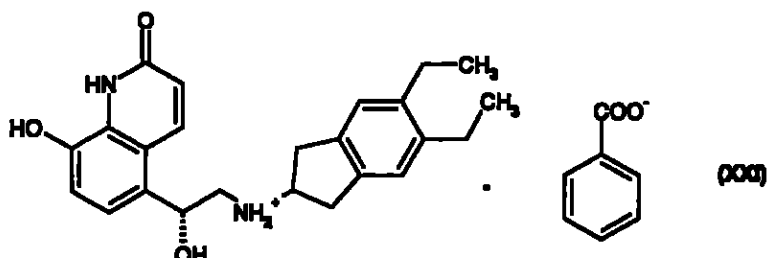


In Step (vi) the protecting group on the salt having formula VII is removed in the presence of a solvent to form a salt having formula VIII



wherein A⁻ is an anion.

The salt having formula VIII is preferably a benzoate salt having formula XXI



The removal of a protecting group is known to those skilled in the art and depends on the type of protecting group. In one embodiment where the protecting group is benzyl, a preferred method of removing the benzyl group on the salt having formula VII is by treating the salt with hydrogen in the presence of a catalyst. Preferred catalysts include palladium, palladium hydroxide, palladium on activated carbon, palladium on alumina, palladium on carbon powder, platinum, platinum on activated carbon and Raney™ nickel. A combination of catalysts may also be used. Most preferably, the catalyst is palladium on activated carbon.

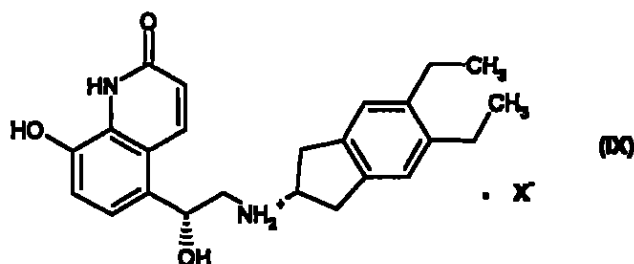
In one embodiment where the protecting group is *t*-butyldimethylsilyl, a preferred method of removing the *t*-butyldimethylsilyl group on the salt having formula VII is by treating the salt with *t*-butylammonium fluoride or potassium fluoride.

The solvent used in Step (vi) is preferably selected from an alkyl acetate, e.g., C₁-C₆-alkyl acetates, such as ethyl acetate, isopropyl acetate and butyl acetate; lower alkyl alkylamines, e.g., C₁-C₆-alkylamines; alcohols, e.g., C₁-C₆-alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, butanol and pentanol; aliphatic C₆-C₁₂-hydrocarbons, e.g., isooctane, heptane, dimethylformamide; dimethylacetamide; aromatic hydrocarbons, such as toluene and benzene; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydrofuran; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether, and diethylene ether; an acid, e.g., acetic acid, trifluoroacetic acid, and propionic acid; aqueous solvents, such as water; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. More preferably, the solvent is acetic acid or 2-propanol.

The temperature used in Step (vi) is preferably from about 0 °C to about 70 °C. More preferably, the temperature is from about 10 °C to about 50 °C; and most preferably from about 10 °C to about 30 °C.

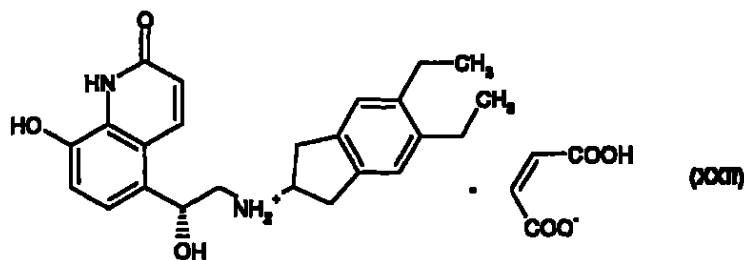
The salt having formula VIII is preferably 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one benzoate.

In Step (vii) the salt having formula VIII is treated with an acid in the presence of a solvent to form a salt having Formula IX



wherein X⁻ is an anion. The anion corresponds to the acid used in Step (vii). The acid used in Step (vii) is preferably a carboxylic acid, such as benzoic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, or tartaric acid. Most preferably, the acid used in Step (vii) is maleic acid.

The salt having formula IX is preferably 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one maleate having formula XXII



The solvent used in Step (vii) is preferably selected from an alkyl acetate, e.g., C_1 - C_6 -alkyl acetates, such as ethyl acetate, isopropyl acetate and butyl acetate; alcohols, e.g. C_1 - C_6 -alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol and pentanol; dimethylformamide; dimethylacetamide; aromatic hydrocarbons, such as toluene and benzene; dialkyl ketones, e.g. acetone and methyl isobutyl ketone; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydrofuran; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether and diethylene ether; an acid such as acetic acid and propionic acid; aqueous solvents, such as water; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. More preferably, the solvent is ethanol.

The temperature used in Step (vii) is preferably from about 0 °C to about 70 °C. More preferably, the temperature is from about 10 °C to about 60 °C; and most preferably from about 20 °C to about 50 °C.

As mentioned above, 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolinone-2-one salts can be prepared from 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one or 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one. The third aspect of the present invention involves the preparation of 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-ones (steps a through c), their reaction with a reducing agent in the presence of a chiral agent to form 8-substituted oxy-5-[(R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl]-(1H)-quinolin-2-ones (step d), and their subsequent conversion to 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolinone-2-one salts (steps e through j).

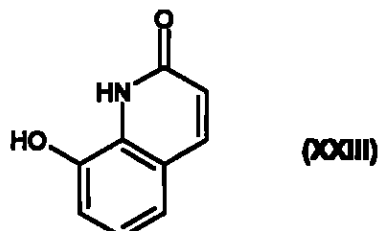
In step (a) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one or 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one is converted to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one. There are three process variants for this step, namely, step (a)(i), step (a)(ii) and step (a)(iii).

In step (a) (i) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one is reacted with an acylating agent and a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one.

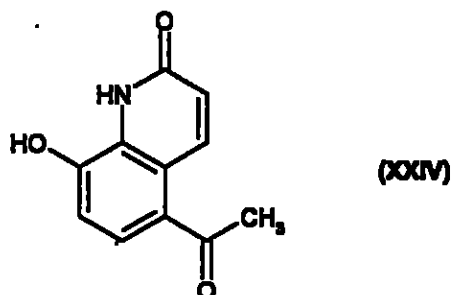
In step (a) (ii) 8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one is reacted with an acylating agent to form 8-acetoxy-(1*H*)-quinolin-2-one, which is then treated *in situ* with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

In step (a)(iii) 8-acetoxy-(1*H*)-quinolin-2-one is reacted with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

The 8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one has formula XXIII



The 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one has formula XXIV



In step (a) the acylating agent, when used, is preferably acetic anhydride or acetyl chloride. The acylating agent is preferably present in an amount of from about 1 molar equivalents to about 1.5 molar equivalents, more preferably about 1.05 molar equivalents, based on the molar equivalents of 8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

The Lewis acid is preferably selected from boron trifluoride (BF₃), aluminium chloride (AlCl₃), and titanium tetrachloride (TiCl₄). More preferably, the Lewis acid is aluminium chloride. A combination of Lewis acids may also be used.

The Lewis acid is present in an amount of greater than 2 molar equivalents, based on the molar equivalents of 8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one or molar equivalents of 8-acetoxy-(1*H*)-quinolin-2-one. Preferably, the Lewis acid is present in an amount of about 3 molar equivalents to about 5 molar equivalents, more preferably from about 3.2 molar equivalents to about 4 molar equivalents.

In one embodiment of the invention, Step (a) is conducted in the presence of a solvent. In another embodiment of the invention, Step (a) is conducted in the absence of a solvent and in the presence of an ionic compound. The ionic compound is an ionic liquid or an alkaline halide.

Preferably a solvent is used in Step (a). The solvent is preferably a solvent compatible with Friedel-Craft conditions. Such solvents are well-known to those skilled in the art and include chlorobenzene, *o*-dichlorobenzene, 1,2-ethylene dichloride, aliphatic C₆-C₁₂hydrocarbons, e.g., isooctane, heptane and combinations thereof. A combination of solvents may also be used. A preferred solvent for use in Step (a) is *o*-dichlorobenzene.

Step (a) may be conducted in the absence of a solvent and in the presence of an ionic compound selected from an alkaline halide and an ionic liquid. The alkaline halide is preferably selected from sodium chloride, sodium bromide, lithium chloride and lithium bromide. More preferably, the alkaline halide is sodium chloride. A combination of alkaline halides may also be used.

Ionic liquids are characterized by a positively-charged cation and a negatively-charged anion. Generally, any molten salt or mixture of molten salts is considered an ionic liquid. Ionic liquids typically have essentially no vapour pressure, good heat transfer characteristics, are stable over a wide temperature range and are capable of dissolving a wide range of material in high concentrations. As used herein, "essentially no vapour pressure" means that the ionic liquid exhibits a vapour pressure of less than about 1 mm/Hg at 25 °C, preferably less than about 0.1 mm/Hg at 25 °C.

With respect to the type of ionic liquid, a wide variety of possibilities exist. However, the preferred ionic liquids are liquid at relatively low temperatures. Preferably, the ionic liquid has a melting point of less than 250 °C, more preferably less than 100 °C. Most preferably, the ionic liquid has a melting point of less than 30 °C and is a liquid at room temperature. Preferably, the ionic liquid has a viscosity of less than 500 centipoise (cP), more preferably, less than 300 cP, and most preferably less than 100 cP, as determined at 25 °C.

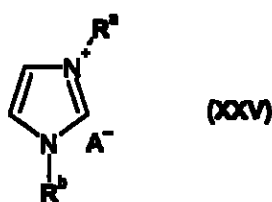
The cation present in the ionic liquid can be a single species or a plurality of different species. Both of these embodiments are intended to be embraced, unless otherwise specified, by the use of the singular expression "cation". The cations of the ionic liquid include organic and

inorganic cations. Examples of cations include quaternary nitrogen-containing cations, phosphonium cations and sulfonium cations.

The quaternary nitrogen-containing cations are not particularly limited and embrace cyclic, aliphatic and aromatic quaternary nitrogen-containing cations. Preferably, the quaternary nitrogen-containing cation is an π -alkyl pyridinium, a dialkyl imidazolium or an alkyl-ammonium of the formula $R'^{+}_x NH_x$, wherein x is 0-3 and each R' is independently an alkyl group having 1-18 carbon atoms. It is believed that unsymmetrical cations can provide for lower melting temperatures. The phosphonium cations are not particularly limited and embrace cyclic, aliphatic and aromatic phosphonium cations. Preferably, the phosphonium cations include those of the formula $R''^{+}_x PH_x$, wherein x is 0-3, and each R'' is an alkyl or aryl group, such as an alkyl group having 1-18 carbon atoms or a phenyl group. The sulfonium cations are not particularly limited and embrace cyclic, aliphatic and aromatic sulfonium cations. Preferably, the sulfonium cations include those of the formula $R'''^{+}_x SH_x$, wherein x is 0-2 and each R''' is an alkyl or aryl group, such as an alkyl group having 1-18 carbon atoms or a phenyl group. Preferred cations include 1-hexylpyridinium, ammonium, imidazolium, 1-ethyl-3-methylimidazolium, 1-butyl-3-methylimidazolium, phosphonium and *N*-butylpyridinium.

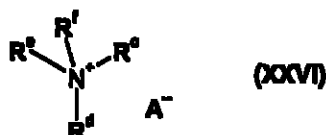
The anion used in the ionic liquid is not particularly limited and includes organic and inorganic anions. Generally the anion is derived from an acid, especially a Lewis acid. The anions are typically metal halides as described in more detail below, boron or phosphorus fluorides, alkylsulfonates including fluorinated alkyl sulfonates, such as nonafluorobutanesulfonate; and carboxylic acid anions, such as trifluoroacetate and heptafluorobutanoate. The anion is preferably Cl^- , Br^- , NO_2^- , NO_3^- , $AlCl_4^-$, BF_4^- , PF_6^- , CF_3COO^- , $CF_3SO_3^-$, $(CF_3SO_2)_2N^-$, OAc^- , $CuCl_2^-$, $GaBr_4^-$, $GaCl_4^-$ and SbF_6^- .

Examples of ionic liquids include, but are not limited to, imidazolium salts, pyridium salts, ammonium salts, phosphonium salts and sulphonium salts. Preferred imidazolium salts have formula XXV



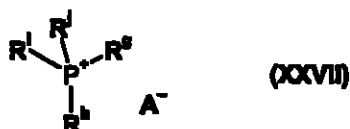
wherein R^a and R^b are, independently, selected from the group consisting of a C_1 - C_{18} -aliphatic group and a C_4 - C_{18} -aromatic group; and A^- is an anion.

Preferred ammonium salts have formula XXVI



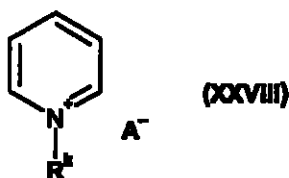
wherein R^c , R^d , R^a and R^b are, independently, selected from the group consisting of a C_1 - C_{18} -aliphatic group and a C_4 - C_{18} -aromatic group; and A^- is an anion. Preferably, R^c , R^d , R^a and R^b are, independently, selected from the group consisting of ethyl, propyl and butyl.

Preferred phosphonium salts have formula XXVII



wherein R^a , R^b , R^c and R^d are, independently, selected from the group consisting of a C_1 - C_{18} -aliphatic group and a C_4 - C_{18} -aromatic group; and A^- is an anion. Preferably, R^a , R^b , R^c and R^d are, independently, selected from the group consisting of ethyl and butyl.

Preferred pyridinium salts have formula XXVIII



wherein R^a is selected from the group consisting of a C_1 - C_{18} -aliphatic group and a C_4 - C_{18} -aromatic group; and A^- is an anion. Preferably R^a is ethyl or butyl.

Specific examples of ionic liquids include, but are not limited to, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-octyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-decyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-dodecyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-ethyl-3-methylimidazolium bis((trifluoromethyl)sulphonyl)-imide, 1-hexyl-3-methylimidazolium bis((trifluoromethyl)sulphonyl)amide, 1-hexylpyridinium tetrafluoroborate, 1-octylpyridinium tetrafluoroborate, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, 1-methyl-3-ethyl imidazolium chloride, 1-ethyl-3-butyl imidazolium chloride, 1-methyl-3-butyl imidazolium chloride,

1-methy-3-butyl imidazolium bromide, 1-methy-3-propyl imidazolium chloride, 1-methy-3-hexyl imidazolium chloride, 1-methy-3-octyl imidazolium chloride, 1-methy-3-decyl imidazolium chloride, 1-methy-3-dodecyl imidazolium chloride, 1-methy-3-hexadecyl imidazolium chloride, 1-methy-3-octadecyl imidazolium chloride, 1-methy-3-octadecyl imidazolium chloride, ethyl pyridinium bromide, ethyl pyridinium chloride, ethylene pyridinium dibromide, ethylene pyridinium dichloride, butyl pyridinium chloride and benzyl pyridinium bromide.

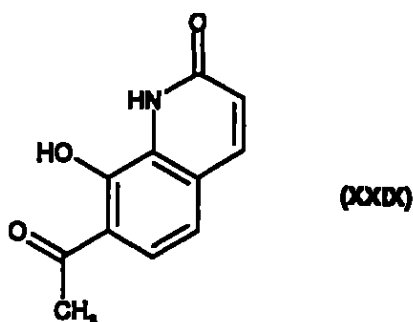
Preferred ionic liquids are 1-ethyl-3-methyl-imidazolium trifluoroacetate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium trifluoroacetate, 1-ethyl-3-methyl-imidazolium trifluoroacetate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate, 1-octyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate, 1-hexyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate, 1-ethyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate, 1-octyl-3-methyl-imidazolium bromide, 1-ethyl-3-methyl-imidazolium trifluorosulfonate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium trifluorosulfonate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium trifluoromethanesulfonate, 1-ethyl-3-methyl-imidazolium trifluoromethanesulfonate and 1-ethyl-3-methyl-imidazolium *bis*-(trifluoromethanesulfonyl)-imide. Most preferably, the ionic liquid is selected from 1-ethyl-3-methyl-imidazolium trifluorosulfonate, 1-butyl-3-methyl-imidazolium chloride, 1-octyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate and 1-hexyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate. A combination of ionic liquids may also be used.

Mixtures of ionic compounds and Lewis acids may form reactive liquids at low temperature (see Wasserscheid et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 39, pp. 3772-3789 (2000)).

Preferably, the weight ratio of Lewis acid to ionic compound is from about 10 to about 0.1, respectively. More preferably, the ratio of Lewis acid to ionic compound is from about 3 to about 1, respectively.

The temperature used in Step (a) is preferably from about 0 °C to about 160 °C. More preferably, the temperature is from about 10 °C to about 120 °C; and most preferably from about 15 °C to about 110 °C.

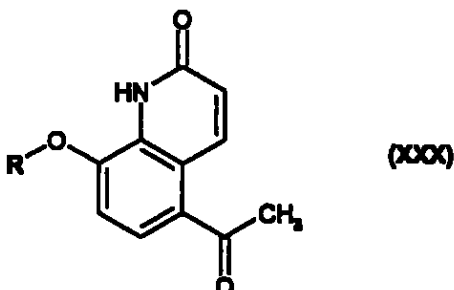
The 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one product prepared in Step (a) may also be present with 7-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one having formula XXIX



7-Acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one is surprisingly much more soluble than 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one. The 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one may be recovered from the reaction mixture and purified by any of the various techniques known to the art, such as by crystallization or forming a slurry in a solvent. A preferred solvent for forming a slurry is acetic acid.

In the second step, Step (b), the 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one that is prepared in Step (a) is reacted with a compound having the Formula R-Q in the presence of a base and a solvent to form 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one, wherein R is a protecting group and Q is a leaving group.

The 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one has formula XXX



wherein R is a protecting group.

Where reference is made herein to protected functional groups or to protecting groups, the protecting groups may be chosen in accordance with the nature of the functional group, for example as described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, which reference also describes procedures suitable for replacement of the protecting groups by hydrogen.

Preferred protecting groups are phenol protecting groups which are known to those skilled in the art. More preferably, the protecting group is selected from alkyl, alkenyl, aryl, (cycloalkyl)alkyl, arylalkyl, cycloalkyl and a substituted silyl group. The alkyl or aryl group has from 1-24 carbon atoms, more preferably 6-12 carbon atoms. The substituted silyl group is preferably substituted with at least one alkyl group. Most preferably, the protecting group is benzyl or *t*-butyldimethylsilyl.

Preferably, the compound having the formula R-Q is an alkyl halide or substituted alkyl halide, such as α -methylbenzyl bromide, methyl chloride, benzylchloride and benzylbromide. Preferred bases include sodium ethoxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogencarbonate, caesium carbonate, pyridine and trialkylamines such as triethylamine, tributylamine and N,N-diisopropylethylamine. A combination of bases may also be used. Preferred bases are potassium hydroxide, potassium carbonate and potassium hydrogencarbonate. Most preferably, the base is N,N-diisopropylethylamine.

The solvent in Step (b) is preferably selected from an alkyl acetate, e.g., C₁-C₆-alkyl acetates, such as ethyl acetate, isopropyl acetate and butyl acetate; lower alkyl alcohols, e.g., C₁-C₆-alkyl alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, butanol and pentanol; dimethylformamide; dimethylacetamide; dialkyl ketones, e.g., acetone and methyl isobutyl ketone; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydrofuran; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether and diethylene ether; aqueous solvents, such as water; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used.

A preferred solvent for use in Step (b) is an acetone/water mixture. A preferred volume ratio of acetone to water is from 10:90 to 90:10, respectively. More preferably, the volume ratio of acetone to water is from 20:80 to 80:20, respectively. Most preferably, the volume ratio of acetone to water is about 75:25.

The temperature used in Step (b) is preferably from about 20 °C to about 90 °C. More preferably, the temperature is from about 30 °C to about 80 °C; and most preferably from about 50 °C to about 70 °C.

The 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one is preferably 5-acetyl-8-benzyloxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

Optionally, the 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one product may be purified by any of the various techniques known to the art, such as by crystallization.

In the third step, Step (c), the 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one that is prepared in Step (b) is reacted with a halogenating agent in the presence of a solvent to form 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

The 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one has formula X as hereinbefore defined wherein R is a protecting group; and X is a halogen.

The halogenating agent may be any compound or combination of compounds that provide a halogen atom *in situ*. Preferred halogenating agents include sodium bromate and hydrobromic acid, bromine, *N*-bromosuccinimide, *N*-chlorosuccinimide, iodine, chlorine, sulfuryl chloride, benzyltrimethylammoniumdichloriodate, copper chloride, pyridinium tribromide, tetraalkylammonium tribromide, iodine chloride, hydrochloric acid and an oxidating agent, such as oxone, hydrogen peroxide and monoperoxyphthalic acid. A combination of halogenating agents may also be used. Most preferably, the halogenating agent is benzyltrimethylammoniumdichloriodate. It is within the scope of the invention to use sulfuryl chloride with methanol.

The solvent used in Step (c) is preferably selected from an acid, e.g., carboxylic acids, such as acetic acid, trifluoroacetic acid and propionic acid; an alkyl acetate, e.g., C₁-C₆-alkyl acetates, such as ethyl acetate, isopropyl acetate and butyl acetate; dimethylformamide; dimethylacetamide; aromatic hydrocarbons, such as toluene and benzene; acetonitrile; heterocycles, such as tetrahydro-furan; dialkyl ethers, e.g., diisopropyl ether, 2-methoxyethyl ether and diethylene ether; ionic liquids; and chlorinated solvents, such as methylenechloride. A combination of solvents may also be used. A preferred solvent for use in Step (c) is acetic acid.

The temperature used in Step (c) is preferably from about 10 °C to about 160 °C. More preferably, the temperature is from about 20 °C to about 120 °C; and most preferably from about 60 °C to about 75 °C.

The 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one product is preferably 5-(α -chloroacetyl)-8-benzyloxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

Optionally, the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one product may be purified by any of the various techniques known to the art, such as by crystallization.

In the second aspect the present invention, which provides a process for preparing 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolinone-2-one salts, the 8-substituted oxy-5-[(*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl]-(1*H*)-quinolin-2-one is converted to the 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one using steps (d) and (e). These steps correspond to steps (i) and (ii) of the process for 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof that has been described in detail above.

Step (d) is carried out in accordance with the description of the first aspect of the process of the present invention. It also corresponds to step (i) of the second aspect of the process of the present invention.

Steps (e) through (j) are carried out in accordance with the description of steps (ii) through (vii) of the second aspect of the present invention.

The following non-limiting examples illustrate further aspects of the invention.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one

Aluminium chloride (93.3 g, 700 mmol, 3.5 eq.) is suspended in 1,2-dichlorobenzene (320 mL). The suspension is maintained at 20-25 °C and 8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one (32.24 g, 200 mmol, 1.0 eq.) is added in 5 portions (40 minutes, IT max. 25 °C). Acetic anhydride (21.4 g, 210 mmol, 1.05 eq.) is slowly added (30 minutes, IT max. 20 °C) and the addition funnel is rinsed with a small amount of 1,2-dichlorobenzene. The suspension is stirred for 30 minutes at 20-25 °C. HPLC control reveals complete conversion to 8-acetoxy-(1*H*)-quinolin-2-one. The mixture is heated to IT = 80 °C while purging the head-space with a stream of nitrogen. HCl evolution is noticed upon reaching IT = 40 °C. The reaction mixture is stirred for 1 hour at IT = 80 °C. HPLC control reveals almost complete conversion to 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one (3.1% O-acetyl intermediate, 10.8% ortho-isomer). The reaction mixture is poured hot (80 °C) over water (800 mL). Water (100 ml) is added in the reaction vessel and brought to reflux temperature. After 15 minutes at reflux temperature, the suspension is added to the previous quench suspension. The

mixture is maintained for 15 minutes at IT = 80 °C and then hot filtered. The yellow product is rinsed with water (2 x 200 mL, 50 °C), rinsed with acetone (50 mL) and then dried overnight under vacuum at 70 °C. Yield: 33.32 g (82.0%). Purity: 95-97%.

Example 2

Preparation and purification of 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one

8-Hydroxy-(1H)-quinolin-2-one (32.24 g, 200 mmol, 1.0 eq) is suspended in 1,2-dichlorobenzene (300 mL). The suspension is maintained at 20-25 °C and aluminium chloride (93.3 g, 700 mmol, 3.5 eq.) is added in portions (30 minutes, IT max. 25 °C). Acetic anhydride (21.4 g, 210 mmol, 1.05 eq.) is slowly added (30 minutes, IT max. 20 °C) and the addition funnel is rinsed with a small amount of 1,2-dichlorobenzene. The suspension is stirred for 30 minutes at 20-25 °C. HPLC control reveals complete conversion to 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one. The mixture is heated to IT = 80 °C while purging the head-space with a stream of nitrogen. HCl evolution is noticed upon reaching IT = 40 °C. The reaction mixture is stirred for 1 hour at IT = 80 °C. HPLC control reveals almost complete conversion to 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one (1.8% O-acetyl intermediate, 7.2% ortho-isomer). The reaction mixture is heated to IT = 90°C and poured hot (90 °C) over water (645 mL). Water (100 mL) is added in the reaction vessel and brought to reflux temperature. After 15 minutes at reflux temperature, the suspension is added to the previous quench suspension. The mixture is maintained for 15 minutes at IT = 80 °C and is hot filtered. The yellow product is rinsed with water (2 x 200 mL, 50 °C). The crude product (70.1 g) is suspended in acetic acid (495 mL) and the suspension is heated to reflux temperature for 30 minutes. The suspension is cooled down to IT = 20°C and then filtered. The product is washed with acetic acid/water 1/1 (60 mL) and washed with water (5 x 100 mL) before being dried at 70°C under vacuum to yield the title compound in 75% yield (31.48 g) and with 99.9% purity.

Example 3

Preparation of 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one

5-Acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one is prepared according to the procedure set forth in Example 1 except that 3 eq. of aluminium chloride is used instead of 3.5 eq. of aluminium chloride. The yield of the title compound is approximately 84%.

Example 4

Preparation of 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one from 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one

8-Acetoxy-(1H)-quinolin-2-one (6.1 g, 30 mmol, 1.0 eq.) is suspended in 1,2-dichlorobenzene (80 mL). The suspension is warmed to 80 °C and aluminium chloride (12.0 g, 90

mmol, 3.0 eq.) is added in portions. The reaction is stirred for 1 hour at $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$. HPLC control reveals almost complete conversion to 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one.

The reaction mixture is poured hot ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$) over water (100 mL). Water (30 mL) is added in the reaction vessel and then brought to reflux temperature. After 15 minutes at reflux temperature, the suspension is added to the previous quench suspension. The mixture is maintained for 15 minutes at $T = 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then hot filtered. The yellow product is rinsed with water ($2 \times 50\text{ mL}$, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$) and then dried overnight under vacuum at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Yield: 4.32 g (79.0%). Purity: 95%.

Example 5

Preparation of 5-acetyl-8-benzyloxy-(1*H*)-quinolin-2-one

[Crude 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one (8.13 g, 40 mmol, 1.0 eq.) is added to N,N-diisopropylethylamine (6.46 g, 50 mmol, 1.25 eq.) and acetone (64 mL). The suspension is heated to reflux temperature and water is added (8.2 mL). Benzylbromide (7.52 g, 44 mmol, 1.10 eq.) is added drop-wise and the reaction is maintained for 6-7 hours at reflux temperature until all starting material has reacted. Water (20 mL) is added at $T = 58\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture is cooled down to $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. The product is filtered, washed with acetone/water (1/1, $2 \times 8.5\text{ mL}$) and then with water ($4 \times 8\text{ mL}$). The crude product is dried overnight under vacuum ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Yield: 10.77 g (91.7%). Purity of the crude product: 99.5%. The product may be recrystallised from acetone/water.

Example 6

Preparation of 5-(α -chloroacetyl)-8-(phenylmethoxy)-(1*H*)-quinolin-2-one

A 3 L, 4-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel and refluxing condenser is charged with 40 g 8-(phenylmethoxy)-5-acetyl-(1*H*)-quinolin-2-one and 400 mL acetic acid under an atmosphere of nitrogen. To this yellow solution is added 94.93 g benzyl-trimethylammoniumdichloriodate and 200 mL acetic acid. The resulting suspension is heated under stirring to an internal temperature of $65\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture is stirred at this temperature until an in-process control shows complete conversion to 5-chloroacetyl-8-phenylmethoxy-(1*H*)-quinolin-2-one. The mixture is then cooled to a temperature of $40\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Within 30-60 minutes, 400 mL water is added. The resulting suspension is stirred at $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30-60 minutes and then 300 g of a 5%(w/w) solution of NaHSO_3 in water is added within 30 to 60 minutes at a temperature of $15\text{ to }20\text{ }^{\circ}\text{C}$. At the end of the addition a test for the presence of I_2 is negative. Crude 5-(α -chloroacetyl)-8-(phenylmethoxy)-(1*H*)-quinolin-2-one is isolated by filtration and purified by crystallisation

from acetic acid. Drying in a vacuum oven at 50°C gives 39.3 g of pure 5-(α -chloroacetyl)-8-(phenylmethoxy)-(1*H*)-quinolin-2-one.

Example 7

Preparation of 8-(phenylmethoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one

In a 3-necked flask 11 mg (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-*p*-tosyl-1,2-diphenylethylenediamine and 9 mg [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ are dissolved in 10 ml of methanol/dimethylformamide (95/5 v/v). To the resulting orange solution 9 μ l triethylamine are added and the mixture is heated to reflux for 1 hour 30 minutes. After cooling to 30°C, 1 g 8-Benzoyloxy-5-(2-chloroacetyl)-1*H*-quinolin-2-one followed by 10 ml of methanol/dimethylformamide (95/5 v/v) are added. A mixture of 0.69 ml formic acid and 5.1 ml triethylamine is added and the resulting suspension is stirred until an in process control shows complete conversion to 8-(phenyl-methoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one. The reaction mixture is then concentrated in a rotary evaporator, the residue dissolved in 2.5 ml tetrahydrofuran : methanol 9:1 and the product is isolated by addition of 7.2 ml HCl 0.5 N. Drying over night in a vacuum drier gives 993 mg of 8-(phenylmethoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one.

Alternatively, in a 3-necked flask are placed 5 g of 8-(phenylmethoxy)-5-chloroacetyl-(1*H*)-quinolin-2-one, 97 mg of RuCl[(1*S*,2*S*)-*p*-TsN-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂](η^6 -*p*-cymene) and 100 mL of a mixture methanol : dimethylformamide 95:5 under an atmosphere of nitrogen. A pre-formed mixture of 4.21 g formic acid and 18.52 g triethylamine is added at 30 - 34 °C under agitation. The reaction mixture is stirred at an internal temperature of 30 °C until an in process control shows complete conversion to 8-(phenylmethoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one. Then the reaction mixture is concentrated in a rotary evaporator, the residue dissolved in 2.5 ml tetrahydrofuran : methanol 9:1 and the product is isolated by addition of 72 ml HCl 0.5 N. Drying over night in a vacuum drier gives 4.76 g of 8-(phenyl-methoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one.

As a further alternative, in a 3-necked flask are placed 40 g of 8-(phenylmethoxy)-5-chloroacetyl-(1*H*)-quinolin-2-one, 776 mg of RuCl[(1*S*,2*S*)-*p*-TsN-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂](η^6 -*p*-cymene) and 800 ml of a mixture methanol : dimethylformamide 9:1 under an atmosphere of nitrogen. A pre-formed mixture of 9.2 ml formic acid and 68 ml triethylamine is added at 10 - 30 °C under agitation. The reaction mixture is stirred at an internal temperature of 30 °C until an in process control shows complete conversion to 8-(phenylmethoxy)-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one. In order to consume any remaining formic acid, 180 ml acetone are added and the internal temp. is raised to 40

°C. The mixture is stirred at 40 °C until an in process control shows <0.01%(w/w) formic acid. Then 31.4ml Acetic acid are added and the reaction mixture is concentrated in a rotary evaporator to a volume of 300ml, the residue dissolved in 250ml tetrahydrofuran and the product is isolated by addition of 720ml water. Drying over night in a vacuum drier gives .37g of 8-(phenyl-methoxy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one.

As a yet further alternative, in a 3-necked flask are placed 10 g of 8-(phenylmethoxy)-5-chloroacetyl-(1H)-quinolin-2-one, 194.2 mg of RuCl[(1S,2S)-p-TaN-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂](η⁶-p-cymene) and 200 ml of a mixture methanol : dimethylacetamide 9:1 under an atmosphere of nitrogen. A preformed mixture of 2.3 ml formic acid and 17 ml triethylamine is added at 10 - 30 °C under agitation. The reaction mixture is stirred at an internal temperature of 30 °C until an in process control shows complete conversion to 8-(phenylmethoxy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one. Then 45 ml acetone are added and the internal temperature is raised to 40 °C. The mixture is stirred at 40 °C until an in process control shows <0.01%(w/w) formic acid. Then 7.9 ml acetic acid are added and the reaction mixture is concentrated in a rotary evaporator to a volume of 75 ml, the residue dissolved in 62.5 ml tetrahydrofuran and the product is isolated by adding 150 ml water and filtration. Drying over night in a vacuum drier gives 9.34 g of 8-(phenyl-methoxy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one.

Example 8

Preparation of 8-(phenylmethoxy)-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one

A 4-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel and refluxing condenser is charged with 15 g 8-(phenylmethoxy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one, 15.72 g potassium carbonate, 375 mL 2-butanone and 3.75 mL water. The mixture is heated under stirring to reflux. Refluxing is maintained until an in-process control shows complete conversion of 8-phenylmethoxy-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one to 8-phenylmethoxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one. When the reaction is complete, the hot reaction mixture is filtered to remove the inorganic salts. The residue is washed with several portions of 2-butanone, and the combined mother liquor and 2-butanone washings are concentrated to a volume of about 180 mL. To the resulting suspension is added 210 mL toluene. This suspension is again heated to T₁ = 70 to 80- °C. 8-(phenylmethoxy)-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one is isolated by cooling down to 0 °C, filtration and crystallisation of the crude product from toluene. Drying over night at 50°C gives 11 g of 8-(phenylmethoxy)-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one.

Alternatively, a 4-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel and refluxing condenser is charged with 50 g 8-(phenylmethoxy)-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one, 52.42 g potassium carbonate, 2.5 L acetone and 25 mL water. The mixture is heated under stirring to reflux. Refluxing is maintained until an in-process control shows complete conversion of 8-phenylmethoxy-5-((R)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one to 8-phenylmethoxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one. When the reaction is complete, the hot reaction mixture is filtered to remove the inorganic salts. The residue is washed with several portions of acetone, and the combined mother liquor and acetone washings are concentrated to a volume of about 450 mL. To the resulting suspension are added 235 mL heptanes. This suspension is stirred for 2-3 hours at 0 - 5°C and the crude product is isolated by filtration and crystallised from toluene. Drying over night at 50°C gives 37g of 8-(phenylmethoxy)-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one.

Example 9

Preparation of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-phenylmethoxy-(1H)-quinolin-2-one benzoate

A 1 L, 4-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel and refluxing condenser is charged with 30.89 grams of 2-amino-5,6-diethylindan and diethylene glycol dimethyl ether (93 mL). To this solution is added 36.4 grams of 8-phenyl-methoxy-5-(R)-oxiranyl-1H-quinolin-2-one. The resulting suspension is heated to a temperature of 110 °C and stirred at this temperature for 15 hours. The resulting brown solution is cooled to 70 °C. At 70 °C, 210 mL of ethanol is added followed by a solution of 30.3 grams of benzoic acid in 140 mL of ethanol. The solution is cooled to 45-50 °C and seeded. The suspension is cooled to 0-5 °C. The crude 8-phenylmethoxy-5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-1H-quinolin-2-one benzoate is isolated by filtration and washed with 150 mL of ethanol in three portions. The wet filter cake is purified by re-crystallization from 1400 mL of ethanol, which gives 50.08 g pure 8-phenylmethoxy-5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-1H-quinolin-2-one benzoate as a white crystalline powder.

Example 10

Preparation of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate

A 1 L hydrogenation vessel is charged with 40 grams of 8-phenylmethoxy-5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-1H-quinolin-2-one benzoate and 400 mL of acetic acid. Palladium on charcoal 5% (5.44 g) is added and the reaction mass is hydrogenated for 2-8 hours until complete conversion to 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-

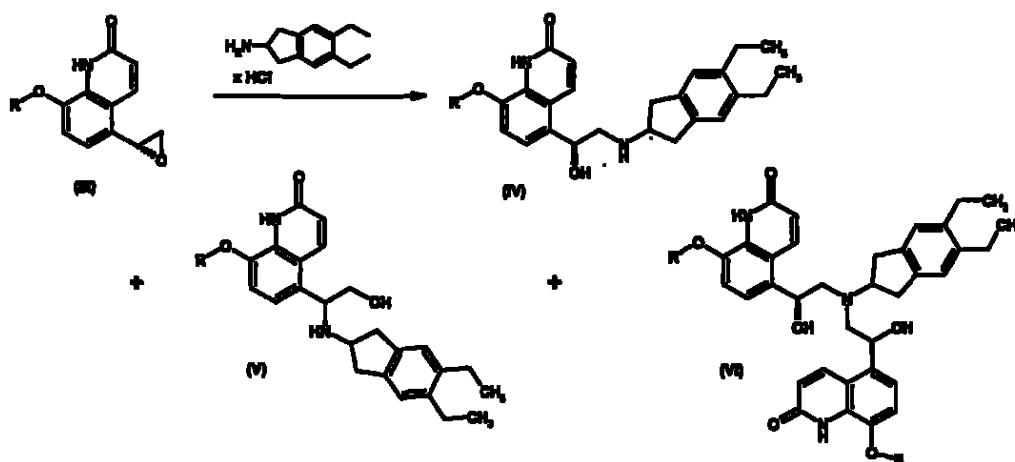
ethyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one. The mixture is filtered over a pad of filter-aid. The filtrate is concentrated at 50-60 °C under vacuum (100 mbar) to a volume of 70-90 mL. This residue is dissolved in 400 mL of ethanol and heated to 50-60 °C. A solution of 11.6 g maleic acid in 24 mL ethanol is added and the resulting clear solution is seeded at an internal temperature of 50 °C with a suspension of 350 mg micronised 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one maleate in 20 mL isopropanol. The product is crystallized by slow cooling to 0-5 °C. Filtration and washing with 50 mL of ethanol followed by 25 mL of isopropanol provides 65 g crude 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one maleate which is further purified by crystallization from 1.36 L of ethanol. This gives 24.3 g pure 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one maleate as a white crystalline powder.

Example 11

Purity and Yield of Different Salts of 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one

A 1 L, 4-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel and refluxing condenser is charged with 30.89 grams of 2-amino-5,6-diethylindan and diethylene glycol dimethyl ether. To this solution is added 36.4 grams of 8-phenyl-methoxy-5-(*R*)-oxiranyl-1*H*-quinolin-2-one. The resulting suspension is heated to a temperature of 110 °C and stirred at this temperature for 15 hours. The resulting brown solution is cooled to 70 °C.

The reaction is conducted as follows:



where R is Bn.

As determined by HPLC, the reaction mixture contains 68.7% of a compound having formula IV, 7.8% of a compound having formula V, and 12.4% of a compound having formula VI. The reaction mixture is split in equal portions and each portion is individually treated with an acid selected from benzoic acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid and hydrochloric acid. The results are summarized in Table 1 as follows:

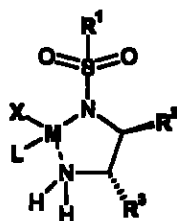
TABLE 1

Salt	Purity [% (Area)]	Yield [%]
Benzoate	96	60
Maleate	98	28
Fumarate	97	48
Succinate	98	30
Tartrate	98	25
Hydrochloride	87	25

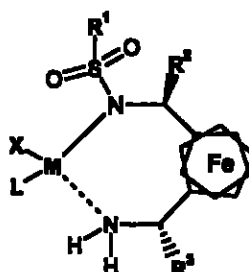
As set forth in Table 1, the percent yield is based on the amount of 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one, and the purity is based on the salt having formula IV and is determined by HPLC.

CLAIMS

1. A process for preparing 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof comprising reacting a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-(substituted oxy)-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II



(I)



(II)

wherein

M is Ru, Rh, Ir, Fe, Co or Ni;

L is C₆-C₂₄-aryl or a C₆-C₂₄-aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue, in either case being optionally linked to a polymer;

X is hydrogen or halo;

R¹ is a C₁-C₁₀-aliphatic, C₃-C₁₀-cycloaliphatic, C₃-C₁₀-cycloaliphatic-C₁-C₁₀-aliphatic, C₆-C₂₄-aryl, C₆-C₂₄-aryl-C₁-C₁₀-aliphatic residue or a 4- to 12-membered heterocyclic group, which, in each case, is optionally linked to a polymer; and

R² and R³ are phenyl,

or R² and R³ together with the carbon atom to which they are attached form a cyclohexane or cyclopentane ring.

2. A process according to Claim 1, wherein the chiral agent has formula I or II, wherein M is ruthenium;

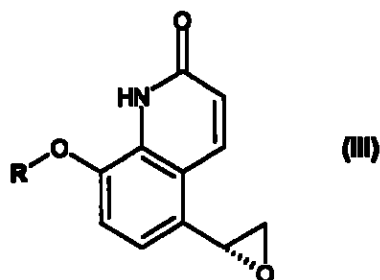
L is isopropylmethylbenzene, benzene, hexamethylbenzene or mesitylene;

X is hydrogen or halo;

R¹ is phenyl, 2- or 3- or 4-pyridyl, 4'-chloro-4-phenoxy-phenyl, 4-phenoxy-phenyl, 5-dimethylamino-1-naphthyl, 5-nitro-1-naphthyl, 2-, 3-, 4-nitrophenyl, 4-vinylphenyl, 4-biphenyl, 9-anthracenyl, 2-, 3- or 4-hydroxyphenyl, tolyl, phenanthryl, benzo[1,3]-dioxole, dimethyl(naphthalene-1-yl)-amine, mono to tris(trifluoromethyl)phenyl, chrysenyl, perylenyl or pyranyl; and

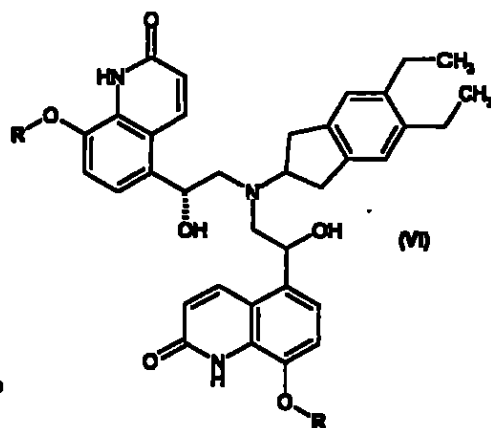
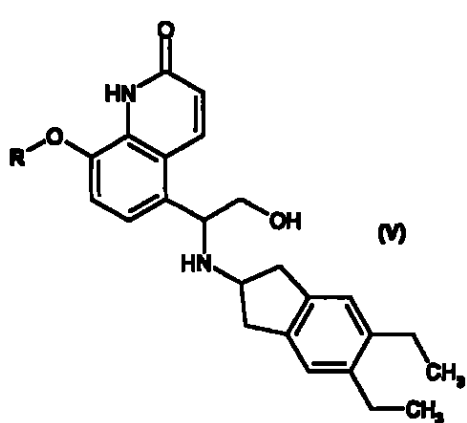
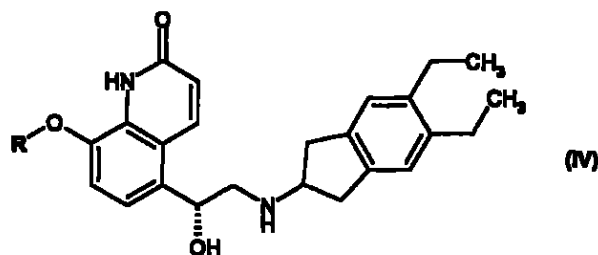
R^2 and R^3 are both phenyl.

3. A process according to Claim 1 or 2, wherein the chiral agent is a ruthenium based agent and the reducing agent is selected from the group consisting of 2-propanol, 3-pentanol and formic acid.
4. A process according to any preceding Claim, wherein the chiral agent is $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$.
5. A process according to any preceding Claim, wherein the temperature used is from -10°C to 80°C , preferably from 0°C to 50°C .
6. A process according to any preceding Claim, wherein the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one is 8-phenylmethoxy-5-((*R*)-2-chloro-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one.
7. A process for preparing 5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolinone-2-one salts comprising:
 - (i) reacting a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II as hereinbefore defined;
 - (ii) treating the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one with a base in the presence of a solvent to form a 8-substituted oxy-5-((*R*)-oxiranyl)-(1*H*)-quinolin-2-one of formula III



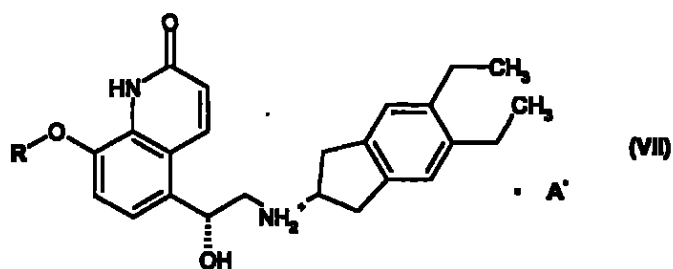
wherein R is a protecting group;

- (iii) reacting the 8-substituted oxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one of formula III where R is as hereinbefore defined, with 2-amino-(5,6-diethyl)-indan to form a reaction mixture containing compounds having formulae IV, V and VI



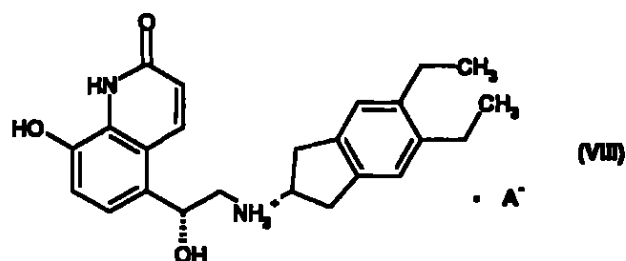
wherein R is a protecting group;

- (iv) treating the reaction mixture prepared in Step (iii) with an acid in the presence of a solvent to form a corresponding salt;
- (v) isolating and crystallizing a salt having formula VII



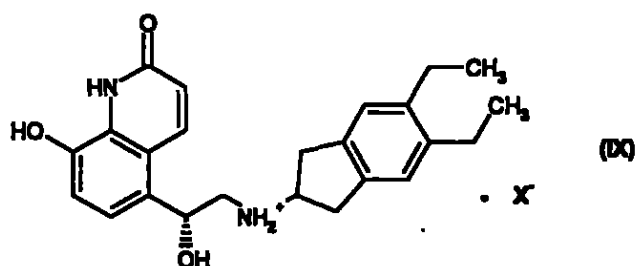
wherein R is a protecting group and A⁻ is an anion;

- (vi) removing the protecting group from the salt having formula VII in the presence of a solvent to form a salt having Formula VIII



wherein A⁻ is an anion; and

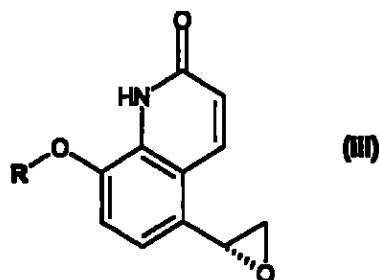
- (vii) treating the salt having formula VIII with an acid in the presence of a solvent to form 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salt having formula IX



wherein X⁻ is an anion.

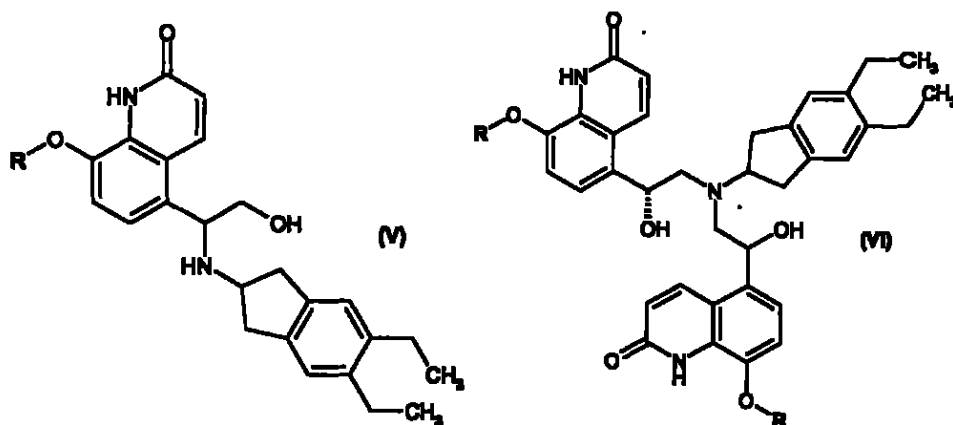
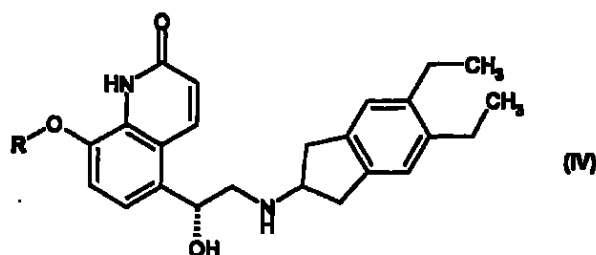
8. A process according to Claim 7, wherein the reducing agent is formic acid.
9. A process according to Claim 7 or 8, wherein the base used in step (ii) is ethoxide, sodium hydroxide, potassium phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogen-carbonate, caesium carbonate or a mixture thereof.
10. A process for preparing 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salts comprising:
 - (a) reacting
 - (i) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent and a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or
 - (ii) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent to form 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one, and treating, in-situ, the 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or

- (iii) 8-acetoxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one;
- (b) reacting the 5-acetyl-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one prepared in Step (a) with a compound having the formula R-Q in the presence of a base and a solvent to form 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one, wherein R is a protecting group and Q is a leaving group;
- (c) reacting the 5-acetyl-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a halogenating agent in the presence of a solvent to form a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one;
- (d) reacting the 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1*H*)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula I or II as hereinbefore defined;
- (e) treating the 8-substituted oxy-5-((*R*)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1*H*)-quinolin-2-one with a base in the presence of a solvent to form a 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one of formula III



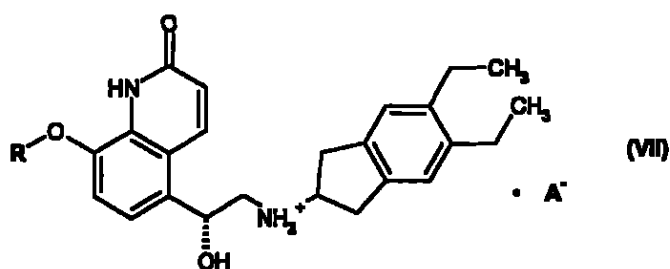
wherein R is a protecting group;

- (f) reacting the 8-substituted oxy-5-(*R*)-oxiranyl-(1*H*)-quinolin-2-one of formula III where R is as hereinbefore defined, with 2-amino-(5,6-diethyl)-indan to form a reaction mixture containing compounds having formulae IV, V and VI



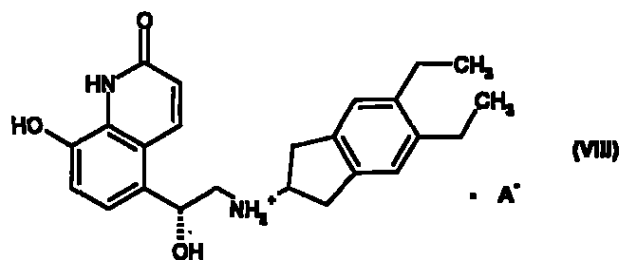
wherein R is a protecting group;

- (g) treating the reaction mixture prepared in Step (f) with an acid in the presence of a solvent to form a corresponding salt;
- (h) isolating and crystallizing a salt having formula VII



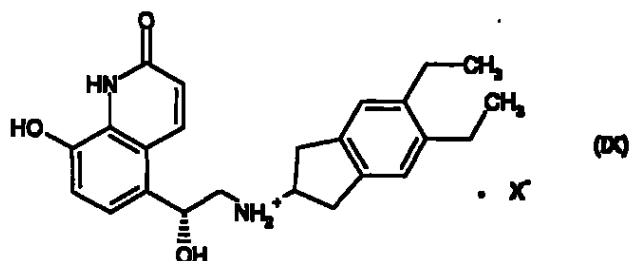
wherein R is a protecting group and A⁻ is an anion;

- (i) removing the protecting group from the salt having formula VII in the presence of a solvent to form a salt having Formula VIII



wherein A^- is an anion; and

- (j) treating the salt having formula VIII with an acid in the presence of a solvent to a form 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salt having formula IX



wherein X^- is an anion.

11. A process for preparing 8-substituted oxy-5-[(R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl]-(1H)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof substantially as herein described with reference to any one of the Examples.

12. A process for preparing 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salts substantially as herein described with reference to any one of the Examples.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de la propiedad intelectual (LOGOTIPO)
Oficina Internacional

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de publicación internacional:
29 de diciembre de 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/123684 A3(51) Clasificación⁷ de Patente Internacional:
C07D 215/26 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/006686

(22) Fecha de presentación internacional: 21 de junio de 2005 (21.06.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
0413960.6 22 de junio de 2004 (22.06.2004) GB

(71) Solicitante (para todas las países designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (solo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: LOHSE, Olivier [FR/FR]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). VOGEL, Caspar [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). PENN, Gerhard [AT/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agente: MOLAC, Beatrice; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(51) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible); AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible); ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, OW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

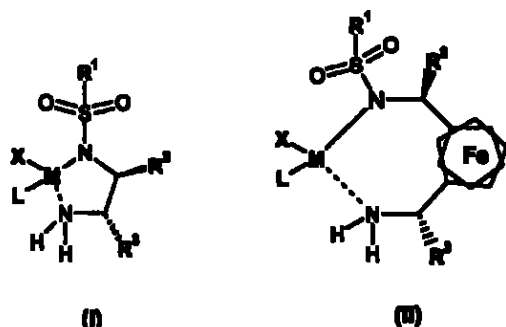
— con reporte de búsqueda internacional.

(55) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

1 de junio de 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consultar "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: PREPARACION ENANTIOSELECTIVA DEL DERIVADO DE QUINOLINA



(54) Resumen: Se describe un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituídas, o solventes aceptables de las mismas. El proceso involucra hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituída con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base, para formar una 8-(oxi-sustituída)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, el agente quiral una Fórmula I ó II, en donde M, L, X, R1, R2, y R3 tienen los significados indicados en la especificación.

PREPARACION ENANTIOSELECTIVA DEL DERIVADO DE QUINOLINA

Descripción de la Invención

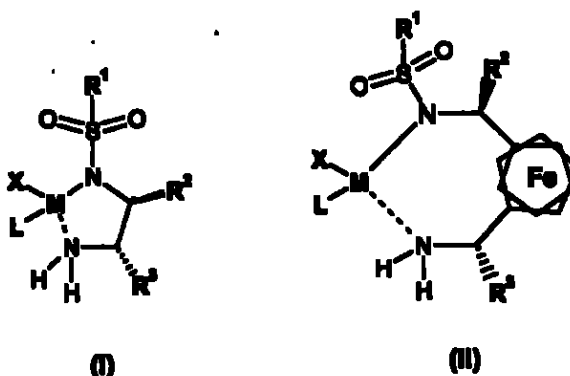
La presente invención proporciona un proceso práctico y de alto
 5 rendimiento para la fabricación a gran escala de oxi-5-((R)-2-halo-1-
 hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas con una alta pureza
 enantiomérica, las cuales son intermediarias útiles a partir de las cuales
 se preparan las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-
 etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

10

Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-
 hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona son agonistas del adrenoreceptor β -
 selectivos con una potente actividad broncodilatadora. Por ejemplo, el
 maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-
 15 (1H)-quinolin-2-ona es especialmente útil para el tratamiento de asma y
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para la
 preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-
 20 sustituidas, o solvatos aceptables de las mismas, el cual comprende
 hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-
 sustituida, con un agente reductor, en la presencia de un agente quiral y
 una base, para formar una 8-(oxi-sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil-
 (1H)-quinolin-2-ona, teniendo este agente quiral la Fórmula I ó II:

5



en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

10 L es arilo de 6 a 24 átomos de carbono, ó un residuo arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, estando en cualquier caso opcionalmente enlazado con un polímero;

X es hidrógeno o halógeno;

15 R¹ es un residuo alifático de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, ó un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que, en cada caso, está opcionalmente enlazado con un polímero; y

20 R² y R³ son fenilo,

ó R² y R³, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de ciclohexano ó ciclopentano.

Este proceso proporciona un proceso eficiente para preparar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, en especial 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas,

25

para la producción a gran escala con una alta pureza enantiomérica y rendimiento.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

5 "Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, significa un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente el grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, que puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. De preferencia, halo ó halógeno es cloro, bromo, o yodo.

10 "Residuo o grupo alifático de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo no aromatizado, acíclico, saturado o insaturado, que tiene hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono. De
15 preferencia, el residuo o grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono es un residuo o grupo alifático de 1 a 4 átomos de carbono, en especial etilo, propilo o butilo.

 "Residuo o grupo cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo no
20 aromatizado cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono ó cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de carbono. De preferencia, el residuo o grupo cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono es un residuo o grupo cicloalifático de 3 a 8 átomos de carbono, en especial cicloalquilo
25 de 3 a 10 átomos de carbono ó cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de

carbono.

5 "Residuo o grupo cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono-
alifático de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente,
significa un residuo o grupo alifático de 1 a 10 átomos de carbono como
se define anteriormente en la presente, que está sustituido por un
10 residuo o grupo cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono como se
define anteriormente en la presente, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 10
átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de
3 a 10 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquinilo de 2 a 10 átomos de
carbono, cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10
átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de carbono-
alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 10 átomos
de carbono-alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquinilo de 3 a
15 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
cicloalquinilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 10 átomos
de carbono, ó cicloalquinilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquinilo de 2
a 10 átomos de carbono. De preferencia, el residuo o grupo cicloalifático
de 3 a 10 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono es
20 un residuo o grupo cicloalifático de 3 a 8 átomos de carbono-alifático de
1 a 4 átomos de carbono, en especial ciclopropilmetilo.

 "Residuo o grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono", como se
utiliza en la presente, significa arilo que tiene de 6 a 24 átomos de
carbono. El residuo de arilo de 6 a 24 átomos de carbono de preferencia
25 está insustituido; sin embargo, puede estar sustituido, por ejemplo, por

uno o más, por ejemplo dos ó tres residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, hidroxí, -CHO, oxi sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, alcanoil-oxi de 2 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenoxi, fenoxi sustituido por halógeno, amino, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono-amino, di(alquilo de 1 a 10 átomos de carbono)amino, nitro, ciano, y CF₃. De preferencia, el residuo o grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, es un residuo o grupo arilo de 6 a 20 átomos de carbono, en especial fenilo, isopropil-metil-benceno (cimeno), benceno, hexametilbenceno, mesitileno, 4-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-dimetil-amino-1-naftilo, 5-dietilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenililo, 9-antracenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, toliilo, fenantrilo, dimetil-(naftalen-1-il)amina, mono- a tris(trifluorometil)fenilo, crisenilo, o perilenilo.

"Residuo o grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa un residuo o grupo alifático de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, que está sustituido por un residuo o grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente. De preferencia, el residuo o grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono es un residuo aril-alifático, y es un residuo o grupo arilo de 6 a 20 átomos de carbono-alifático de 1 a 4 átomos de carbono, en especial fenil-alquilo de 1 a 4

átomos de carbono, fenil-alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, o fenil-alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

5 "Alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 "Alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

 "Alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono es alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono.

15 "Cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ó ciclo-octilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno, dos, ó más grupos alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono, en particular grupos metilo. De preferencia, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en especial cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

 "Cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de
25 carbono del anillo, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo,

ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ó ciclo-octenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno, dos, ó más grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular grupos metilo. De preferencia, cicloalquenilo de 3 a 10 átomos de carbono es cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, en especial cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, en particular ciclopent-2-en-ilo, ciclopent-3-en-ilo, ciclohex-2-en-ilo, ó ciclohex-2-en-ilo.

"Benzo-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, unido en dos átomos de carbono adyacentes con un anillo de benceno. De preferencia, benzo-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono es benzo-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en especial benzo-ciclohexilo(tetrahidro-naftilo).

"Cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, que está sustituido por cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente. De preferencia, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como cicloalquil-alquilo, es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Aralquilo de 7 a 34 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono

mencionados anteriormente en la presente, en particular uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por fenilo, tolilo, xililo, o naftilo. De preferencia, aralquilo de 7 a 34 átomos de carbono es aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, en especial fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo ó 2-fenil-etilo.

"Alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. De preferencia, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

10 "Grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros", como se utiliza en la presente, significa un grupo heterocíclico monovalente que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre. El grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros puede ser, por ejemplo, un anillo
15 monocíclico con un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, tal como acetidinilo, pirrilo, piridilo, piperidilo, piranilo, furilo, tetrahidrofurilo, ó tienilo; un anillo monocíclico con dos heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, ó tiomorfolinilo;
20 o un anillo bicíclico tal como benzazol, indol, bencimidazol, indazol, benzotiofeno, benzotiazol, ó benzodioxol. El grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros puede estar insustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos sobre el anillo heterocíclico incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino-carbonilo, nitro, alquilo de 1 a 10 átomos de
25 carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 10

átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. De preferencia, el grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros, en especial un anillo monocíclico que tiene uno ó dos átomos de nitrógeno o de oxígeno, tal como piranilo ó 2-, 3-, ó 4-piridilo, ó un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, y opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno del anillo por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, ó fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo bicíclico, tal como benzo[1,3]dioxol.

"Halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, significa alquilo de cadena lineal o ramificada como se define anteriormente en la presente, que está sustituido por uno o más, por ejemplo, uno, dos, ó tres átomos de halógeno como se definen anteriormente en la presente. De preferencia, halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial en donde halógeno es flúor o cloro.

"Grupo sililo sustituido", como se utiliza en la presente, significa de preferencia un grupo sililo sustituido con cuando menos un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono como se define en la presente.

A través de toda esta especificación y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un entero o

paso o grupo de enteros o pasos mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

En una modalidad preferida del proceso para preparar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o los solvatos aceptables de las mismas, el agente quirál tiene la Fórmula I ó II como se definen anteriormente en la presente, en donde:

M es rutenio;

L es isopropilmetilbenceno, benceno, hexametilbenceno, ó mesitileno;

10 X es hidrógeno o halógeno, de preferencia cloro;

R¹ es fenilo, 2-, ó 3-, ó 4-piridilo, 4'-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-dimetil-amino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinil-fenilo, 4-bifenililo, 9-antracenilo, 2-, 3-, ó 4-hidroxi-fenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil-(naftalen-1-il)amina, mono- a tris-
15 trifluoro-metil-fenilo, crisenilo, perilenilo, ó piranilo; y

R² y R³ son ambos fenilo.

En una modalidad particularmente preferida del proceso para preparar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o los solvatos aceptables de las mismas, el agente quirál es un agente quirál basado en rutenio, en especial RuCl[(1S,2S)-*p*-TsN-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂](η^8 -*p*-cimenó).
20

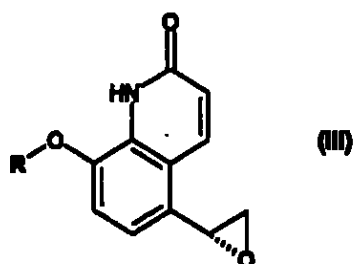
En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, el cual comprende:

25 (i) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -

haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, teniendo este agente quiral la Fórmula I ó II, como se definen anteriormente en la presente;

- 5 (ii) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida con una base en la presencia de un solvente, para formar un oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III:

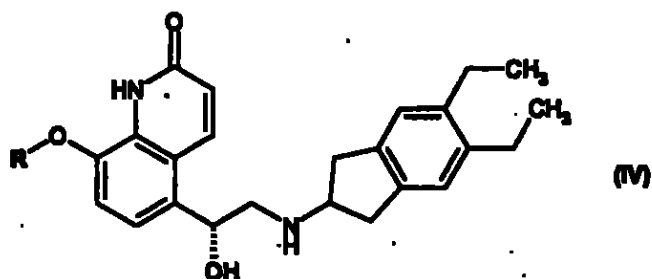
10



en donde R es un grupo protector;

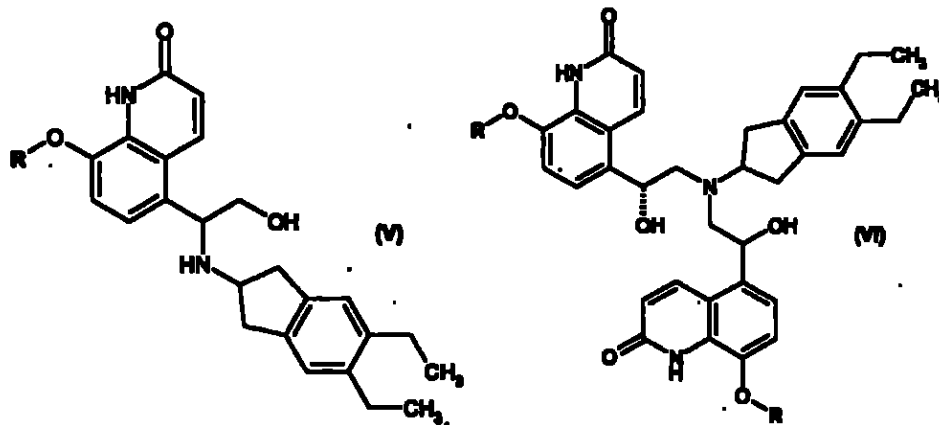
- 15 (iii) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III, en donde R es como se define anteriormente en la presente, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, y VI:

20



25

5

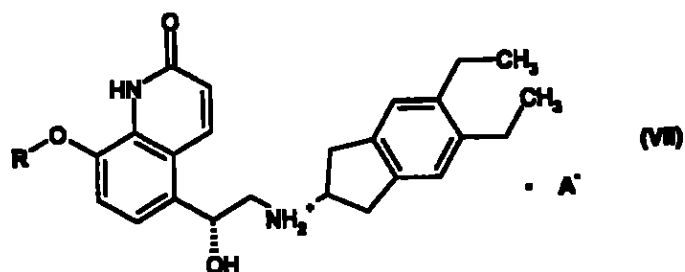


en donde R es un grupo protector;

(iv) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (iii) con
10 un ácido en la presencia de un solvente para formar una sal
correspondiente;

(v) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula VII:

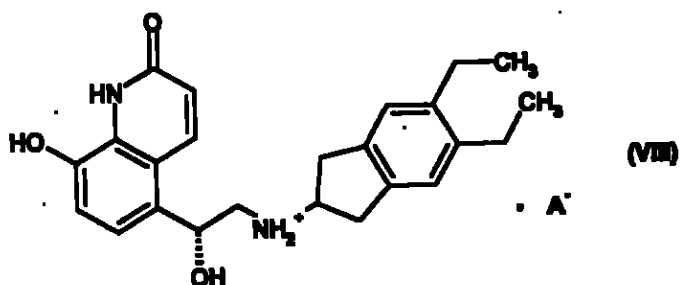
15



en donde R es un grupo protector, y A^{-} es un anión;

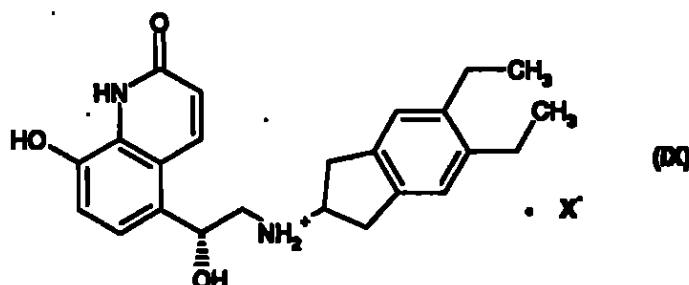
(vi) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula VII
en la presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula
20 VIII:

25



en donde A^- es un anión; y

(vii) tratar la sal que tiene la Fórmula VIII con un ácido en la presencia de un solvente, 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
5 Fórmula IX:



en donde X^- es un anión.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, el cual comprende:

15 (a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;
6

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación,
20 para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; ó

(iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

25 (b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

preparada en el Paso (a) con un compuesto que tiene la fórmula R-Q en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector, y Q es un grupo saliente;

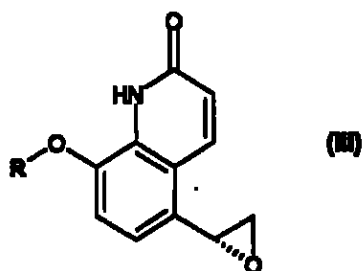
5 (c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la presencia de un solvente para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida;

 (d) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base, para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, teniendo este agente quiral la Fórmula I ó II como se definen anteriormente en la presente;

10

 (e) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida con una base en la presencia de un solvente, para formar la

15 oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III:



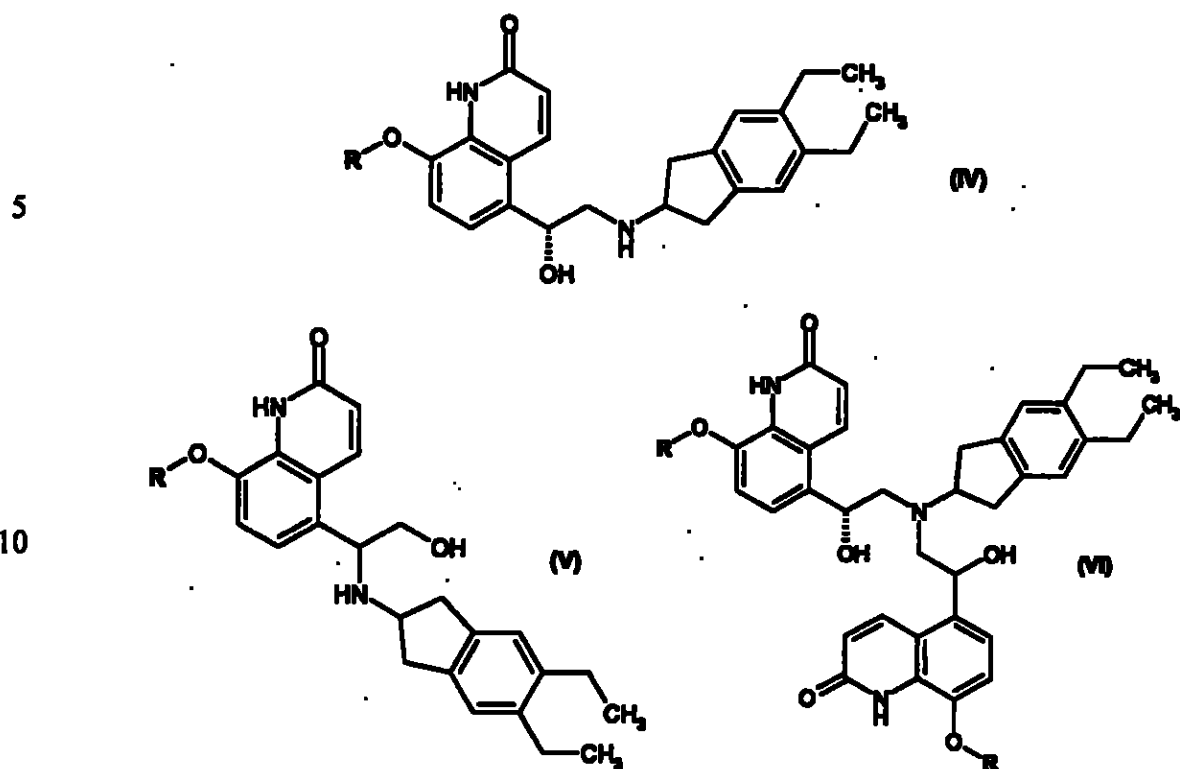
20

en donde R es un grupo protector;

 (f) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III, en donde R es como se define anteriormente en la presente, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla

25 de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V,

y VI:

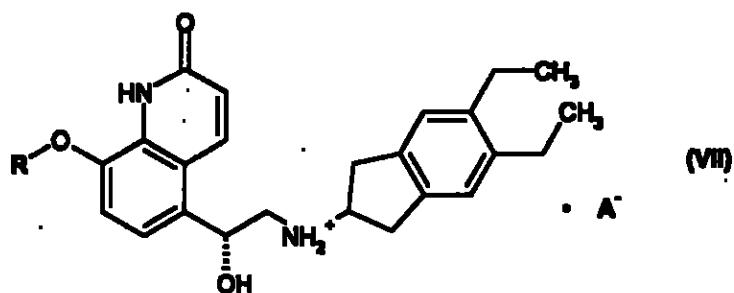


15 en donde R es un grupo protector;

(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;

(h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula VII:

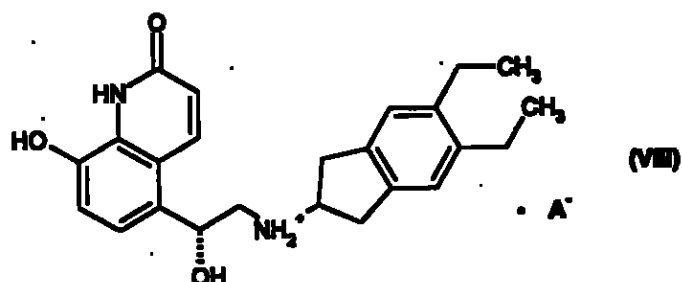
20



en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión;

(i) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula VII en la presencia de un solvente, para formar una sal que tiene la Fórmula VIII:

5

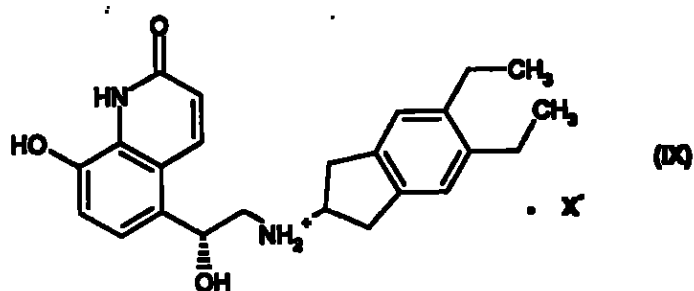


10

en donde A⁻ es un anión; y

(j) tratar la sal que tiene la Fórmula VIII con un ácido en la presencia de un solvente, para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula IX:

15



20

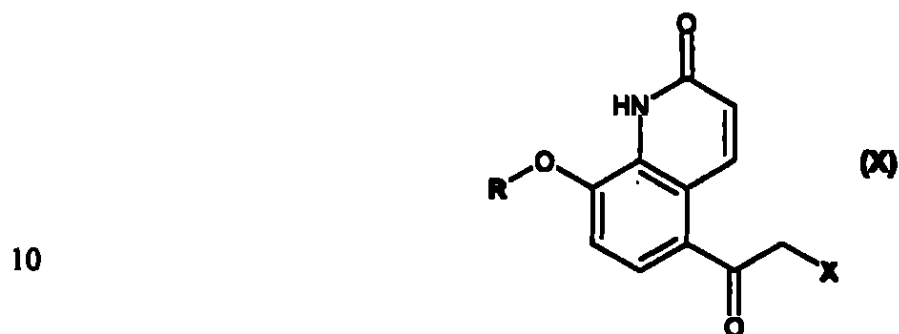
en donde X⁻ es un anión.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o solvatos aceptables de las mismas, el cual comprende hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-

25

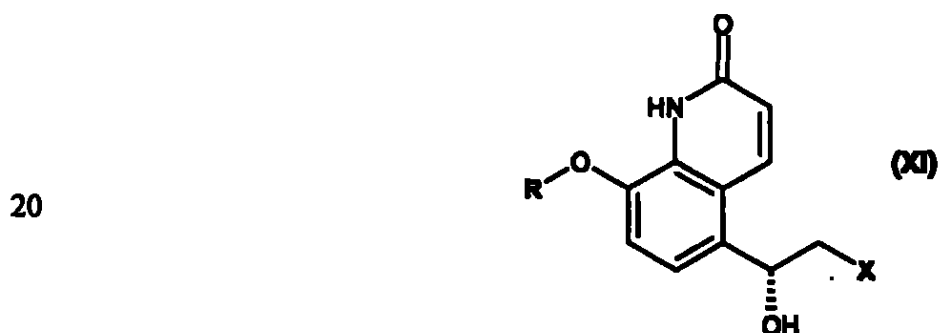
haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral de la Fórmula I ó II y una base, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida tiene la
5 Fórmula X:



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

15 La oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida tiene la Fórmula XI:



25 en donde R es un grupo protector; y X es halógeno. El halógeno se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor, y yodo. De preferencia, el halógeno es cloro.

El agente quiral es un compuesto de la Fórmula I ó II como se define anteriormente en la presente.

M es rutenio, rodio, iridio, hierro, cobalto, o níquel, pero de preferencia es rutenio.

5 L es de preferencia isopropil-metil-benceno, benceno, hexametil-benceno, ó mesitileno, pero es en especial isopropil-metil-benceno. L está opcionalmente enlazado a un polímero. Los polímeros adecuados incluyen poliestireno (PS), poliestireno reticulado (J), polietilenglicol (PEG), ó un residuo de gel de sílice (Si). Los ejemplos son NH-R⁴; en
10 donde R⁴ es C(O)(CH₂)_n-PS ó C(O)NH(CH₂)_n-PS; y -O-Si(R⁵)₂(CH₂)_nR⁶, en donde n es de 1 a 7, R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo etilo, y R⁶ es un poliestireno, poliestireno reticulado, polietilenglicol, o un residuo de gel de sílice.

X es hidrógeno o halógeno. De preferencia es halógeno, en
15 especial cloro.

R¹ es de preferencia fenilo, 2-, ó 3-, ó 4-piridilo, 4'-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-dimetil-amino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinil-fenilo, 4-bifenililo, 9-antraceno, 2-, 3-, ó 4-hidroxi-fenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]dioxol- dimetil-(naftalen-1-il)amina,
20 mono- a tris-trifluoro-metil-fenilo, crisenilo, perilenilo, ó pirenilo.

R¹ está opcionalmente enlazado a un polímero. Los polímeros adecuados incluyen poliestireno (PS), poliestireno reticulado (J), polietilenglicol (PEG), ó un residuo de gel de sílice (Si). Los ejemplos son NH-R⁴, en donde R⁴ es C(O)(CH₂)_n-PS ó C(O)NH(CH₂)_n-PS; y -O-Si(R⁵)₂(CH₂)_nR⁶, en donde n es de 1 a 7, R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos
25

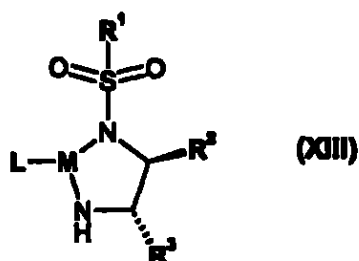
de carbono, por ejemplo etilo, y R^5 es un poliestireno, poliestireno reticulado, polietilenglicol, o un residuo de gel de sílice.

R^2 y R^3 son de preferencia ambos fenilo.

Los agentes quirales de la Fórmula I y su uso en las reacciones de transferencia de hidrógeno asimétricas entre alcoholes o ácido fórmico y cetonas, se describen en K. Haack y colaboradores, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, volumen 36, número 3, páginas 285-288, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

El agente quiral de la Fórmula I reacciona con una base, tal como hidróxido de potasio o trietilamina, en un solvente tal como CH_2Cl_2 , metanol, dimetil-formamida, ó dimetil-acetamida, o una mezcla de metanol y dimetil-formamida, o una mezcla de metanol y dimetil-acetamida, y después de la eliminación de un haluro de hidrógeno, forma un compuesto de la Fórmula XIII:

15



20 en donde M, L, R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente. El compuesto de la Fórmula XIII reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de la Fórmula I en donde X es hidrógeno.

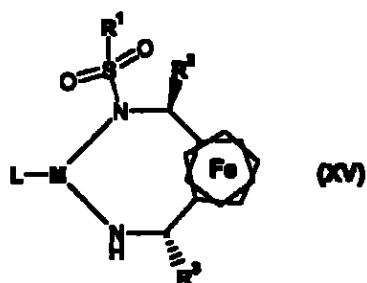
De preferencia, el proceso de la presente invención se lleva a cabo mediante la adición de un agente quiral de la Fórmula I como se

25

define anteriormente en la presente, en donde X es halógeno para la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida y el agente reductor en la presencia de una base tal como hidróxido de potasio o trietilamina en un solvente, tal como una mezcla de metanol y dimetil-formamida, o una mezcla de metanol y dimetil-acetamida. La base convierte el agente quiral de la Fórmula I, en donde X es halógeno, hasta el compuesto de la Fórmula XIII que, por sí mismo, reacciona con el agente reductor para formar el agente quiral de la Fórmula I en donde X es hidrógeno. Como una alternativa, el compuesto de la Fórmula I en donde X es halógeno, se forma *in situ* mediante la adición de un dímero de haluro de metal, tal como $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ y un ligando quiral, tal como (1S,2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difenil-etilen-diamina, por separado.

El proceso de la presente invención también se puede llevar a cabo mediante la adición de un agente quiral de la Fórmula II a la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida y el agente reductor en la presencia de una base.

Los agentes quirales de la Fórmula II incluyen aquéllos que se describen en Puentener y colaboradores, *Tetrahedron Letters*, 1996, Volumen 37, número 45, páginas 8165-8168, cuyo contenido también se incorpora a la presente como referencia. El agente quiral de la Fórmula II reacciona con una base, tal como hidróxido de potasio o trietilamina, en un solvente tal como CH_2Cl_2 , metanol, dimetil-formamida, ó dimetil-acetamida, o una mezcla de metanol y dimetil-formamida, o una mezcla de metanol y dimetil-acetamida, y después de la eliminación de un haluro de hidrógeno, forma un compuesto de la Fórmula XV:



5

en donde M, L, R², y R³ son como se definen anteriormente en la presente. El compuesto de la Fórmula XV reacciona con un agente reductor para formar el agente quiral de la Fórmula II como se define anteriormente en la presente, en donde X es hidrógeno.

10

El proceso de la presente invención se puede llevar a cabo mediante la adición de un agente quiral previamente preparado de la Fórmula II a la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida, y el agente reductor en la presencia de una base. Por ejemplo, se agrega un agente quiral de la Fórmula II en donde X es halógeno, a la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida y el agente reductor en la presencia de una base, y una solución de hidróxido de potasio en un solvente. La base convierte el agente quiral de la Fórmula II, en donde X es halógeno, hasta el compuesto de la Fórmula XV, que por sí mismo, reacciona con el agente reductor para formar el agente quiral de la Fórmula I en donde X es hidrógeno. Como una alternativa, el compuesto de la Fórmula II en donde X es halógeno, se forma *in situ*, mediante la adición de un dímero de haluro de metal y un ligando quiral por separado.

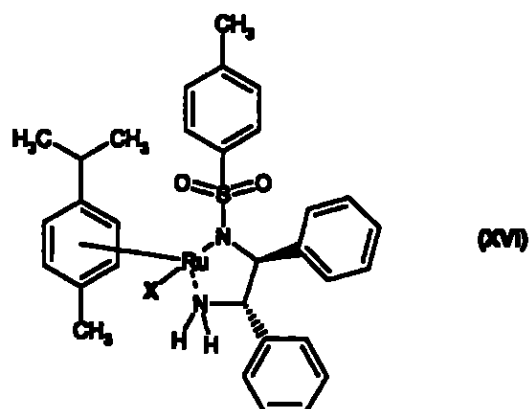
15

20

El agente quiral de preferencia es un compuesto previamente preparado de la Fórmula I, en especial un compuesto de la Fórmula XVI:

25

5



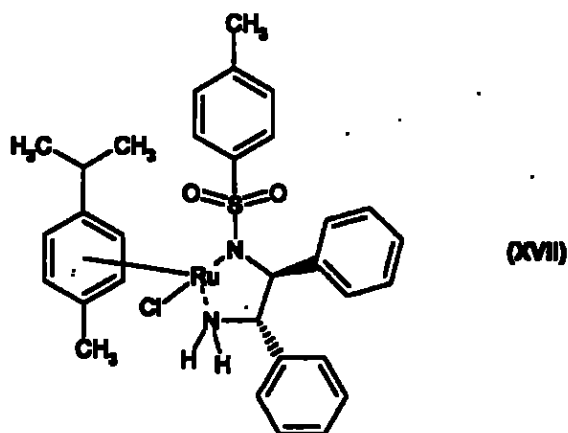
en donde X es hidrógeno o halógeno. De preferencia, el agente quiral es $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$.

10

De una manera alternativa, el agente quiral es un compuesto de la Fórmula I en donde X es halógeno, que se forma *in situ*, mediante la adición del dímero de haluro de metal y el ligando quiral por separado. Por ejemplo, se puede formar $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$, mediante la reacción del dímero de RuCl_2 , $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, junto con el ligando quiral, $S,S\text{-TsDPEN}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNH-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2]$ *in situ*, para dar $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$, el cual tiene la Fórmula XVII:

15

20



25

utilizando el procedimiento descrito en K. Haack y colaboradores, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, Volumen 36, número 3, páginas 285-288.

Los agentes reductores adecuados incluyen ácido fórmico, alcoholes primarios, y alcoholes secundarios. Los agentes reductores preferidos incluyen ácido fórmico, 2-propanol, y 3-pentanol.

Cuando el agente quirál es un agente basado en rutenio, el agente reductor de preferencia es 2-propanol, 3-pentanol, o ácido fórmico. De una manera más preferible, el ácido fórmico se utiliza en la presencia de una amina, más preferiblemente una amina terciaria tal como trietilamina, tributilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, y N,N-di-isopropiletilamina. El agente reductor también se puede utilizar como un solvente, en especial 2-propanol, y más preferiblemente ácido fórmico.

La cantidad de agente quirál de preferencia es entre aproximadamente el 0.1 y aproximadamente el 10 por ciento molar, en especial entre aproximadamente el 0.8 y el 1 por ciento molar, con referencia al compuesto de la Fórmula X.

La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. La temperatura empleada de preferencia es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C, pero en especial de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C.

Cuando el agente reductor es ácido fórmico, la base de preferencia es una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. La trietilamina de preferencia se utiliza en un exceso molar para el ácido

fórmico, debido a que esto acelera de una manera significativa esta reacción. Esto permite que la reacción se lleve a cabo a una temperatura más baja, por ejemplo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, pero de preferencia a aproximadamente 30°C.

5 Esto también proporciona mejores enantioselectividades, es decir, se produce más del isómero R del compuesto de la Fórmula X, y se produce menos del isómero S de ese compuesto. De preferencia, la proporción molar de la trietilamina al ácido fórmico es de 1:1 a 2:5, pero en especial de aproximadamente 1:2. Cuando el agente reductor es un
10 alcohol, la base de preferencia es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

Preferiblemente se utiliza un solvente. El solvente es de preferencia un acetato de alquilo, por ejemplo un acetato de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo,
15 ó acetato de butilo, un alcohol alquilico inferior, por ejemplo un alcohol alquilico de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ó pentanol; un hidrocarburo alifático de 1 a 12 átomos de carbono, tal como iso-octano, heptano; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; un hidrocarburo aromático tal como
20 tolueno o benceno; acetonitrilo; un heterociclo tal como tetrahidrofurano; un dialquil-éter, tal como di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, ó dietil-éter; un solvente acuoso tal como agua; un líquido iónico; o un solvente clorado tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Cuando el agente quirál es un agente basado
25 en rutenio, el solvente de preferencia es metanol, cloruro de metileno,

dimetil-formamida, ó dimetil-acetamida. Sin embargo, se prefiere en especial una combinación de metanol y dimetil-formamida, o una combinación de metanol y dimetil-acetamida, por ejemplo utilizando 90 volúmenes de metanol con 10 volúmenes de dimetil-formamida/dimetil-acetamida.

De preferencia, la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida se hace reaccionar con ácido fórmico en la presencia de un agente de rutenio quirral y una amina terciaria para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida. La oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula XI de preferencia es 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

El producto de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida opcionalmente se purifica mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, por ejemplo mediante cristalización, y opcionalmente en la presencia de carbón.

Como se mencionó anteriormente, las oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas que se preparan a partir de oxi-(1H)-quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se pueden utilizar para preparar las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. El segundo aspecto de la presente invención involucra hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quirral y una base, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-

etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida (Paso i), y su conversión subsiguiente hasta una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (Pasos ii a vii).

El Paso (i) se lleva a cabo como se describe anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

En el Paso (ii), la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida formada en el Paso (i), se convierte hasta una oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida.

En una modalidad preferida de la invención, la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida, se hace reaccionar con el agente reductor en la presencia del agente quiral y una base, para formar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida en un solo paso, es decir, se combinan los Pasos (i) y (ii). La base de preferencia es terbutóxido de potasio, hidróxido de potasio, o isopropóxido de potasio.

De una manera alternativa, el agente quiral se prepara *in situ*, por ejemplo mediante la adición de $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, junto con un ligando quiral, tal como S,S-TsDPEN((1S,2S)-*p*-TsNH-CH(C₆H₅)CH(C₆H₅)-NH₂), para dar $\text{RuCl}[(1\text{S},2\text{S})\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$, el cual se convierte después de la adición de una base, tal como hidróxido de potasio o trietilamina, para dar $\text{RuH}[(1\text{S},2\text{S})\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$.

La base utilizada en el Paso (ii) de preferencia es etóxido, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, o carbonato de cesio, pero en especial carbonato de potasio. También se puede utilizar una combinación de bases.

El solvente utilizado en el Paso (ii) de preferencia es un acetato de alquilo, por ejemplo un acetato de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, o acetato de butilo; un alcohol alquílico inferior, por ejemplo un alcohol alquílico de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, o pentanol; un hidrocarburo alifático de 1 a 12 átomos de carbono, tal como iso-octano, heptano; dimetil-formamida; un hidrocarburo aromático tal como tolueno o benceno; una dialquil-cetona, tal como acetona, etil-metil-cetona (2-butanona), ó metil-isobutil-cetona; acetonitrilo; un heterociclo, tal como tetrahidrofurano; un dialquil-éter, tal como di-isopropil-éter, 2-metoxietil-éter, ó dietilen-éter; un solvente acuoso tal como agua; un líquido iónico; o un solvente clorado tal como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido para utilizarse en el Paso (ii) es una combinación de acetona y agua; sin embargo, se prefiere en especial una combinación de 2-butanona y agua.

La temperatura empleada en el Paso (ii) de preferencia es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 90°C, pero en especial de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

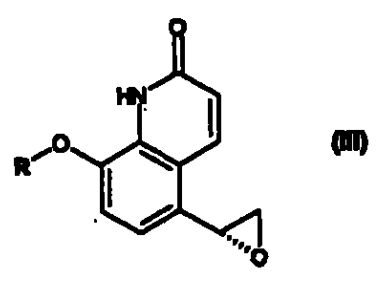
La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-2-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

El producto de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, opcionalmente se purifica mediante cualquiera de las diferentes técnicas

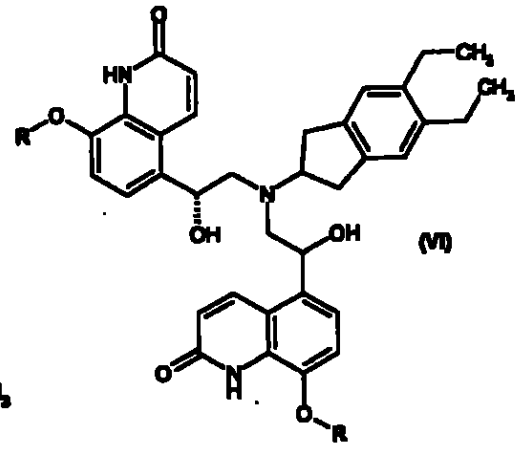
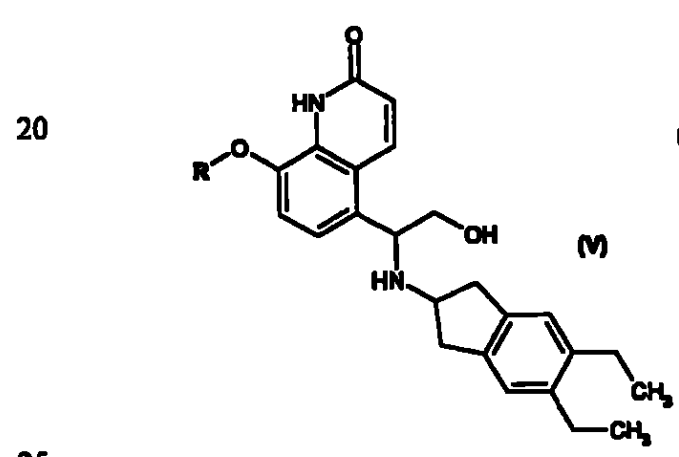
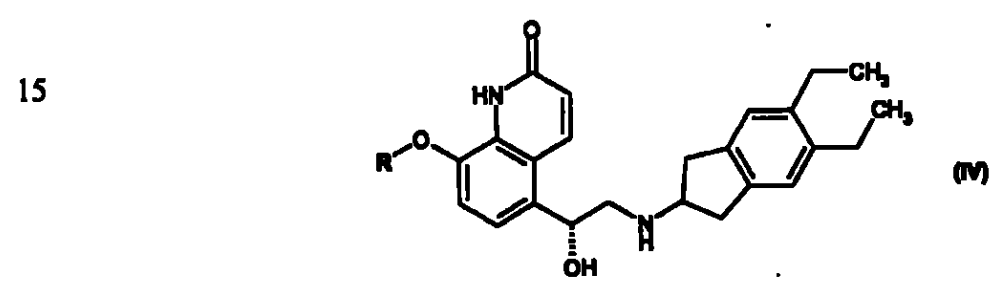
conocidas en la materia, por ejemplo mediante cristalización.

Se prefieren en especial la cristalización a partir de tolueno o acetona, y opcionalmente se conduce en la presencia de carbón.

En el Paso (iii), la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-
5 sustituida, que tiene la Fórmula III:



en donde R es un grupo protector, se hace reaccionar con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contenga los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, y VI:



en donde R es un grupo protector.

Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores de fenol, los cuales son conocidos por los expertos en este campo. De una manera más preferible, el grupo protector se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocíclico, heteroaralquilo, haloalquilo, ó un grupo sililo sustituido. De una manera más preferible, el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.

De preferencia, el Paso (iii) se conduce en la presencia de un solvente. Los solventes preferidos incluyen: alcoholes, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; sulfóxido de dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilen-sulfona o como tetrametilen-sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es 2-metoxi-etil-éter ó butanol.

La temperatura empleada en el Paso (iii) de preferencia es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. De una manera más

preferible, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C; y de una manera muy preferible, de aproximadamente 90°C a aproximadamente 120°C.

De preferencia, el Paso (iii) se conduce con un exceso molar del
5 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida. De preferencia, se utiliza el 1.05 equivalentes molares para 3 equivalentes molares de 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida. Más preferiblemente, se utilizan 1.1 equivalentes molares
10 para 1.5 equivalentes molares de 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida.

La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-sustituida, de preferencia es 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenil-metoxi-(1H)-quinolin-2-ona.
15

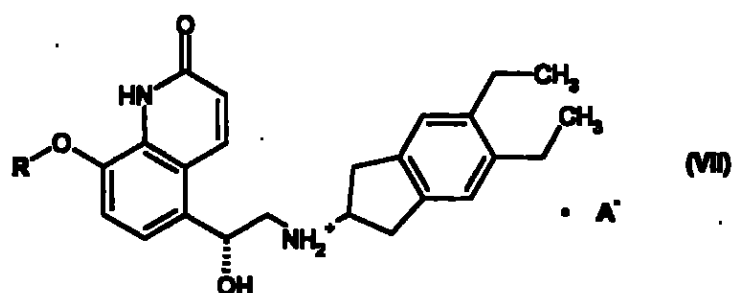
En el Paso (iv), la mezcla de reacción preparada en el Paso (iii) se trata con un ácido en la presencia de un solvente para formar una sal correspondiente.

20 Los solventes preferidos para utilizarse en el Paso (iv) incluyen: alcoholes, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; hidrocarburos aromáticos, tales
25 como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como

tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; sulfóxido de dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilen-sulfona, ó como tetrametilen-sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es etanol.

La temperatura empleada en el Paso (iv) de preferencia es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 160°C . De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C ; y muy preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C .

En el Paso (v), se aísla y se cristaliza una sal que tiene la Fórmula VII:

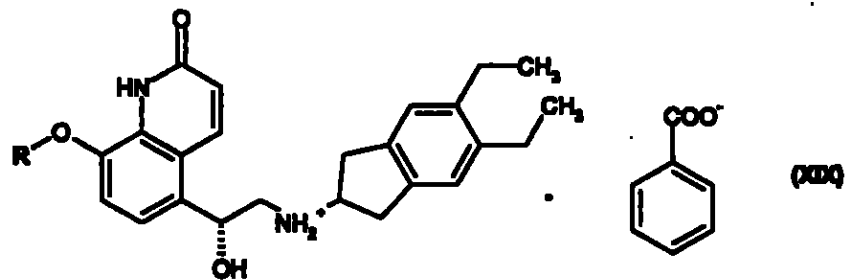


en donde R es un grupo protector; y A⁻ es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en el Paso (iv). El ácido utilizado en el Paso (iv) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido

tartárico; o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. De una manera más preferible, el ácido utilizado en el Paso (iv) es ácido benzoico.

La sal que tiene la Fórmula VII de preferencia es una sal de benzoato que tiene la Fórmula XIX:

5

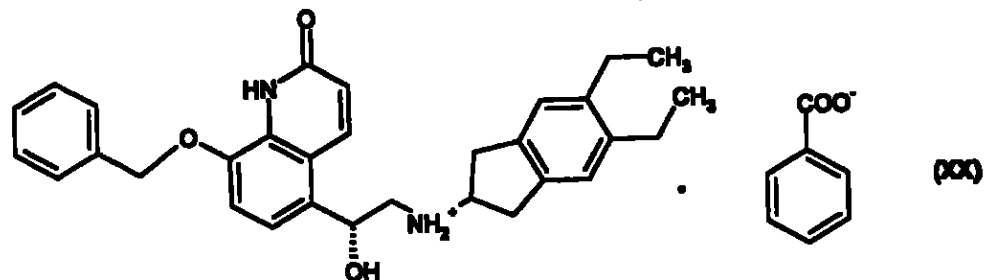


10

en donde R es un grupo protector.

De una manera más preferible, la sal de benzoato de la Fórmula XIX es una sal de benzoato que tiene la Fórmula XX:

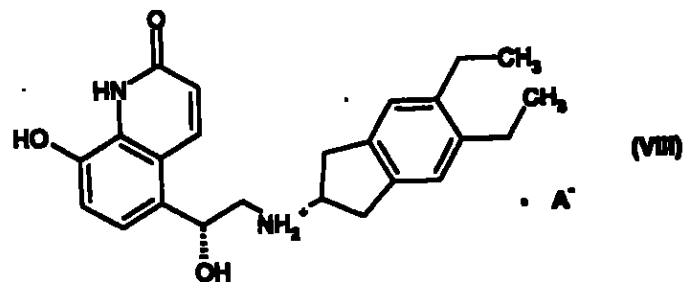
15



20

En el Paso (vi), el grupo protector sobre la sal que tiene la Fórmula VII se remueve en la presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula VIII:

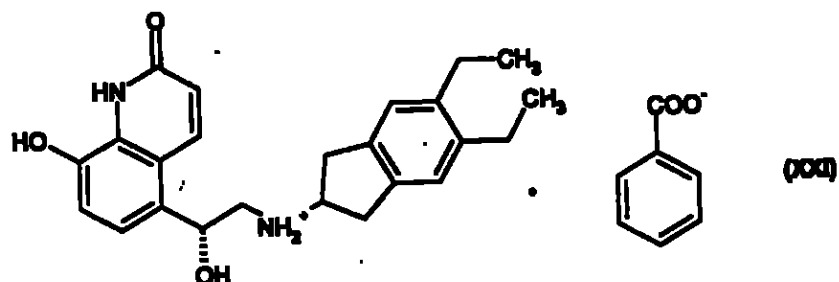
25



en donde A^- es un anión.

La sal que tiene la Fórmula VIII de preferencia es una sal de benzoato que tiene la Fórmula XXI:

5



10

La remoción de un grupo protector es conocida por un experto en la materia, y depende el tipo de grupo protector. En una modalidad, en donde el grupo protector es bencilo, un método preferido para remover el grupo bencilo sobre la sal que tiene la Fórmula VII, es mediante el tratamiento de la sal con hidrógeno en la presencia de un catalizador.

15

Los catalizadores preferidos incluyen paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbón activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbón, platino, platino sobre carbón activado, y níquel de Raney^{MR}. También se puede utilizar una combinación de catalizadores. De una manera muy preferible, el catalizador es paladio sobre carbón

20

activado.

En una modalidad en donde el grupo protector es t-butildimetilsililo, un método preferido para remover el grupo t-butildimetilsililo sobre la sal que tiene la Fórmula VII, es mediante el tratamiento de la sal con fluoruro de t-butilamonio o con fluoruro de

25

potasio.

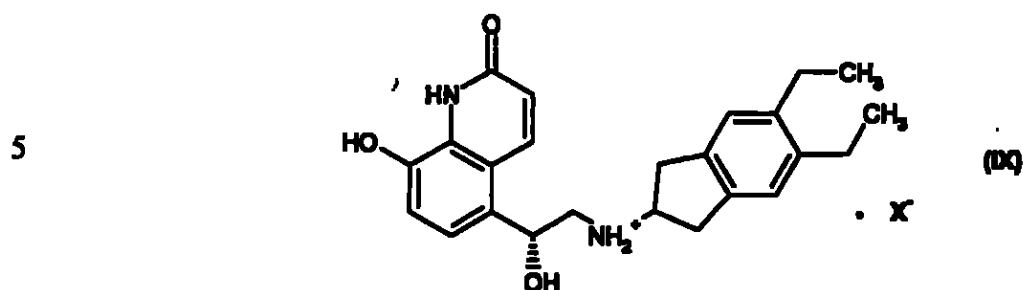
El solvente utilizado en el Paso (vi) de preferencia se selecciona a partir de un acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; alquilo inferior-alquilaminas, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbonoaminas; alcoholes, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano, dimetil-formamida; dimetil-acetamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; un ácido, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido propiónico; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es ácido acético o 2-propanol.

La temperatura utilizada en el Paso (vi) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C.

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

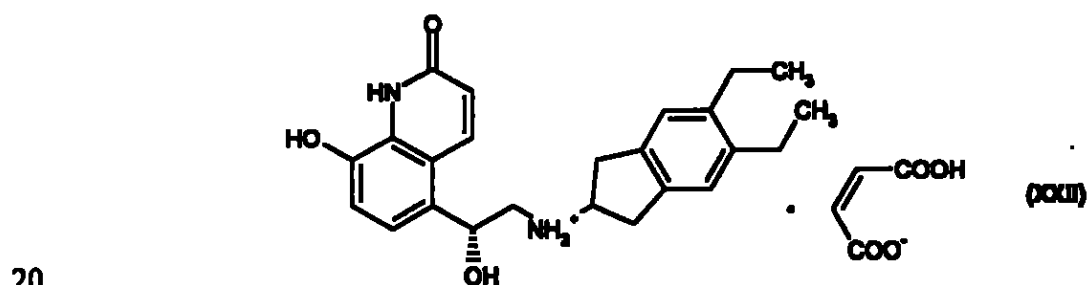
En el Paso (vii), la sal que tiene la Fórmula VIII se trata con un

ácido en la presencia de un solvente para formar una sal que tiene la
Fórmula IX:



en donde X^- es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado
en el Paso (vii). El ácido utilizado en el Paso (vii) de preferencia es un
10 ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido
succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico. De una forma muy
preferible, el ácido utilizado en el Paso (vii) es ácido maleico.

La sal que tiene la Fórmula IX de preferencia es maleato de 5-
[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-
15 2-ona que tiene la Fórmula XXII:



El solvente utilizado en el Paso (vii) de preferencia se selecciona
a partir de un acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a
6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo,
y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 8
25 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol,

butanol, y pentanol; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; 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 di-isopropil-éter, 2-metoxi-
5 etil-éter, y dietilen-éter; un ácido, tal como ácido acético y ácido propiónico; solventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es etanol.

10 La temperatura utilizada en el Paso (vii) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C.

15 Como se mencionó anteriormente, se pueden preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona a partir de 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o a partir de 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. El tercer aspecto de la presente invención involucra la preparación de oxi-(1H)-quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas
20 (Pasos a a c), su reacción con un agente reductor en la presencia de un agente quiral para formar oxi-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas (paso d), y su conversión subsiguiente hasta las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (pasos e a j).

25 En el Paso (a), la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o la 8-acetoxi-

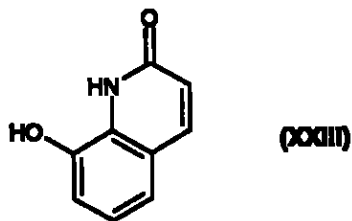
(1H)-quinolin-2-ona se convierte para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. Hay tres variantes del proceso para este paso, es decir, Paso (a)(i), Paso (a)(ii) y Paso (a)(iii).

En el Paso (a)(i), la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un agente de acilación y un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

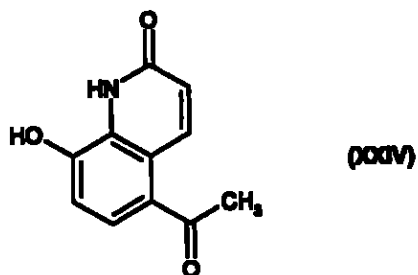
En el Paso (a)(ii), la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, la cual luego se trata *in situ* con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En el Paso (a)(iii), la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona se hace reaccionar con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

La 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula XXIII:



La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula XXIV:



En el Paso (a), el agente de acilación, cuando se utiliza, de preferencia es anhídrido acético o cloruro de acetilo. El agente de acilación de preferencia está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 1.05 equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

El ácido de Lewis de preferencia se selecciona a partir de trifluoruro de boro (BF_3), cloruro de aluminio (AlCl_3), y tetracloruro de titanio (TiCl_4). De una manera más preferible, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio. También se puede utilizar una combinación de ácidos de Lewis.

El ácido de Lewis está presente en una cantidad mayor a 2 equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o en los equivalentes molares de la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. De preferencia, el ácido de Lewis está presente en una cantidad de aproximadamente 3 equivalentes molares a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 3.2 equivalentes molares a aproximadamente 4 equivalentes molares.

En una modalidad de la invención, el Paso (a) se conduce en la presencia de un solvente. En otra modalidad de la invención, el Paso (a) se conduce en ausencia de un solvente, y en la presencia de un compuesto iónico. El compuesto iónico es un líquido iónico o un haluro alcalino.

De preferencia, se utiliza un solvente en el Paso (a). El solvente es de preferencia un solvente compatible con las condiciones Friedel-Craft. Estos solventes son bien conocidos por los expertos en la materia, e incluyen clorobenceno, o-diclorobenceno, dicloruro de 1,2-etileno, hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano, y combinaciones de los mismos. También se puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido para utilizarse en el Paso (a) es el o-dicloro-benceno.

El Paso (a) se puede conducir en ausencia de un solvente y en la presencia de un compuesto iónico seleccionado a partir de un haluro alcalino y un líquido iónico. El haluro alcalino de preferencia se selecciona a partir de cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio, y bromuro de litio. De una manera más preferible, el haluro alcalino es cloruro de sodio. También se puede utilizar una combinación de haluros alcalinos.

Los líquidos iónicos se caracterizan por un catión positivamente cargado y un anión negativamente cargado. En general, cualquier sal fundida o mezcla de sales fundidas se considera como un líquido iónico. Los líquidos iónicos normalmente no tienen esencialmente presión de vapor, tienen buenas características de transferencia de calor, son estables sobre un amplio intervalo de temperatura, y son capaces de disolver un amplio rango de materiales en altas concentraciones. Como se utiliza en la presente, "esencialmente ninguna presión de vapor" significa que el líquido iónico exhibe una presión de vapor menor a aproximadamente 1 mm/Hg a 25°C, de preferencia menor a

aproximadamente 0.1 mm/Hg a 25°C.

Con respecto al tipo de líquido iónico, existen una amplia variedad de posibilidades. Sin embargo, los líquidos iónicos preferidos son líquidos a temperaturas relativamente bajas. De preferencia, el líquido iónico tiene un punto de fusión menor a 250°C, más preferiblemente menor a 100°C. De una forma muy preferible, el líquido iónico tiene un punto de fusión menor a 30°C, y es líquido a temperatura ambiente. De preferencia, el líquido iónico tiene una viscosidad menor a 500 centipoise (cP), más preferiblemente menor a 300 cP, y de una manera muy preferible menor a 100 cP, determinada a 25°C.

El catión presente en el líquido iónico puede ser una sola especie, o una pluralidad de especies diferentes. Se pretende abarcar ambas modalidades, a menos que se especifique de otra manera, mediante el uso de la expresión singular "catión". Los cationes del líquido iónico incluyen cationes orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de los cationes incluyen cationes que contienen nitrógeno cuaternario, cationes de fosfonio y cationes de sulfonio.

Los cationes que contienen nitrógeno cuaternario no están particularmente limitados, y abarcan los cationes que contienen nitrógeno cuaternario cíclicos, alifáticos, y aromáticos. De preferencia, el catión que contiene nitrógeno cuaternario es un n-alquil-piridinio, un dialquil-imidazolio, o un alquil-amonio de la fórmula $R'_{4-x}NH_x$, en donde x es de 0 a 3, y cada R' es independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono. Se cree que los cationes asimétricos pueden proporcionar temperaturas de fusión más bajas. Los cationes de

fosfonio no están particularmente limitados, y abarcan los cationes de fosfonio cíclicos, alifáticos, y aromáticos. De preferencia, los cationes de fosfonio incluyen aquéllos de la fórmula $R''_{4-x}PH_x$, en donde x es de 0 a 3, y cada R'' es un grupo alquilo ó arilo, tal como un grupo alquilo que

5 tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o un grupo fenilo. Los cationes de sulfonio no están particularmente limitados, y abarcan los cationes de sulfonio cíclicos, alifáticos, y aromáticos. De preferencia, los cationes de sulfonio incluyen aquéllos de la fórmula $R''_{3-x}SH_x$, en donde x es de 0 a 2, y cada R'' es un grupo alquilo ó arilo, tal como un grupo alquilo que

10 tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o un grupo fenilo. Los cationes preferidos incluyen 1-hexil-piridinio, amonio, imidazolio, 1-etil-3-metil-imidazolio, 1-butil-3-metil-imidazolio, fosfonio, y N-butil-piridinio.

El anión utilizado en el líquido iónico no está particularmente limitado, e incluye los aniones orgánicos e inorgánicos. En general, el

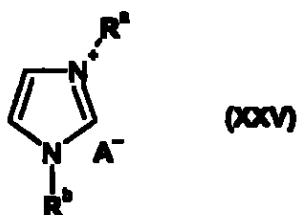
15 anión se deriva a partir de un ácido, en especial un ácido de Lewis. Los aniones son normalmente haluros de metales como se describen con mayor detalle más adelante, fluoruros de boro o fósforo, sulfonatos de alquilo, incluyendo sulfonatos de alquilo fluorados, tales como nonafluorobutan-sulfonato; y aniones de ácidos carboxílicos, tales como

20 trifluoroacetato y heptafluorobutanoato. El anión es de preferencia Cl^- , Br^- , NO_2^- , NO_3^- , $AlCl_4^-$, BF_4^- , PF_6^- , CF_3COO^- , $CF_3SO_3^-$, $(CF_3SO_2)_2N^-$, OAc^- , $CuCl_3^-$, $GaBr_4^-$, $GaCl_4^-$, y SbF_6^- .

Los ejemplos de los líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, sales de imidazolio, sales de piridinio, sales de amonio, sales de

25 fosfonio, y sales de sulfonio. Las sales de imidazolio preferidas tienen la

Fórmula XXV:

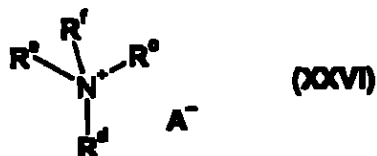


5

en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono, y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y A^- es un anión.

Las sales de amonio preferidas tienen la Fórmula XXVI:

10

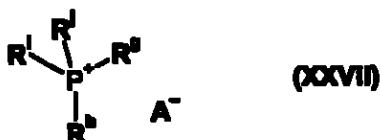


15

en donde R^c , R^d , R^e y R^f se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono, y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y A^- es un anión. De preferencia, R^c , R^d , R^e y R^f se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en etilo, propilo, y butilo.

Las sales de fosfonio preferidas tienen la Fórmula XXVII:

20



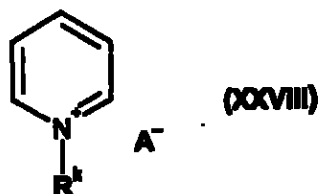
25

en donde R^h , R^i , y R^j se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono, y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y A^- es un

anión. De preferencia, R^g , R^h , R^i , y R^j se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en etilo y butilo.

Las sales de piridinio preferidas tienen la Fórmula XXVIII:

5



10

en donde R^k se selecciona a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y A^- es un anión. De preferencia R^k es etilo o butilo.

15

Los ejemplos específicos de los líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-decil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metil-imidazolio, bis-((trifluoro-metil)-sulfonil-imidato de 1-etil-3-imidazolio, bis-((trifluoro-metil)-sulfonil)-amida de 1-hexil-3-metil-imidazolio, tetrafluoroborato de 1-hexil-piridinio, tetrafluoroborato de 1-octil-piridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-etil-imidazolio, cloruro de 1-etil-3-butil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-butil-imidazolio, bromuro de 1-metil-3-butil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-propil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-octil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-decil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-dodecil-

20

25

imidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexadecil-imidazolio, cloruro de 1-metil-

3-octadecil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-octadecil-imidazolio, bromuro de etil-piridinio, cloruro de etil-piridinio, dibromuro de etilen-piridinio, dicloruro de etilen-piridinio, cloruro de butil-piridinio, y bromuro de bencil-piridinio.

5 Los líquidos iónicos preferidos son trifluoroacetato de 1-etil-3-metil-imidazolio, trifluoroacetato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluoroacetato de 1-metil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-etil-3-metil-imidazolio, tetrafluoro-borato de 1-butil-3-metil-imidazolio, tetrafluoro-borato de 1-etil-3-metil-imidazolio, bromuro de 1-octil-3-metil-imidazolio, trifluoro-sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, trifluorosulfonato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluorometan-sulfonato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluorometan-sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, y bis(trifluorometansulfonil)-imidato de 1-etil-3-metil-imidazolio. De una manera más preferible, el líquido iónico se selecciona a partir de trifluorosulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, cloruro de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluorofosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, y hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio. También se puede utilizar una combinación de líquidos iónicos.

Las mezclas de compuestos iónicos y ácidos de Lewis pueden formar líquidos reactivos a baja temperatura (ver Wasserscheid y colaboradores, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Volumen 39, páginas 3772-3789 (2000)).

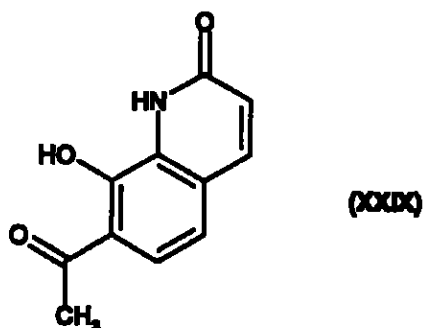
25 De preferencia, la proporción en peso del ácido de Lewis al

compuesto iónico es de aproximadamente 10 a aproximadamente 0.1, respectivamente. De una manera más preferible, la proporción del ácido de Lewis al compuesto iónico es de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, respectivamente.

5 La temperatura empleada en el Paso (a) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C, y muy preferiblemente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 110°C.

10 El producto de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado en el Paso (a), también puede estar presente con la 7-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula XXIX:

15



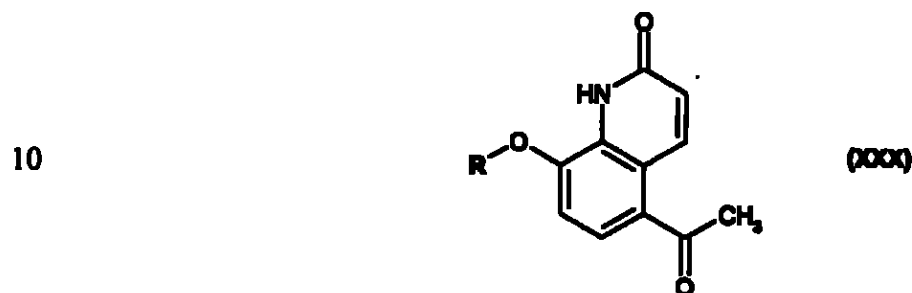
20

La 7-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona es sorprendentemente mucho más soluble que la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción, y se puede purificar mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, tales como cristalización, o formación de una pasta en un solvente. Un solvente preferido para formar una pasta es el ácido acético.

25

En el segundo paso, Paso (b), la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que se prepara en el Paso (a), se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula R-Q en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y Q es un grupo saliente.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida tiene la Fórmula XXX:



en donde R es un grupo protector.

Cuando se hace referencia en la presente a los grupos funcionales protegidos o a los grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups Inorganic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Tercera Edición, 1999, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno.

Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores de fenol, los cuales son conocidos por los expertos en la materia. De una manera más preferible, el grupo protector se selecciona a partir de alquilo, alquenilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, y un grupo sililo sustituido. El grupo alquilo o arilo tiene de 1 a 24 átomos de

carbono, más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono. El grupo sililo sustituido de preferencia está sustituido con cuando menos un grupo alquilo. De una manera más preferible, el grupo protector es bencilo ó t-butildimetil-sililo.

5 De preferencia, el grupo que tiene la fórmula R-Q es un haluro de alquilo ó un haluro de alquilo sustituido, tal como bromuro de α -metil-bencilo, cloruro de metilo, cloruro de bencilo, y bromuro de bencilo. Las bases preferidas incluyen etóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de
10 potasio, carbonato de cesio, piridina, y trialquilaminas, tales como trietilamina, tributilamina, y N,N-di-isopropil-etilamina. También se puede utilizar una combinación de bases. Las bases preferidas son hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y carbonato ácido de potasio. De una manera más preferible, la base es N,N-di-isopropil-
15 etilamina.

El solvente en el Paso (b) de preferencia se selecciona a partir de un acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo alcoholes
20 alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; dialquil-cetonas, por ejemplo acetona y metil-isobutil-cetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; solventes
25 acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales

como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes.

Un solvente preferido para utilizarse en el Paso (b) es una mezcla de acetona/agua. Una proporción en volumen preferida de la acetona al agua es de 10:90 a 90:10, respectivamente. De una manera más preferible, la proporción en volumen de la acetona al agua es de 20:80 a 80:20, respectivamente. Muy preferiblemente, la proporción en volumen de la acetona al agua es de aproximadamente 75:25.

La temperatura utilizada en el Paso (b) de preferencia es de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C; y muy preferiblemente es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida es de preferencia 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, se puede purificar mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, tal como mediante cristalización. En el tercer paso, Paso (c), la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida que se prepara en el Paso (b), se hace reaccionar con un agente de halogenación en la presencia de un solvente para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida tiene la Fórmula X, como se define anteriormente en la presente, en donde R es un grupo protector; y X es halógeno.

El agente de halogenación puede ser cualquier compuesto o combinación de compuestos que proporcionen un átomo de halógeno *in situ*. Los agentes de halogenación preferidos incluyen bromato de sodio y ácido bromhídrico, bromo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, dicloroyodato de bencil-trimetil-amonio, cloruro de cobre, tribromuro de piridinio, tribromuro de tetra-alquil-amonio, cloruro de yodo, ácido clorhídrico, y un agente oxidante, tal como oxona, peróxido de hidrógeno, y ácido mono-peroxi-ftálico. También se puede utilizar una combinación de agentes de halogenación. De una manera más preferible, el agente de halogenación es dicloroyodato de bencil-trimetil-amonio. Está dentro del alcance de la invención utilizar cloruro de sulfurilo con metanol.

El solvente utilizado en el Paso (c) de preferencia se selecciona a partir de un ácido, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido propiónico; un acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; dimetil-formamida; dimetil-acetamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido para utilizarse en el Paso (c) es ácido acético.

La temperatura utilizada en el Paso (c) es de preferencia de

aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 75°C.

5 El producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida, de preferencia es 5-(α-cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida se puede purificar mediante cualquiera de las
10 diferentes técnicas conocidas en la materia, tal como mediante cristalización.

En el segundo aspecto de la presente invención, que proporciona un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida se convierte hasta la
15 oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida utilizando los Pasos (d) y (e). Estos pasos corresponden a los Pasos (i) y (ii) del proceso para las oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas o solvatos aceptables de las mismas que se han descrito con detalle anteriormente.

20 El Paso (d) se lleva a cabo de acuerdo con la descripción del primer aspecto del proceso de la presente invención. También corresponde al Paso (i) del segundo aspecto del proceso de la presente invención.

Los Pasos (e) a (j) se llevan a cabo de conformidad con la
25 descripción de los Pasos (ii) a (vii) del segundo aspecto de la presente

invención.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran aspectos adicionales de la invención.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se suspende cloruro de aluminio (93.3 gramos, 700 milimoles, 3.5 equivalentes) en 1,2-diclorobenceno (320 mililitros). La suspensión se mantiene de 20°C a 25°C, y se agrega 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 gramos, 200 milimoles, 1.0 equivalentes) en cinco porciones (40 minutos, IT max. 25°C). Se agrega lentamente anhídrido acético (21.4 gramos, 210 milimoles, 1.05 equivalentes) (30 minutos, IT max. 20°C), y se enjuaga el embudo de adición con una pequeña cantidad de 1,2-diclorobenceno. La suspensión se agita durante 30 minutos de 20°C a 15 25°C. El control con cromatografía de líquidos de alto rendimiento revela una conversión completa hasta la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se calienta a IT = 80°C mientras se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. Se observa el desprendimiento de HCl al alcanzar la IT = 40°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 20 IT = 80°C. El control con cromatografía de líquidos de alto rendimiento revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (3.1 por ciento de intermediario de o-acetilo, 10.8 por ciento de isómero-orto). La mezcla de reacción se vierte caliente (80°C) sobre agua (800 mililitros). Se agrega agua (100 mililitros) al recipiente 25 de reacción, y se lleva hasta la temperatura de reflujo. Después de 15

minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a la IT = 80°C, y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (200 mililitros, 2 veces, 50°C), se enjuaga con acetona (50 mililitros), y luego se seca durante la noche al vacío a 70°C. Rendimiento: 33.32 gramos (82.0 por ciento). Pureza: 95 a 97 por ciento.

Ejemplo 2

Preparación y purificación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

10 Se suspende 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 gramos, 200 milimoles, 1.0 equivalentes) en 1,2-dicloro-benceno (300 mililitros). La suspensión se mantiene de 20°C a 25°C, y se agrega cloruro de aluminio (93.3 gramos, 700 milimoles, 3.5 equivalentes) en porciones (30 minutos, IT max. 25°C). Se agrega lentamente anhídrido acético
15 (21.4 gramos, 210 milimoles, 1.05 equivalentes) (30 minutos, IT max. 20°C), y se enjuaga el embudo de adición con una pequeña cantidad de 1,2-dicloro-benceno. La suspensión se agita durante 30 minutos de 20°C a 25°C. El control con cromatografía de líquidos de alto rendimiento revela una conversión completa hasta la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona.
20 La mezcla se calienta a la IT = 80°C, mientras se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. Se observa el desprendimiento de HCl al alcanzar la IT = 40°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la IT = 80°C. El control con cromatografía de líquidos de alto rendimiento revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-
25 hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (1.8 por ciento del intermediario de o-acetilo,

7.2 por ciento del isómero-orto). La mezcla de reacción se calienta a la IT = 90°C, y se vierte caliente (90°C) sobre agua (645 mililitros). Se agrega agua (100 mililitros) al recipiente de reacción, y se lleva hasta la temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a la IT = 80°C, y se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (200 mililitros, dos veces, 50°C). El producto crudo (70.1 gramos) se suspende en ácido acético (495 mililitros), y la suspensión se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión se enfría a la IT = 20°C, y luego se filtra. El producto se lava con ácido acético/agua, 1/1 (60 mililitros), y se lava con agua (100 mililitros, 5 veces) antes de secarse a 70°C al vacío, para dar el compuesto del título en un rendimiento del 75 por ciento (31.48 gramos), y con una pureza del 99.9 por ciento.

15 **Ejemplo 3**

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento estipulado en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan tres equivalentes de cloruro de aluminio en lugar de 3.5 equivalentes de cloruro de aluminio. El rendimiento del compuesto del título es de aproximadamente el 84 por ciento.

Ejemplo 4

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona a partir de 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona

25 Se suspende la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona (6.1 gramos, 30

milimoles, 1.0 equivalentes) en 1,2-dicloro-benceno (80 mililitros). La suspensión se calienta a 80°C, y se agrega en porciones cloruro de aluminio (12.0 gramos, 90 milimoles, 3.0 equivalentes). La reacción se agita durante 1 hora a la IT = 80°C. El control con cromatografía de líquidos de alto rendimiento revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla de reacción se vierte caliente (80°C) sobre agua (100 mililitros). Se agrega agua (30 mililitros) al recipiente de reacción, y luego se lleva a la temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a la IT = 80°C, y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (50 mililitros, 2 veces, 50°C), y luego se seca durante la noche al vacío a 80°C. Rendimiento: 4.32 gramos (79.0 por ciento). Pureza: 95 por ciento.

15 **Ejemplo 5**

Preparación de 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se agrega la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona cruda (8.13 gramos, 40 milimoles, 1.0 equivalentes) a N,N-di-isopropil-etilamina (6.46 gramos, 50 milimoles, 1.25 equivalentes) y acetona (64 mililitros). La suspensión se calienta a la temperatura de reflujo, y se agrega agua (8.2 mililitros). Se agrega por goteo bromuro de bencilo (7.52 gramos, 44 milimoles, 1.10 equivalentes), y la reacción se mantiene durante 6 a 7 horas a la temperatura de reflujo, hasta que haya reaccionado todo el material de partida. Se agrega agua (20 mililitros) a la IT = 58°C, y la mezcla se enfría de 20°C a 25°C. El producto se filtra, se lava con

acetona/agua (1/1, 8.5 mililitros, 2 veces), y luego con agua (8 mililitros, 4 veces). El producto crudo se seca durante la noche al vacío (60°C). Rendimiento: 10.77 gramos (91.7 por ciento). Pureza del producto crudo: 99.5 por ciento. El producto se puede recrystalizar a partir de acetona/agua.

Ejemplo 6

Preparación de 5-(α -cloroacetil)-8-(fenil-metoxi)-(1H)-quinolin-2-ona

Un matraz de cuatro cuello, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 40 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-acetil-(1H)-quinolin-2-ona y 400 mililitros de ácido acético bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución amarilla se le agregan 94.93 gramos de dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio y 200 mililitros de ácido acético. La suspensión resultante se calienta con agitación a una temperatura interna de 65°C a 70°C. La mezcla se agita a esta temperatura hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 5-cloroacetil-8-fenil-metoxi-(1H)-quinolin-2-ona. Luego la mezcla se enfría a una temperatura de 40°C a 45°C. Dentro de 30 a 60 minutos, se agregan 400 mililitros de agua. La suspensión resultante se agita de 20°C a 25°C durante 30 a 60 minutos, y luego se agregan 300 gramos de una solución al 5 por ciento (peso/peso) de NaHSO₃ en agua dentro de 30 a 60 minutos, a una temperatura de 15°C a 20°C. Al final de la adición, la prueba de la presencia de I₂ es negativa. Se aísla la 5-(α -cloroacetil)-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona cruda mediante filtración, y se purifica mediante cristalización a partir de ácido acético. El secado en un horno al vacío a

50°C da 39.3 gramos de la 5-(α -cloroacetil)-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona pura.

Ejemplo 7

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

En un matraz de tres cuellos, se disuelven 11 miligramos de (1S,2S)-(+)-N-*p*-tosil-1,2-difenil-etil-diamina y 9 miligramos de $(\text{RuCl}_2(p\text{-cimenos}))_2$ en 10 mililitros de metanol/dimetil-formamida (95/5, volumen/volumen). A la solución naranja resultante, se le agregan 9 microlitros de trietilamina, y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriarse a 30°C, se agrega 1 gramo de 8-benciloxi-5-(2-cloroacetil)-1H-quinolin-2-ona, seguido por 10 mililitros de metanol/dimetil-formamida (95/5, volumen/volumen). Se agrega una mezcla de 0.69 mililitros de ácido fórmico y 5.1 mililitros de trietilamina, y la suspensión resultante se agita hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. Luego la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio, el residuo se disuelve en 2.5 mililitros de tetrahidrofurano:metanol, 9:1, y se aísla el producto mediante la adición de 7.2 mililitros de HCl 0.5N. El secado durante la noche en una secadora al vacío da 993 miligramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

De una manera alternativa, en un matraz de tres cuellos se colocan 5 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-cloroacetil-(1H)-quinolin-2-ona, 97 miligramos de $\text{RuCl}[(1S,2S)-p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-}$

cimeno), y 100 mililitros de una mezcla de metanol:dimetilformamida, 95:5, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega una mezcla previamente formada de 4.21 gramos de ácido fórmico y 18.52 gramos de trietilamina de 30°C a 34°C con agitación. La mezcla de reacción se
5 agita a una temperatura interna de 30°C, hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. Luego la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio, el residuo se disuelve en 25 mililitros de tetrahidrofurano:metanol, 9:1, y se aísla el producto
10 mediante la adición de 72 mililitros de HCl 0.5N. El secado durante la noche en una secadora al vacío 4.76 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

Como una alternativa adicional, en un matraz de tres cuellos se colocan 40 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-cloroacetil-(1H)-quinolin-2-ona,
15 776 miligramos de $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)CH(C}_6\text{H}_5\text{)-NH}_2](\eta^5\text{-}p\text{-cimeno})$, y 800 mililitros de una mezcla de metanol:dimetil-formamida, 9:1, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega una mezcla previamente formada de 9.2 mililitros de ácido fórmico y 68 mililitros de trietilamina de 10°C a 30°C con agitación. La mezcla de reacción se
20 agita a una temperatura interna de 30°C, hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. Con el objeto de consumir cualquier ácido fórmico restante, se agregan 180 mililitros de acetona, y se eleva la temperatura interna hasta 40°C. La mezcla se
25 agita a 40°C, hasta que el control en el proceso muestra <0.01 por

ciento (peso/peso) de ácido fórmico. Entonces se agregan 31.4 mililitros de ácido acético, y la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio hasta un volumen de 300 mililitros, el residuo se disuelve en 250 mililitros de tetrahidrofurano, y se aísla el producto mediante la
5 adición de 720 mililitros de agua. El secado durante la noche en una secadora al vacío da 37 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

Como una alternativa todavía adicional, en un matraz de tres
cuellos se colocan 10 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-cloro-acetil-(1H)-
10 quinolin-2-ona, 194.2 miligramos de $\text{RuCl}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$, y 200 mililitros de una mezcla de metanol:dimetil-acetamida, 9:1, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega una mezcla previamente formada de 2.3 mililitros de ácido fórmico y 17 mililitros de trietilamina de 10°C a 30°C con agitación. La
15 mezcla de reacción se agita a una temperatura interna de 30°C, hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. Luego se agregan 45 mililitros de acetona, y se eleva la temperatura interna hasta 40°C. La mezcla se agita a 40°C hasta que el control en el
20 proceso muestre <0.01 por ciento (peso/peso) de ácido fórmico. Entonces se agregan 7.9 mililitros de ácido acético, y la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio hasta un volumen de 75 mililitros, el residuo se disuelve en 62.5 mililitros de tetrahidrofurano, y se aísla el producto mediante la adición de 150 mililitros de agua, y
25 filtración. El secado durante la noche en una secadora al vacío da 9.34

gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

Ejemplo 8

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

5 Un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 15 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, 15.72 gramos de carbonato de potasio, 375 mililitros de 2-butanona, y 3.75 mililitros de agua. La mezcla se calienta con agitación
10 a reflujo. El reflujo se mantiene hasta que el control en el proceso muestre una conversión completa de la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona hasta 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Cuando se termina la reacción, la mezcla de reacción caliente se filtra para remover las sales inorgánicas. El residuo se lava
15 con varias porciones de 2-butanona, y el licor madre y los lavados de 2-butanona combinados, se concentran hasta un volumen de aproximadamente 180 mililitros. A la suspensión resultante se le agregan 210 mililitros de tolueno. Esta suspensión se calienta nuevamente a la IT = 70°C a 80°C. Se aísla la 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona mediante enfriamiento hasta 0°C, filtración,
20 y cristalización del producto crudo a partir de tolueno. El secado durante la noche a 50°C da 11 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

 De una manera alternativa, un matraz de cuatro cuellos equipado
25 con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y

condensador de reflujo, se carga con 50 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, 52.42 gramos de carbonato de potasio, 2.5 litros de acetona, y 25 mililitros de agua. La mezcla se calienta con agitación a reflujo. El reflujo se mantiene hasta
5 que el control en el proceso muestre una conversión completa de la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona hasta la 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Cuando se termina la reacción, la mezcla de reacción caliente se filtra para remover las sales inorgánicas. El residuo se lava con varias porciones de acetona, y el
10 licor madre y los lavados de acetona combinados se concentran hasta un volumen de aproximadamente 450 mililitros. A la suspensión resultante se le agregan 235 mililitros de heptanos. Esta suspensión se agita durante 2 a 3 horas de 0°C a 5°C, y se aísla el producto crudo mediante filtración, y se cristaliza a partir de tolueno. El secado durante
15 la noche a 50°C da 37 gramos de 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

Ejemplo 9

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

20 Un matraz de cuatro cuellos, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietil-indano y dimetiléter de dietilenglicol (93 mililitros). A esta solución se le agregan 36.4 gramos de 5-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión
25 resultante se calienta a una temperatura de 110°C, y se agita a esta

temperatura durante 15 horas. La solución castaña resultante se enfría a 70°C. A 70°C, se agregan 210 mililitros de etanol, seguidos por una solución de 30.3 gramos de ácido benzoico en 140 mililitros de etanol. La solución se enfría a 45-50°C, y se siembra. La suspensión se enfría a 0-5°C. Se aísla el benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona crudo mediante filtración, y se lava con 150 mililitros de etanol en tres porciones. La torta del filtro húmeda se purifica mediante recristalización a partir de 1,400 mililitros de etanol, lo cual da 50.08 gramos del 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 10

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 litro se carga con 40 gramos de benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 mililitros de ácido acético. Se agrega paladio sobre carbón al 5 por ciento (5.44 gramos), y la masa de reacción se hidrogena durante 2 a 8 horas, hasta la conversión completa a 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. La mezcla se filtra sobre un cojín de auxiliar de filtro. El filtrado se concentra de 50°C a 60°C al vacío (100 mbar) hasta un volumen de 70 a 90 mililitros. Este residuo se disuelve en 400 mililitros de etanol, y se calienta a 50-60°C. Se agrega una solución de 11.6

gramos de ácido maleico en 24 mililitros de etanol, y la solución transparente resultante se siembra a una temperatura interna de 50°C con una suspensión de 350 miligramos de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

5 micronizado en 20 mililitros de isopropanol. El producto se cristaliza mediante enfriamiento lento hasta 0-5°C. La filtración y el lavado con 50 mililitros de etanol, seguidos por 25 mililitros de isopropanol, proporcionan 65 gramos del maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona crudo, el cual se
10 purifica adicionalmente mediante cristalización a partir de 1.36 litros de etanol. Esto da 24.3 gramos del 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.

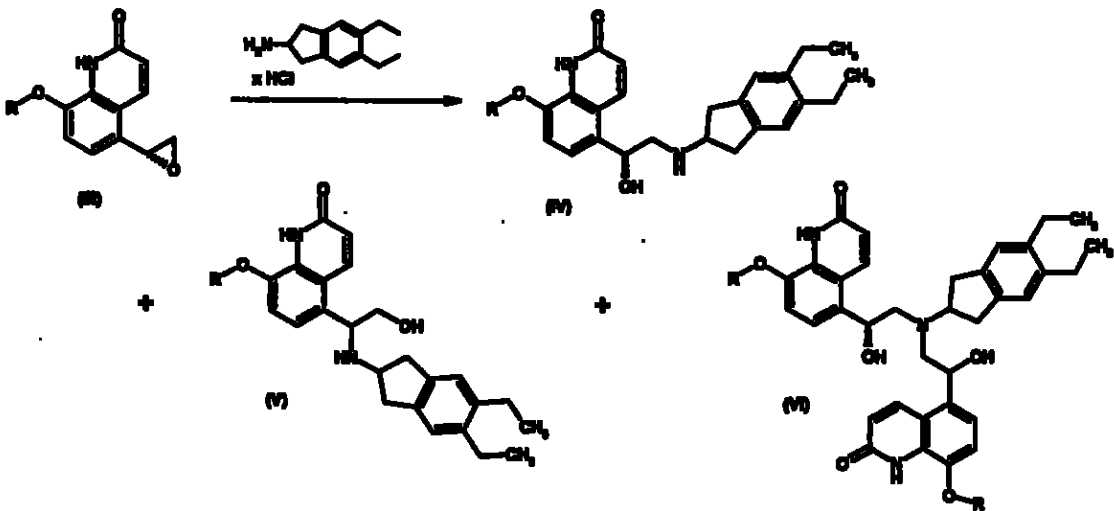
15 **Ejemplo 11**

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se
20 carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietil-indano y dimetil-éter de dietilenglicol. A esta solución se le agregan 36.4 gramos de 8-fenil-metoxi-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 castaña resultante se enfría a 70°C.

25 La reacción se conduce como sigue:

5



10

en donde R es Bn.

15

Como se determinó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, la mezcla de reacción contiene el 68.7 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula IV, el 7.8 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula V, y el 12.4 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula VI. La mezcla de reacción se divide en porciones iguales, y cada porción se trata individualmente con un ácido seleccionado a partir de ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido clorhídrico. Los resultados se resumen en la Tabla 1 como sigue:

20

TABLA 1

Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimiento [%]
Benzoato	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48

25

Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimiento [%]
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
Clorhidrato	87	25

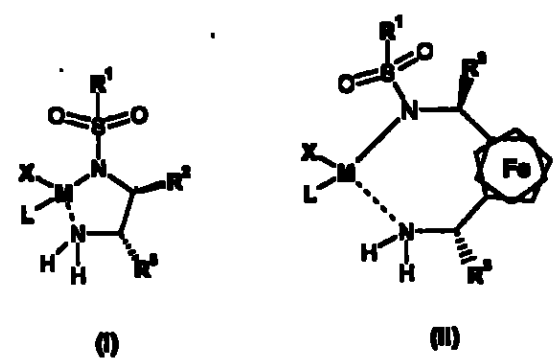
5

Como se estipula en la Tabla 1, el porcentaje de rendimiento se basa en la cantidad de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, y la pureza se basa en la sal que tiene la Fórmula IV, y se determina mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o solvatos aceptables de las mismas, el cual comprende hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida, con un agente reductor, en la presencia de un agente quiral y una base, para formar una 8-(oxi-sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil-(1H)-quinolin-2-ona, teniendo este agente quiral la Fórmula I ó II:

10



15

en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

L es arilo de 6 a 24 átomos de carbono, ó un residuo arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, estando en cualquier caso opcionalmente enlazado con un polímero;

20

X es hidrógeno o halógeno;

R¹ es un residuo alifático de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalifático de 3 a 10 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono-alifático de 1 a 10 átomos de carbono, ó un grupo

25

heterocíclico de 4 a 12 miembros que, en cada caso, está opcionalmente enlazado con un polímero; y

R^2 y R^3 son fenilo,

ó R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos,
5 forman un anillo de ciclohexano ó ciclopentano.

2. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente quiral tiene la Fórmula I ó II, en donde:

M es rutenio;

L es isopropil-metil-benceno, benceno, hexametil-benceno, ó
10 mesitileno;

X es hidrógeno o halógeno;

R^1 es fenilo, 2-, ó 3-, ó 4-piridilo, 4'-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-dimetil-amino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinil-fenilo, 4-bifenililo, 9-antracenilo, 2-, 3-, ó 4-hidroxi-fenilo, tolilo,
15 fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil-(naftalen-1-il)amina, mono- a tris-trifluoro-metil-fenilo, crisenilo, perilenilo, ó piranilo; y

R^2 y R^3 son ambos fenilo.

3. Un proceso de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente quiral es un agente basado en rutenio, y el agente
20 reductor se selecciona a partir del grupo que consiste en 2-propanol, 3-pentanol, y ácido fórmico.

4. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente quiral es $RuCl[(1S,2S)-p-TsN-CH(C_6H_5)CH(C_6H_5)-NH_2](\eta^8-p-cimeno)$.

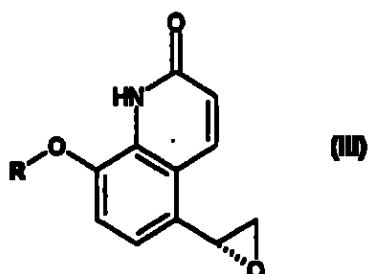
25 5. Un proceso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura utilizada es de -10°C a 80°C, de preferencia de 0°C a 50°C.

6. Un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida es 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

7. Un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, que comprende:

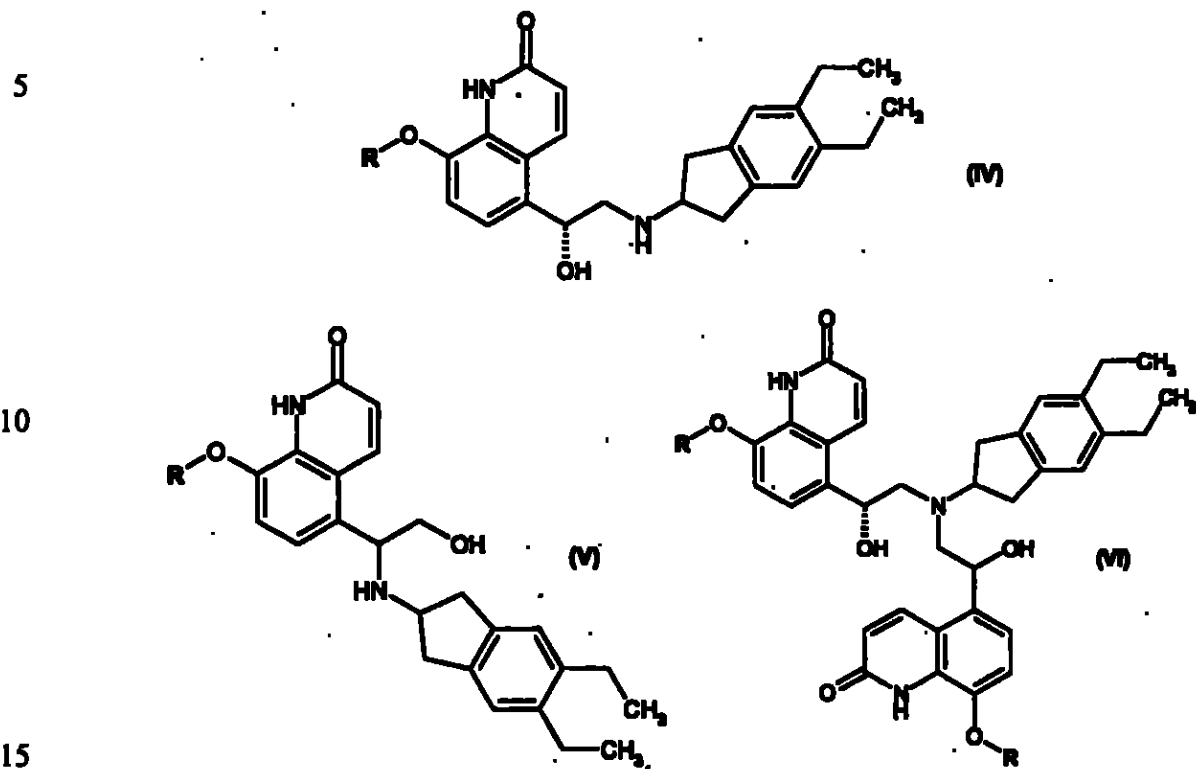
- (i) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, teniendo este agente quiral la Fórmula I ó II, como se definen anteriormente en la presente;
- (ii) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida con una base en la presencia de un solvente, para formar un oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III:



en donde R es un grupo protector;

- (iii) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III, en donde R es como se define anteriormente

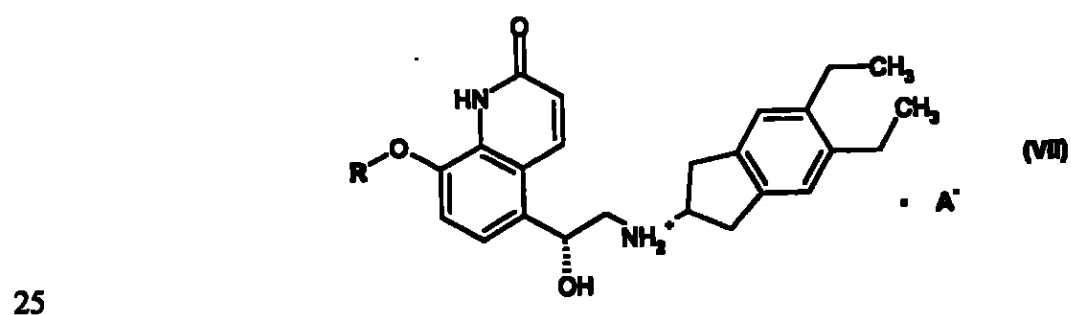
en la presente, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, y VI:



en donde R es un grupo protector;

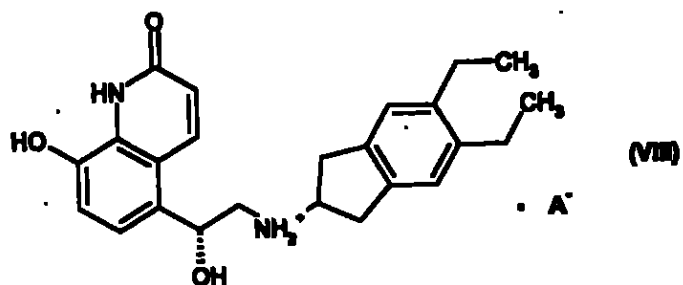
(iv) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (iii) con un ácido en la presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;

20 (v) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula VII:



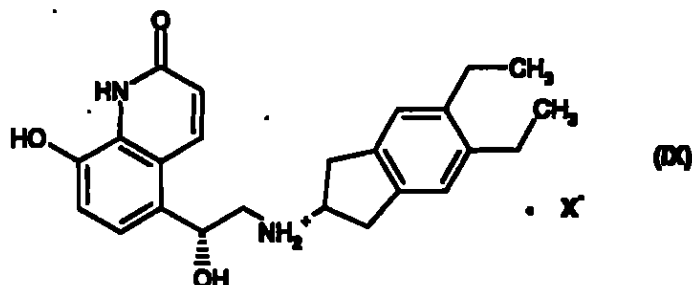
en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión;

(vi) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula VII en la presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula VIII:



en donde A⁻ es un anión; y

(vii) tratar la sal que tiene la Fórmula VIII con un ácido en la presencia de un solvente, para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula IX:



en donde X⁻ es un anión.

8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 7, en donde el agente reductor es ácido fórmico.

9. Un proceso de conformidad con la reivindicación 7 u 8, en

donde la base utilizada en el Paso (ii) es etóxido, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato de cesio, o una mezcla de los mismos.

10. Un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-
5 dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;
10 ó

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación, para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; ó

15 (iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (a) con un compuesto que tiene la fórmula R-Q en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-
20 2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector, y Q es un grupo saliente;

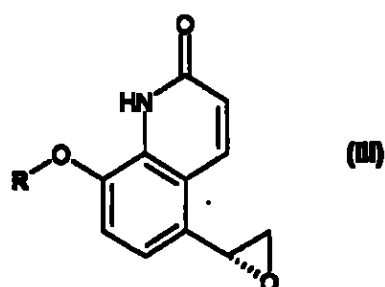
(c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la presencia de un solvente para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida;

25 (d) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-

8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quirál y una base, para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, teniendo este agente quirál la Fórmula I ó II como se definen anteriormente en la presente;

- 5 (e) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida con una base en la presencia de un solvente, para formar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III:

10

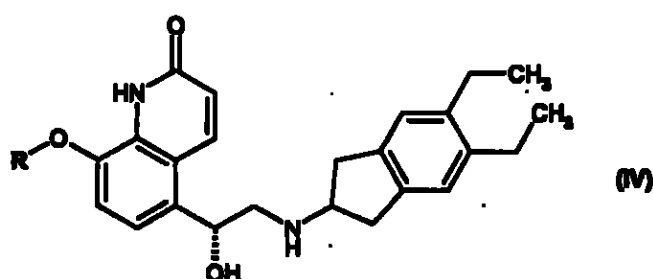


en donde R es un grupo protector;

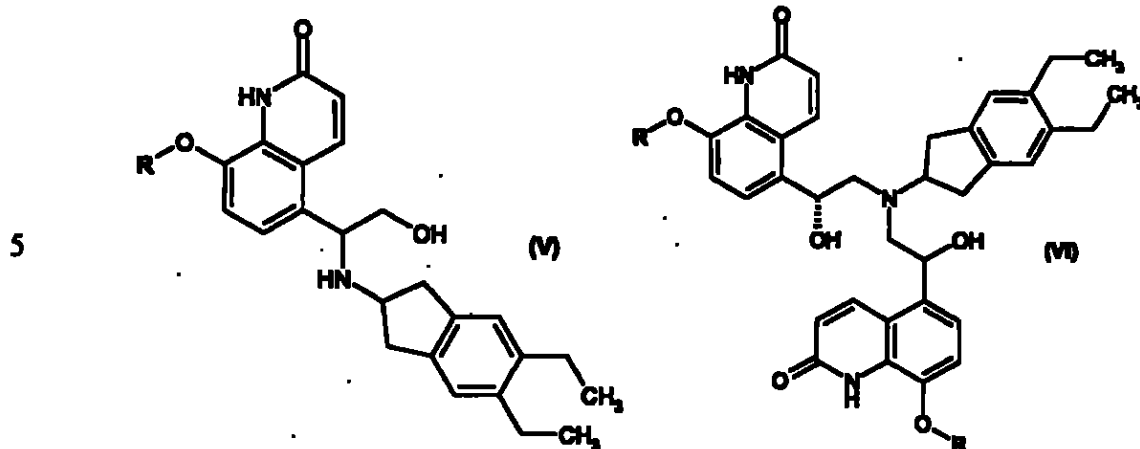
15

- (f) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula III, en donde R es como se define anteriormente en la presente, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas IV, V, y VI:

20



25

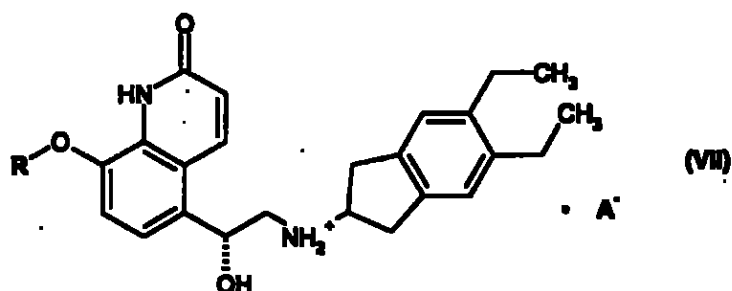


10 en donde R es un grupo protector;

(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;

(h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula VII:

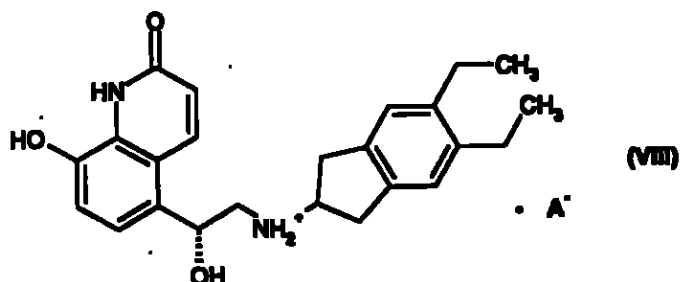
15



20

en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión;

(i) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula VII en la presencia de un solvente, para formar una sal que tiene la Fórmula VIII:

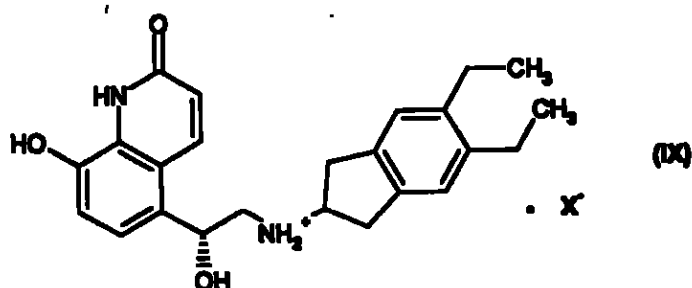


en donde A^- es un anión; y

(j) tratar la sal que tiene la Fórmula VIII con un ácido en la presencia de un solvente, 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

10

Fórmula IX:



en donde X^- es un anión.

11. Un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituídas, o solvatos aceptables de las mismas, sustancialmente como se describe en la presente con

20

referencia a cualquiera de los Ejemplos.

12. Un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a

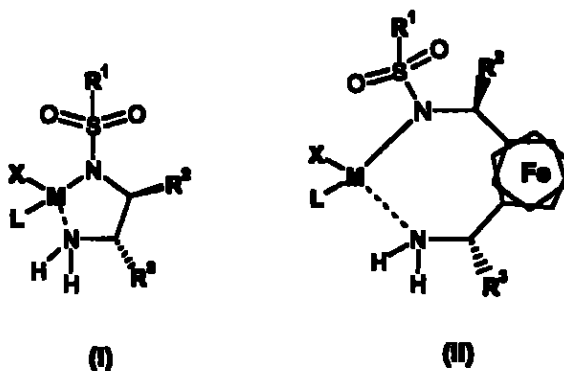
25

cualquiera de los Ejemplos.

RESUMEN

Se describe un proceso para la preparación de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, o solvatos aceptables de las mismas. El proceso involucra hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un agente quiral y una base, para formar una 8-(oxi-sustituida)-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, el agente quiral una Fórmula I ó II:

10



15

en donde M, L, X, R¹, R², y R³ tienen los significados indicados en la especificación.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (PCT Regla 92.bis 1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)		De la OFICINA INTERNACIONAL Para: MOLAC, Beatrice Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basilea Suiza							
Fecha de envío (día/mes/año) 23 de Noviembre de 2006 (23.11.2006)									
Referencia del archivo del agente o del Solicitante PR/4-333801A H1		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE							
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/008888		Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21 de Junio de 2005 (21.06.2006)							
1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro con respecto a: <table><tr><td>☒ el solicitante</td><td>☒ el inventor</td><td>☐ el agente</td><td>☐ el representante común</td></tr></table>				☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común						
Nombre y Dirección: ABEL, Stephan Almannweg 12 79578 Weil Am Rhein Alemania		Estado de Nacionalidad DE No. de Teléfono No. de Facsimil No. de Telempresor	Estado de Residencia DE						
2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado con respecto a: <table><tr><td>☐ la persona</td><td>☐ el nombre</td><td>☐ la dirección</td><td>☐ la nacionalidad</td><td>☐ la residencia</td></tr></table>				☐ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
☐ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia					
Nombre y Dirección:		Estado de Nacionalidad No. de Teléfono No. de Facsimil No. de Telempresor	Estado de Residencia						
3. Observaciones adicionales, si son necesarias: El Solicitante inventor identificado en el Cuadro 1 debería ser eliminado de los registros.									
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a: <table><tr><td>☒ la Oficina Receptora</td><td>☒ las Oficinas designadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional</td><td>☐ las Oficinas seleccionadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional</td><td>☐ Otro:</td></tr></table>				☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes	☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:
☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes								
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes								
☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:								
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No. de Facsimil (41-22) 338.82.70		Oficial Autorizado: Righetto Norbert No. de Fax (41-22) 338.7080 No. De Teléfono 4122 338 8888							

Forma PCT/IB/306 (Octubre 2006)

1/C1818N710

Corporate Intellectual Property
27 Nov. 2006
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MOLAC, Beatrice
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 23 November 2006 (23.11.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PR/4-333804A-HH 33801	
International application No. PCT/EP2005/006686	International filing date (day/month/year) 21 June 2005 (21.06.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ABEL, Stephan
Alemannenweg 12
79576 Weil am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

Processed by M/D

27 Nov. 2006

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant inventor identified in Box 1 should be deleted from the records.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 98 89

Form PCT/IB/106 (October 2004)

1/1211PPT/0

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (PCT Regla 92.bis 1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)		De la OFICINA INTERNACIONAL Para: MOLAC, Beatrice Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basilea Suiza									
Fecha de envío (día/mes/año) 23 de Noviembre de 2006 (23.11.2006)											
Referencia del archivo del agente o del Solicitante PR4-333801A H1		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008888		Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21 de Junio de 2006 (21.06.2006)									
1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro con respecto a: <table><tr><td>☐ el solicitante</td><td>☐ el inventor</td><td>☐ el agente</td><td>☐ el representante común</td></tr></table>				☐ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común				
☐ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común								
Nombre y Dirección:		<table><tr><td>Estado de Nacionalidad</td><td>Estado de Residencia</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Teléfono</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Facsimil</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Teleimprecor</td></tr></table>		Estado de Nacionalidad	Estado de Residencia	No. de Teléfono		No. de Facsimil		No. de Teleimprecor	
Estado de Nacionalidad	Estado de Residencia										
No. de Teléfono											
No. de Facsimil											
No. de Teleimprecor											
2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado con respecto a: <table><tr><td>☒ la persona</td><td>☐ el nombre</td><td>☐ la dirección</td><td>☐ la nacionalidad</td><td>☐ la residencia</td></tr></table>				☒ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia			
☒ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia							
Nombre y Dirección: PENN, Gerhard Lichtstrasse 36 CH-4008 Basilea Suiza		<table><tr><td>Estado de Nacionalidad AT</td><td>Estado de Residencia CH</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Teléfono</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Facsimil</td></tr><tr><td colspan="2">No. de Teleimprecor</td></tr></table>		Estado de Nacionalidad AT	Estado de Residencia CH	No. de Teléfono		No. de Facsimil		No. de Teleimprecor	
Estado de Nacionalidad AT	Estado de Residencia CH										
No. de Teléfono											
No. de Facsimil											
No. de Teleimprecor											
3. Observaciones adicionales, si son necesarias: La persona identificada en el Cuadro 2 debería ser agregada como solicitante solo para los Estados Unidos de Norteamérica e inventor para todos los estados designados.											
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a: <table><tr><td>☒ la Oficina Receptora</td><td>☒ las Oficinas designadas concnienientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional</td><td>☐ las Oficinas seleccionadas concnienientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional</td><td>☐ Otro:</td></tr></table>				☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concnienientes	☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concnienientes	☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:		
☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concnienientes										
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concnienientes										
☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:										
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No. de Facsimil (41-22) 338.82.70		Oficial Autorizado: Righetto Norbert No. de Fax (41-22) 338.7080 No. De Teléfono 4122 338 8888									

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MOLAC, Beatrice
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

23 November 2006 (23.11.2006)

Applicant's or agent's file reference

PR/4-333801A H1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2005/006686

International filing date (day/month/year)

21 June 2005 (21.06.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant

☐ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address

PENN, Gerhard
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

AT

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☐ the International Searching Authority

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 98 89

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/2006 (October 2006)

1/01/2006/10

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (PCT Regla 92.bis 1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)		De la OFICINA INTERNACIONAL Para: MOLAC, Beatrice Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basilea Suiza							
Fecha de envío (día/mes/año) 23 de Noviembre de 2006 (23.11.2006)									
Referencia del archivo del agente o del Solicitante PR/4-333801A H1		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE							
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/006888		Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21 de Junio de 2005 (21.06.2005)							
1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro con respecto a: <table><tr><td>☒ el solicitante</td><td>☒ el inventor</td><td>☐ el agente</td><td>☐ el representante común</td></tr></table>				☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común						
Nombre y Dirección: LOHSE, Olivier Rue des Acacias 26^e F-80000 Belfort Francia		Estado de Nacionalidad FR No. de Teléfono No. de Facsimil No. de Telempresor	Estado de Residencia FR						
2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado con respecto a: <table><tr><td>☐ la persona</td><td>☐ el nombre</td><td>☒ la dirección</td><td>☐ la nacionalidad</td><td>☐ la residencia</td></tr></table>				☐ la persona	☐ el nombre	☒ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
☐ la persona	☐ el nombre	☒ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia					
Nombre y Dirección: LOHSE, Olivier Lichtstrasse 35 CH-4056 Basilea Suiza		Estado de Nacionalidad FR No. de Teléfono No. de Facsimil No. de Telempresor	Estado de Residencia FR						
3. Observaciones adicionales, si son necesarias:									
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a: <table><tr><td>☒ la Oficina Receptora</td><td>☒ las Oficinas designadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional</td><td>☐ las Oficinas seleccionadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional</td><td>☐ Otro:</td></tr></table>				☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes	☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:
☒ la Oficina Receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes								
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes								
☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional	☐ Otro:								
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No. de Facsimil (41-22) 338.82.70		Oficial Autorizado: Righetto Norbert No. de Fax (41-22) 338.7080 No. De Teléfono 4122 338 9888							

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MOLAC, Beatrice
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 23 November 2006 (23.11.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PR/4-333801A H1	
International application No. PCT/EP2005/006686	International filing date (day/month/year) 21 June 2005 (21.06.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address LOHSE, Olivier Rue des Acacias 26A F-90000 Belfort France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address LOHSE, Olivier Lichtstrasse 35 CH-4058 Basel Switzerland	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Righetto Norbert Facsimile No. +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 98 89
---	---

TRATAD DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO (PCT Regla 92.bis 1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)		De la OFICINA INTERNACIONAL Para: MOLAC, Beatrice Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basilea Suiza	
Fecha de envío (día/mes/año) 23 de Noviembre de 2008 (23.11.2008)			
Referencia del archivo del agente o del Solicitante PR4-333801A H1		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008888		Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21 de Junio de 2005 (21.06.2005)	
1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro con respecto a: ☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común			
Nombre y Dirección: VOGEL, Casper Jones Breitenstein Str. 14 CH-4102 Binningen Suiza		Estado de Nacionalidad CH	Estado de Residencia CH
		No. de Teléfono	
		No. de Facsimil	
		No. de Teleimpresor	
2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado con respecto a: ☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia			
Nombre y Dirección: VOGEL, Casper Lichtstrasse 38 CH-4006 Basilea Suiza		Estado de Nacionalidad CH	Estado de Residencia CH
		No. de Teléfono	
		No. de Facsimil	
		No. de Teleimpresor	
3. Observaciones adicionales, si son necesarias:			
4. Una copia de esta notificación se ha enviado a: ☒ la Oficina Receptora ☒ las Oficinas designadas concernientes ☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas concernientes ☐ la Autoridad de Examinación Preliminar Internacional ☐ Otro:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No. de Facsimil (41-22) 338.82.70		Oficial Autorizado: Righetto Norbert No. de Fax (41-22) 338.7080 No. De Teléfono 4122 338 8888	
Forma PCT/IB/308 (Octubre 2005)		1/C1818N710	

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MOLAC, Beatrice
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

23 November 2006 (23.11.2006)

Applicant's or agent's file reference

PR/4-333801A H1

International application No.

PCT/EP2005/006686

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

21 June 2005 (21.06.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VOGEL, Casper
Jonas Brötenstein str. 14
CH-4102 Binningen
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VOGEL, Casper
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 98 89

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123684 A3

- (51) International Patent Classification:
C07D 215/26 (2006.01) C07D 251/26 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2005/006686
- (22) International Filing Date: 21 June 2005 (21.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0413960.6 22 June 2004 (22.06.2004) GB
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LOHSE, Olivier [FR/TR]; Rue des Acacias 26A, F-90000 Belfort (FR). VOGEL, Caspar [CH/CH]; Jonas Breitenstein str. 14, CH-4102 Binningen (CH). ABEL, Stephan [DE/DE]; Alemannenweg 12, 79576 Weil am Rhein (DE).
- (74) Agent: MOLAC, Beatrice; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

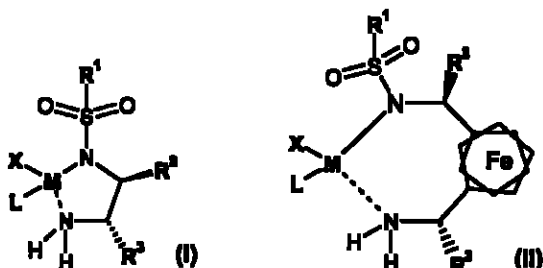
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(86) Date of publication of the international search report:
1 June 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ENANTIOMERICALLY SEPARATION OF QUINOLINE DERIVATIVE



(57) Abstract: A process for preparing 8-substituted oxy-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-ones or acceptable solvates thereof. The process involves reacting a 5-(alpha-haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a reducing agent in the presence of a chiral agent and a base to form a 8-(substituted oxy)-5-((R)-2-halo-1-hydroxy-ethyl)-(1H)-quinolin-2-one, said chiral agent having a formula (I) or (II), wherein M, L, X, R¹, R² and R³ have the meanings as indicated in the specification.

WO 2005/123684 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/006686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D215/26 C07D251/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/75114 A (NOVARTIS AG) 14 December 2000 (2000-12-14) page 24, line 9 - line 21; claims	1-12
Y	K. PÜNTENER ET. AL.: "New Efficient Catalysts for Enantioselective Transfer Hydrogenations." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 45, 1996, pages 8165-8168, XP002367502 cited in the application table 1	1-12
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2006		Date of mailing of the international search report 09/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 8618 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-9018		Authorized officer Helps, I

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No
P01/EP2005/006686

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KERL-JOSEF HAACK ET. AL.: "The Catalyst Precursor, Catalyst, and Intermediate in the Ru(II) Promoted Asymmetric Hydrogen Transfer Between Alcohols and Ketones." ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH, vol. 36, no. 3, 1997, pages 285-288, XP002367503 cited in the application page 286, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2	1-12
Y	US 5 750 701 A (BEELEY ET. AL.) 12 May 1998 (1998-05-12) cited in the application column 10, line 1 - line 62; claims	1-12
P,Y	WO 2004/076422 A (NOVARTIS AG) 10 September 2004 (2004-09-10) claims; examples	1-12

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/006686

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075114	A	14-12-2000	AU 765919 B2	02-10-2003
			AU 5074500 A	28-12-2000
			BR 0011324 A	05-03-2002
			CA 2375810 A1	14-12-2000
			CN 1353692 A	12-06-2002
			CZ 20014301 A3	13-03-2002
			EP 1183240 A1	06-03-2002
			HU 0201658 A2	28-08-2002
			JP 2003501417 T	14-01-2003
			MX PA01012474 A	04-06-2002
			NO 20015912 A	21-01-2002
			NZ 515669 A	30-01-2004
			PL 352100 A1	28-07-2003
			SK 17432001 A3	04-06-2002
			TR 200103497 T2	21-05-2002
			US 6878721 B1	12-04-2005
			ZA 200109931 A	05-06-2002
US 5750701	A	12-05-1998	WO 9525104 A1	21-09-1995
			EP 0750617 A1	02-01-1997
			JP 9512786 T	22-12-1997
WO 2004076422	A	10-09-2004	AU 2004215647 A1	10-09-2004
			CA 2517033 A1	10-09-2004
			EP 1599450 A1	30-11-2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 150

2020
Bogotá D.C.,

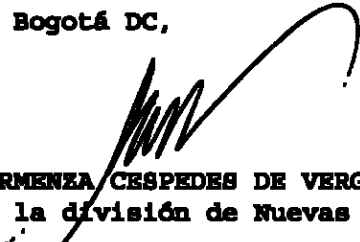
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 127752
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006686
	Fecha inicio fase nacional	22/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2533
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

08 FEB. 2007


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10