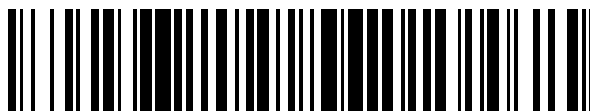


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 829**

51 Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014 PCT/EP2014/056229**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14712694 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2978745**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de (R)-5[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona**

30 Prioridad:

27.03.2013 EP 13161410

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2017

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DALMASES BARJOAN, PERE;
HUGUET CLOTET, JUAN y
CAPDEVILA URBANEJA, ENRIC**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 626 829 T3

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

DESCRIPCIÓN

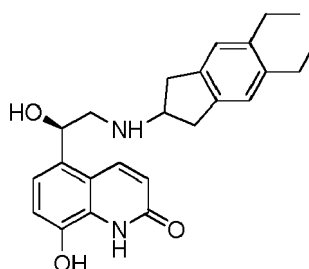
Procedimiento para la fabricación de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona un procedimiento para fabricar (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, también conocida como indacaterol, o una sal farmacéuticamente aceptable o como un cocristal de la misma, con alto rendimiento y alta pureza.

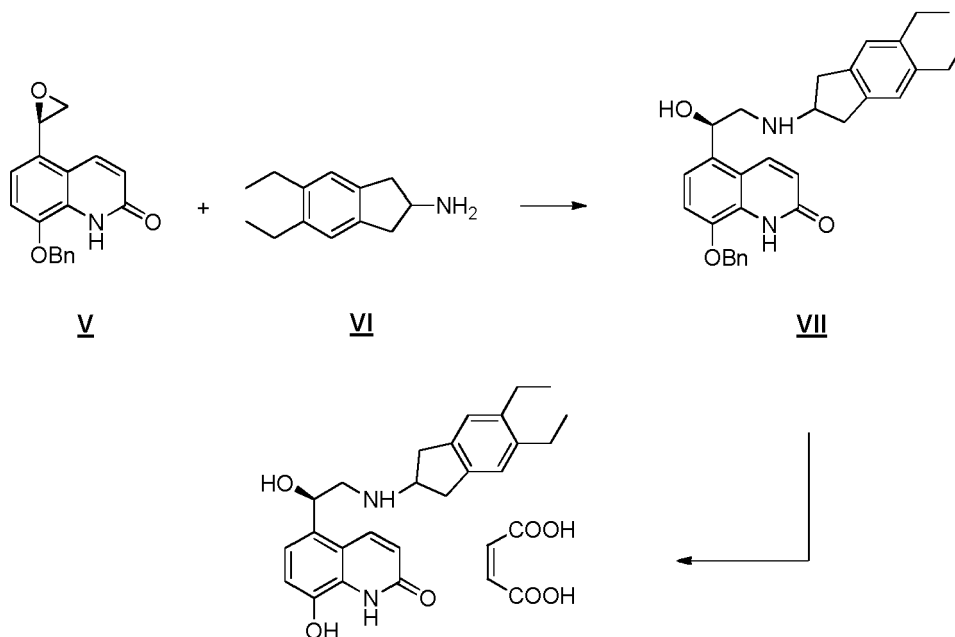
Antecedentes de la invención

10 Indacaterol, como compuesto quiralmente puro que tiene la fórmula I, es un agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción ultra larga, comercializado como su sal de maleato con el nombre comercial de Onbrez Breezhaler® para el tratamiento una vez al día de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que es una de las principales causas de morbilidad en los países desarrollados a pesar de las muchas modalidades de tratamiento disponibles.



I

15 El indacaterol y compuestos relacionados se dieron a conocer por primera vez en el documento WO00/75114. La síntesis de maleato de indacaterol también se describió en el documento WO00/75114 tal como se representa en el esquema 1. El procedimiento implicó la reacción de un epóxido de fórmula V con un producto intermedio de amina de fórmula VI para dar un compuesto de fórmula VII. El compuesto de fórmula VII, que se aisló mediante cromatografía ultrarrápida, se convirtió luego en maleato de indacaterol después de retirar el grupo bencilo y tratar la base de indacaterol resultante con ácido maleico. Los rendimientos y las purzas no se dieron a conocer en el documento WO00/75114.

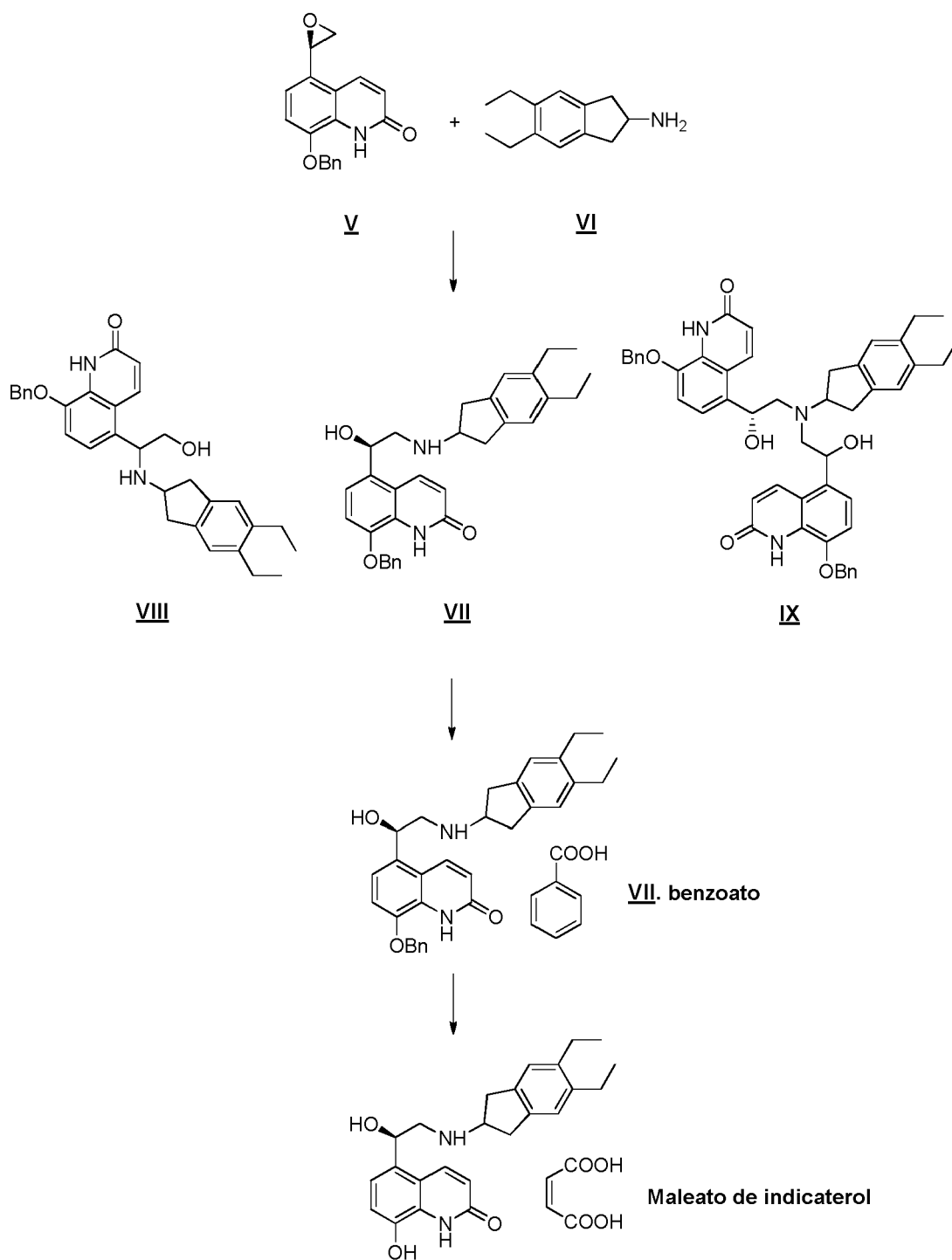


Maleato de indacaterol

ESQUEMA 1

5 Se dio a conocer un procedimiento mejorado para la preparación de indacaterol en el documento WO2004/76422 y se representa en el esquema 2, en el que el producto intermedio de fórmula VII se aisló como una sal de benzoato (VII. benzoato). Esta ruta implica varios inconvenientes. En primer lugar, el procedimiento descrito en el documento WO2004/76422 proporcionó producto en bruto complejo que contenía el subproducto regioisomérico VIII y un producto secundario doblemente alquilado de fórmula IX, tal como se representa en el esquema 2. Además, se generó una alta cantidad de estas impurezas, aproximadamente el 20%. Por tanto, con el fin de mejorar la pureza del producto en bruto así obtenido, se llevaron a cabo etapas adicionales. El producto en bruto se trató con un ácido en presencia de un disolvente para producir la sal correspondiente del compuesto VII. Se obtuvieron varias sales con alta pureza, sin embargo se proporcionaron bajos rendimientos. Además, también se obtuvieron otras sales
10 tales como la sal de ácido clorhídrico de producto intermedio VII con baja pureza y también con bajo rendimiento. Por tanto, el rendimiento global del procedimiento descrito en el documento WO2004/76422 dio como resultado bajos rendimientos de aproximadamente el 60%.

15 En segundo lugar, el indacaterol obtenido directamente mediante los procedimientos descritos en el documento WO2004/76422 tenía una baja pureza y tuvo que purificarse adicionalmente con el fin de usarse en la fabricación de composiciones farmacéuticas. La purificación se llevó a cabo por medio de métodos cromatográficos, que, en general, son caros, no respetuosos con el medio ambiente y que consumen mucho tiempo, por tanto no son factibles para aplicación industrial.



ESQUEMA 1

Además, el documento WO2005/123684 da a conocer un procedimiento para preparar el producto intermedio V con alta pureza enantiomérica a través del uso de un agente y una base quiral. El indacaterol se prepara luego siguiendo el procedimiento conocido representado en el esquema 2, que implica la formación del 20% de impurezas. Las purzas enantioméricas no se dan a conocer.

5

Todas las desventajas mencionadas anteriormente aumentan el coste del procedimiento de indicaterol final y las composiciones farmacéuticas que lo contienen, lo que ya ha dado como resultado medicamentos caros.

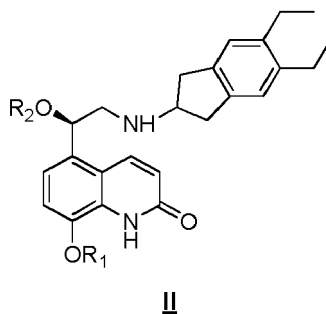
Por tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar un procedimiento industrialmente factible para la fabricación de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alta pureza y alto rendimiento.

Breve descripción de la invención

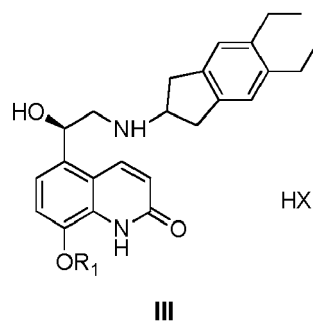
Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el procedimiento de la invención proporciona indacaterol con alta pureza química y enantiomérica y alto rendimiento, lo que lo hace apropiado para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o cocrystalos del mismo, particularmente maleato de indacaterol a escala industrial.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar indacaterol de fórmula I, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystalos del mismo, que comprende las siguientes etapas;

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II

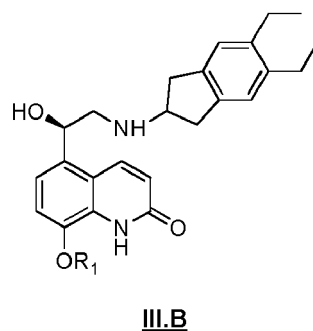


en la que R₁ es un grupo aralquilo y R₂ es un grupo sililo, con un ácido, HX, seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido dicloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico, en presencia de un disolvente orgánico, para proporcionar un compuesto de fórmula III,

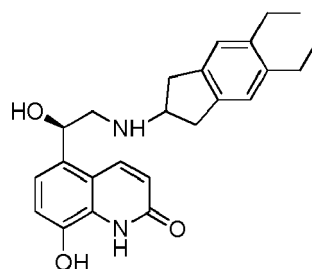


en la que R₁ se define como anteriormente

ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,



iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o la etapa ii), cuando están presentes, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I

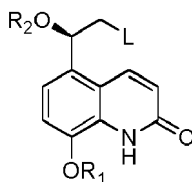


I

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol (compuesto de fórmula I) obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

5 Ventajosamente, el procedimiento de la presente invención, que comprende un número reducido de etapas, es fácilmente reproducible a escala industrial y conduce a indacaterol con alto rendimiento. Además, se obtiene una reducción significativa de subproductos. En particular, también se obtiene indacaterol con alta pureza química y enantiomérica de manera que la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, especialmente su sal de maleato, puede prepararse de una manera eficaz.

10 También se describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula II a partir del compuesto de fórmula X con 2-amino-(5,6-dietil)-indano o una sal del mismo, en la que R_1 y R_2 son tal como se describen anteriormente en el presente documento y L es un grupo saliente seleccionado de halógenos, alquil, aril, arilalquil y aralquilsulfonatos.



X

Breve descripción de los dibujos

Los ejemplos de la invención se ilustran con los siguientes dibujos:

15 La figura 1 muestra el análisis de IR del compuesto de fórmula II; en la que R_1 es Bn y R_2 es TBDMS; (R)-8-(benciloxi)-5-[1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona.

La figura 2 muestra el análisis de IR del compuesto de fórmula III; en la que R_1 es Bn y HX es ácido clorhídrico.

La figura 3 muestra el análisis de DSC del compuesto de fórmula III; en la que R_1 es Bn y HX es ácido clorhídrico.

La figura 4 muestra el análisis de DRXP del compuesto de fórmula III; en la que R_1 es Bn y HX es ácido clorhídrico.

20 La figura 5 muestra el análisis de IR de maleato de indicaterol.

La figura 6 muestra el análisis de DSC de maleato de indicaterol.

La figura 7 muestra el análisis de DRXP de maleato de indicaterol.

La figura 8 muestra el análisis de IR del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido L-tartárico.

25 La figura 9 muestra el análisis de DSC del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido L-tartárico.

La figura 10 muestra el análisis de IR del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido ditoluil-L-tartárico.

La figura 11 muestra el análisis de DSC del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido ditoluil-L-tartárico.

30 La figura 12 muestra el análisis de IR del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido ditoluil-D-tartárico.

La figura 13 muestra el análisis de DSC del compuesto de fórmula III.HA; en la que R_1 es Bn y HA es ácido ditoluil-

D-tartárico.

Abreviaturas

A menos que se indique lo contrario, todas las indicaciones de porcentaje son en peso y las temperaturas son en grados Celsius. Se usan las siguientes abreviaturas:

5	CCF	Cromatografía en capa fina
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	TMS	Tetrametilsilano
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
10	Bn	Bencilo

Definiciones

Al describir los compuestos y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

15 El término ácido se refiere a una sustancia que tiende a liberar un protón. El término ácido contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos adecuados para la presente invención son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico (también conocido como ácido ortofosfórico), ácido fórmico, ácido acético, ácido dicloroacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico.

20 Tal como se usa en el presente documento el término disolvente orgánico se refiere a una molécula orgánica que puede disolver al menos parcialmente otra sustancia (es decir, el soluto). Los disolventes orgánicos pueden ser líquidos a temperatura ambiente. Los ejemplos de disolventes orgánicos que pueden usarse para la presente invención incluyen, pero no se limitan a: disolventes de hidrocarburos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, parafina, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, aceite mineral, petróleo, etc.) que también incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno),
25 disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, etc.), disolventes de éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, malonato de etilo, etc.), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metiletilcetona o 2-butanona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona, etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, terc-butilmetil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.), disolventes de amina (por ejemplo, propilamina, dietilamina, trietilamina, anilina, piridina), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.), disolventes de ácido (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico, etc.),
30 disulfuro de carbono, nitrobenzono, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, disolventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas). En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede formarse mediante la combinación de dos o más disolventes orgánicos.

40 El término disolvente polar tal como se usa en el presente documento significa un disolvente que tiende a interaccionar con otros compuestos o consigo mismo a través de interacciones ácido-base, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo o mediante interacciones dipolo-dipolo inducido. Ejemplos de disolventes polares son diclorometano, tetrahidrofurano, disolventes de éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, malonato de etilo, etc.), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metiletilcetona o 2-butanona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona, etc.), disolventes de amina (por ejemplo, propilamina, dietilamina, trietilamina, anilina, piridina), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico, fenol, trifluoroetanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, m-cresol, etc.),
45 disolventes de ácido (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico, etc.), disulfuro de carbono, nitrobenzono, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo y disolventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas).

50 El término disolvente aprótico tal como se usa en el presente documento significa cualquier disolvente molecular que no puede donar H⁺. Los ejemplos de disolventes apróticos que pueden usarse para la presente invención incluyen, pero no se limitan a: tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metilciclohexano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, metiletilcetona o 2-butanona, y metilisobutilcetona.

El término alcohol se refiere a un derivado de hidrocarburo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han

sustituido por un grupo -OH, conocido como grupo hidroxilo. Los alcoholes adecuados para la presente invención incluyen alcoholes de alquilo C₁-C₆ lineales, cíclicos, ramificados y cualquier mezcla de los mismos. También incluyen alcoholes comercialmente disponibles. Ejemplos de alcoholes son metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol y 1-butanol.

- 5 El término base inorgánica tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que tiende a aceptar un protón. Contiene un catión de metal y no contiene un resto orgánico, en comparación con una base orgánica, que es una sustancia que contiene un resto orgánico. Bases inorgánicas adecuadas para la presente invención son hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término amina terciaria se refiere a un compuesto de amina que contiene tres grupos alquilo. Los ejemplos de aminas terciarias incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término procedimiento en un solo recipiente se refiere a un procedimiento que comprende añadir simultánea o sucesivamente todos los reactivos en un reactor para hacer que reaccionen entre sí, en el que no se requiere separación y/o purificación del estado intermedio antes de producirse el producto final.

- 15 El término técnicas de purificación convencionales tal como se usa en el presente documento se refiere al procedimiento en el que un producto puede obtenerse con alta pureza, que puede llevarse a cabo a escala industrial tal como extracción con disolvente, filtración, destilación, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación, aislamiento o cristalización.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término, extracción con disolvente se refiere al procedimiento de separación de componentes de una mezcla usando un disolvente que posee mayor afinidad por un componente y puede separarse así dicho componente de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho componente con dicho disolvente.

25 El término filtración se refiere al acto de retirar partículas sólidas mayores de un tamaño predeterminado de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquido. La expresión filtrado se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas retiradas mediante el procedimiento de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión "torta de filtro" se refiere a material sólido residual que permanece en el lado de la alimentación de un elemento de filtración.

Tal como se usa en el presente documento, el término suspensión se refiere a cualquier procedimiento que emplea un disolvente para lavar o dispersar un producto en bruto.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término lavado se refiere al procedimiento de purificación de una masa sólida (por ejemplo, cristales) haciendo pasar un líquido sobre y/o a través de la masa sólida, para retirar la materia soluble. El procedimiento incluye hacer pasar un disolvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido de la filtración, decantación o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en una realización de la invención, el lavado incluye poner en contacto sólidos con disolvente o mezcla de disolventes, agitar vigorosamente (por ejemplo, durante dos horas) y filtrar. El disolvente puede ser agua, puede ser un sistema de disolventes acuosos o puede ser un sistema de disolventes orgánicos. Además, el lavado puede llevarse a cabo con el disolvente que tiene cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado puede llevarse a cabo con el disolvente que tiene una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C.

40 El término separación de fases se refiere a una disolución o mezcla que tiene al menos dos regiones físicamente distintas.

El término evaporación se refiere el cambio en el estado del disolvente de líquido a gas y la retirada de ese gas del reactor. Generalmente se retira el gas mediante vacío aplicado a través de la membrana. Diversos disolventes pueden evaporarse durante la ruta de síntesis dada a conocer en el presente documento. Tal como conocen los expertos en la técnica, cada disolvente puede tener un tiempo y/o temperatura de evaporación diferentes.

45 El término cristalización se refiere a cualquier método conocido por un experto en la técnica tal como cristalización en un único disolvente o combinación de disolventes disolviendo el compuesto, opcionalmente a temperatura elevada y precipitando o permitiendo que precipite (cristalice) el compuesto enfriando la disolución, permitiendo que se enfríe, retirando el disolvente de la disolución o cualquier combinación de los mismos. Incluye adicionalmente métodos tales como los que comprenden el uso de un disolvente (para disolver el compuesto)/antidisolvente (para precipitar el compuesto) o precipitación.

50 El término purificación y/o purificar tal como se usan en el presente documento se refieren al procedimiento en el que puede obtenerse un principio activo purificado, que tiene preferiblemente una pureza mayor del 80%, más preferiblemente mayor del 85%, más preferiblemente mayor del 90%, más preferiblemente mayor del 95%, más preferiblemente mayor del 99%, más preferiblemente mayor del 99,5%, incluso más preferiblemente mayor del 99,9%. El término "purificación industrial" se refiere a purificaciones que pueden llevarse a cabo a escala industrial tales como extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación,

centrifugación o cristalización.

El término indacaterol puro tal como se usa en el presente documento se refiere a indacaterol de una pureza obtenida mediante HPLC de al menos el 98% (p/p), preferiblemente de al menos el 99% (p/p), lo más preferiblemente de al menos el 99,5% (p/p).

- 5 El término indacaterol enantioméricamente puro se refiere a una pureza enantiomérica de la configuración R obtenida mediante HPLC quiral de al menos el 97% (p/p), preferiblemente de al menos el 98% (p/p), más preferiblemente de al menos el 99% (p/p), más preferiblemente de al menos el 99,5% (p/p), más preferiblemente de al menos el 99,9% (p/p), incluso más preferiblemente de al menos el 99,99% (p/p), incluso más preferiblemente del 100% (p/p).
- 10 El término sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido o sus respectivos ácidos o bases conjugados, que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acético, benenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), 1,5-naftalenodisulfónico, cinámico, y similares. Las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido maleico, ácido acético y ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

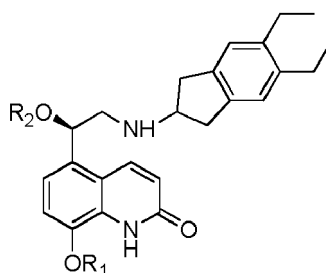
El término cocrystal se refiere a una estructura cristalina única que consiste en el compuesto original (indacaterol) y un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como aquellos que se han definido anteriormente, unidos mediante interacciones débiles y/o interacciones no covalentes tales como enlace de hidrógeno, interacciones iónicas, interacciones de van der Waals e Interacciones $\Pi-\Pi$, en la que la diferencia de pKa entre la pKa de la base (indacaterol) y la pKa del ácido farmacéuticamente aceptable es de al menos por debajo de 3. Más preferiblemente, la diferencia de pKa entre la pKa de la base (indacaterol) y la pKa del ácido farmacéuticamente aceptable es de al menos por debajo de 0.

30 Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el procedimiento de la invención proporciona indacaterol con alta pureza química y enantiomérica y alto rendimiento, lo que lo hace apropiado para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables del mismo tales como maleato de indicaterol a escala industrial.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar indacaterol, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende las etapas de:

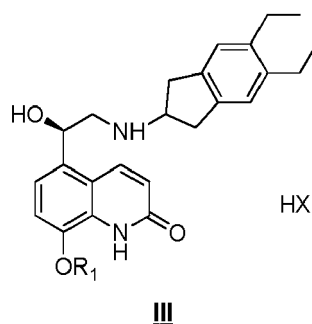
- i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



II

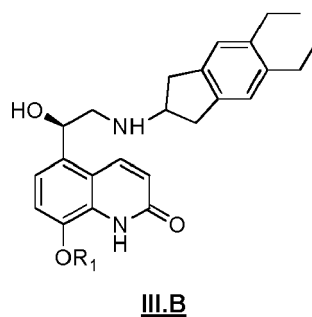
40 con un ácido, HX, en presencia de un disolvente orgánico, en la que R₁, R₂ y HX se definen como anteriormente,

para proporcionar un compuesto de fórmula III,

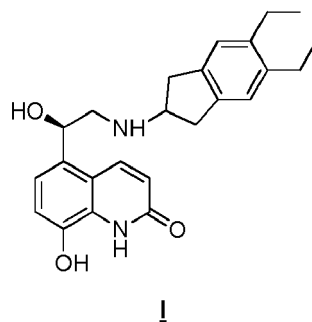


en la que R₁ se define como anteriormente

- 5 ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,



- iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o la etapa ii), cuando están presentes, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I



- 10 iv) opcionalmente, tratar el indacaterol (compuesto de fórmula I) obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

Preferiblemente, en la etapa i) del procedimiento de la presente invención, la razón molar del compuesto de fórmula II con respecto al ácido de fórmula HX es de desde 1:1 hasta 1:15.

- 15 Ventajosamente, la etapa i) de la presente invención comprende un procedimiento en un solo recipiente en el que el grupo protector de hidroxilo R₂ se retira con un ácido HX en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente en el que la razón molar del compuesto de fórmula II con respecto al ácido de fórmula HX es de desde 1:1 hasta 1:15 y se proporciona una sal de adición de ácido del compuesto correspondiente de fórmula III. Esto da como resultado un procedimiento sencillo y reproducible, que reduce el número de etapas para fabricar indacaterol y disminuye la cantidad de impurezas del indacaterol final.
- 20

R₁ y R₂ definidos en los compuestos de fórmula II y R₁ definido en los compuestos de fórmula III, III.HA y III.B son grupos protectores de hidroxilo. En los compuestos de fórmula II, R₁ y R₂ son diferentes.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, alquilo significa radical de cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificado que no contiene insaturación que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, representado como alquilo C₁-C₁₀. Tales grupos alquilo pueden seleccionarse de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, nonilo lineal o ramificado

o decilo lineal o ramificado. Preferiblemente el grupo alquilo es alquilo C₁-C₄.

Alcoxilo significa radical de cadena lineal o ramificado de fórmula -OR, en el que R es un radical alquilo tal como se definió anteriormente. Alcoxilo puede ser alcoxilo C₁-C₁₀. Ejemplos de grupos alcoxilo son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo o pentoxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo o deciloxilo lineal o ramificado. Preferiblemente el grupo alcoxilo es alcoxilo C₁-C₄.

Alquenilo significa radical de cadena hidrocarbonada de cadena lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, representado como alquenilo C₂-C₁₀. Tales grupos alquenilo pueden seleccionarse de vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo o pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo o decenilo lineal o ramificado. Preferiblemente, el alquenilo es alquenilo C₂-C₄.

Arilo significa un radical hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como OH, SH, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, acilo tal como se define en el presente documento.

Cicloalquilo significa un radical cíclico de 3 a 10 miembros que está saturado o parcialmente saturado, que consiste en átomos de carbono e hidrógeno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno, dos o más grupos alquilo C₁-C₄, particularmente grupos metilo. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno, dos o más grupos alquilo C₁-C₄, particularmente grupos metilo. Preferiblemente, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₆.

Benzocicloalquilo significa un cicloalquilo tal como se definió anteriormente, que incluye uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, condensado con un anillo de benceno. Preferiblemente, el benzocicloalquilo es un cicloalquilo benzo-C₅-C₆; más preferiblemente, el benzocicloalquilo es benzociclohexilo (tetrahidronaftilo).

Cicloalquilalquilo significa un alquilo C₁-C₁₀ tal como se definió anteriormente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₁₀ tal como se definió anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituido con uno de los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento. Preferiblemente el cicloalquilalquilo es cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₄.

Aralquilo significa alquilo C₁-C₁₀ tal como se definió anteriormente sustituido con arilo C₆-C₁₀ tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, el grupo aralquilo es un grupo alquilo C₁-C₄, sustituido con un grupo arilo C₆-C₁₀ tal como, fenilo, tolilo, xililo y naftilo. Los grupos arilo C₆-C₁₀ también pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en el anillo. Se seleccionan sustituyentes adecuados de alquilo, alcoxilo, halógeno, tal como se define en el presente documento y nitro. Los sustituyentes preferidos son grupos alquilo y alcoxilo. Grupos aralquilo preferidos son 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo o p-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2-nitrobencilo u o-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y 2-clorobencilo. Más preferiblemente, el aralquilo es bencilo o p-metoxibencilo. Todavía más preferiblemente, el aralquilo es bencilo.

Heteroaralquilo significa aralquilo de cadena lineal o ramificado tal como se definió anteriormente, que puede incluir uno de los grupos aril C₆-C₁₀-alquil-C₁-C₁₀ mencionados anteriormente en el presente documento, sustituido con uno o más grupos heterocíclicos. Preferiblemente, el grupo aralquilo es aril C₆-C₁₀-alquil C₁-C₄ sustituido con uno o más grupos heterocíclicos.

Halo y halógeno tal como se usa en el presente documento se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Haloalquilo significa alquilo de cadena lineal o ramificado tal como se definió anteriormente, tal como alquilo C₁-C₁₀ mencionado anteriormente en el presente documento, sustituido con uno o más, uno, dos o tres, átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor y/o cloro. Preferiblemente, el haloalquilo es alquilo C₁-C₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor y/o cloro.

Acilo significa alquilcarbonilo C₁-C₆ o arilcarbonilo C₆-C₁₀, en el que alquilo y arilo son tal como se definieron anteriormente. El grupo acilo preferido es un arilcarbonilo C₆-C₁₀. El arilcarbonilo C₆-C₁₀ ciclado puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno anteriormente definidos y nitro. El sustituyente preferido es el grupo nitro. Grupos arilcarbonilo C₆-C₁₀ preferidos son 4-metilbenzoílo, 2-metilbenzoílo, 4-metoxibenzoílo o p-metoxibenzoílo, 2-metoxibenzoílo, 2,4-dimetoxibenzoílo, 3,4-dimetoxibenzoílo, 2,6-dimetoxibenzoílo, 4-nitrobenzoílo, 2-nitrobenzoílo u o-nitrobenzoílo, 2,4-dinitrobenzoílo, 4-clorobenzoílo, 2-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo y similares. Preferiblemente, el grupo arilcarbonilo C₆-C₁₀ es 2,4-dinitrobenzoílo. Se seleccionan grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ adecuados de acetilo, propionilo, isobutirilo, butirilo, valeroílo y pivaloílo. El grupo acilo preferido es 2,4-dinitrobenzoílo.

El término sililo significa un grupo sililo sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₁₀ tal como se definió anteriormente, tal como trimetilsililo, trietilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo y similares. Preferiblemente, el grupo sililo es terc-butildimetilsililo o trietilsililo. Todavía más

preferiblemente, el grupo sililo es terc-butildimetilsililo.

En los compuestos de fórmula II y III del procedimiento de la invención, el grupo protector de hidroxilo R_1 es un grupo aralquilo. Preferiblemente, el R_1 es un grupo alquilo C_1-C_4 , sustituido con un grupo arilo C_6-C_{10} . Preferiblemente, R_1 se selecciona del grupo que consiste en 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo o p-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2-nitrobencilo u o-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y 2-clorobencilo. Más preferiblemente, R_1 es bencilo o p-metoxibencilo. Incluso más preferiblemente R_1 es bencilo.

En los compuestos de fórmula II del procedimiento de la invención, el grupo protector de hidroxilo R_2 es un grupo sililo. Preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo, trietilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo. Más preferiblemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en terc-butildimetilsililo y trietilsililo. Incluso más preferiblemente R_2 es terc-butildimetilsililo.

En una realización particular, R_1 y R_2 del compuesto de fórmula II son respectivamente bencilo y terc-butildimetilsililo. Por tanto, R_1 del compuesto de fórmula III es bencilo.

El ácido de fórmula HX usado en la etapa i) según el primer aspecto de la presente invención es preferiblemente ácido clorhídrico, que puede estar presente o bien como gas o bien como una disolución acuosa o bien generarse *in situ*, por ejemplo a partir de un halogenuro de alquilsililo en presencia de un disolvente prótico. La razón molar del compuesto de fórmula II con respecto al ácido de fórmula HX es de desde 1:1 hasta 1:15. Más preferiblemente, la razón molar es de desde 1:1 hasta 1:10. Lo más preferiblemente, la razón molar del compuesto de fórmula II con respecto al ácido, HX, es de desde 1:1 hasta 1:8. Reduciendo la cantidad de ácido usado se disminuye la velocidad de reacción de la etapa i). Además, la etapa i) según el primer aspecto de la presente invención se realiza en presencia de un disolvente orgánico. Pueden seleccionarse disolventes orgánicos adecuados de alcoholes, éteres, ésteres, hidrocarburos clorados y mezclas de los mismos y mezclas acuosas de los mismos, preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, éteres y ésteres. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes C_1-C_6 lineales, cíclicos o ramificados, preferiblemente metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados incluyen dietil éter, terc-butildimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos y mezclas acuosas de los mismos. Los ésteres adecuados incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos clorados adecuados incluyen diclorometano, cloroformo y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, los disolventes usados en la etapa i) son metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, más preferiblemente, metanol, etanol y mezclas de los mismos. También, la etapa i) puede llevarse a cabo agitando la mezcla de reacción que contiene producto intermedio II, el ácido y el disolvente orgánico adecuado durante un periodo de tiempo suficiente para formar el compuesto de fórmula III.

El procedimiento en un solo recipiente de la etapa i), es decir la retirada del grupo protector R_2 y formación de sal, se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes seleccionados que puede variar desde 25°C hasta 150°C dependiendo del disolvente o disolventes usados. Preferiblemente, la temperatura de reacción de la etapa i) es de desde 50°C hasta 100°C. Más preferiblemente, la temperatura de reacción es de desde 60°C hasta 80°C, lo que ayuda a controlar la velocidad de reacción de la etapa i). La finalización de la reacción puede monitorizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como CCF de HPLC. Luego, después de que se complete sustancialmente la reacción, la mezcla de reacción se enfría adicionalmente hasta una temperatura entre temperatura ambiente y 0°C. El término temperatura ambiente en el contexto de la presente invención significa que la temperatura está entre 10°C y 40°C, preferiblemente entre 15°C y 30°C, más preferiblemente entre 20°C y 25°C.

En una realización particular en la etapa i) del primer aspecto, el compuesto de fórmula II en la que R_1 es bencilo y R_2 es terc-butildimetilsililo se hace reaccionar con ácido clorhídrico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar la sal de clorhidrato correspondiente.

Además, el compuesto de fórmula III, preferiblemente en la que R_1 es bencilo y HX es ácido clorhídrico, puede purificarse adicionalmente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de técnicas de purificación convencionales que pueden llevarse a cabo a escala industrial son extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula III, preferiblemente en la que R_1 es bencilo y HX es ácido clorhídrico, se purifica mediante suspensión. La purificación se realiza retirando el disolvente usado en la etapa i) y añadiendo un segundo disolvente que actúa como antidisolvente para proporcionar una suspensión. Los segundos disolventes adecuados usados son aquellos en los que el compuesto de fórmula III, preferiblemente en la que R_1 es bencilo y HX es ácido clorhídrico, es insoluble. Estos disolventes pueden seleccionarse de alcoholes, cetonas, éteres y ésteres. Los alcoholes adecuados incluyen pero no se limitan a isopropanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, terc-butanol y mezclas de los mismos. Las cetonas adecuadas incluyen acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona. Los éteres adecuados incluyen dietil éter, isopropil éter y terc-butilmetil éter. Los ésteres adecuados incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo. Preferiblemente, el segundo disolvente se selecciona de acetona o isopropanol y mezclas de los mismos. La suspensión puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y 80°C. Después de eso, la suspensión

- puede llevarse a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes seleccionados que puede variar desde 25°C hasta 150°C dependiendo del disolvente o disolventes usados. Preferiblemente, la temperatura de reacción de la etapa i) es de desde 50°C hasta 100°C. Más preferiblemente, la temperatura de reacción es de desde 60°C hasta 80°C, lo que ayuda a controlar la velocidad de reacción. Luego, después de que se complete sustancialmente la reacción, la mezcla de reacción se enfría adicionalmente hasta una temperatura de entre temperatura ambiente y 0°C. El término temperatura ambiente en el contexto de la presente invención significa que la temperatura está entre 10°C y 40°C, preferiblemente entre 15°C y 30°C, más preferiblemente entre 20°C y 25°C.
- El compuesto de fórmula III.HA puede convertirse adicionalmente en un compuesto III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua.
- 5 Ventajosamente, el uso de ácido tartárico y derivados del mismo proporciona alta pureza química y enantiomérica y alto rendimiento de compuestos de fórmula III.HA y III.B. Preferiblemente, el compuesto de fórmula III.HA en la que HA es ácido L-tartárico proporciona una mejora significativa de la pureza enantiomérica. Por otro lado, otros ácidos orgánicos usados, tal como se representa en una tabla comparativa en la sección experimental, no proporcionan una potenciación significativa de la pureza enantiomérica ni del rendimiento.
- 15 En una realización preferida, la etapa ii) comprende además el tratamiento del compuesto de fórmula III.B, en la que R₁ es bencilo, con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ácido ditoluil-D-tartárico, en presencia de un alcohol seleccionado del grupo de metanol, etanol e isopropanol y/o cetonas seleccionadas del grupo de acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y 3-pentanona y/o mezclas de los mismos.
- 20 En una realización más preferida el compuesto de fórmula III de la etapa i) se convierte en un compuesto del compuesto III.B en la etapa ii) mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua. Además, el compuesto de fórmula III.B, en la que R₁ es bencilo, se trata con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ácido ditoluil-D-tartárico para proporcionar un compuesto de fórmula III.HA, en presencia de un alcohol seleccionado del grupo de metanol, etanol e isopropanol y/o cetonas seleccionadas del grupo de acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y 3-pentanona y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el compuesto de fórmula III.HA puede convertirse adicionalmente en un compuesto III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua. Preferiblemente, R₁ de compuesto III es bencilo y HX es ácido clorhídrico.
- 25 La etapa de desprotección iii), en la que R₁ se retira de los productos resultantes de las etapas i) y ii), siendo los productos los compuestos de fórmula III, III.B y/o III.HA, preferiblemente en las que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo y preferiblemente en las que HA es ácido L-tartárico, la desprotección se realiza por medio de hidrogenación. La hidrogenación se realiza en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico. Se seleccionan catalizadores adecuados de catalizadores de Pd, Pt, Rh, Ru, Ni, Fe, Zn e Ir, tales como, paladio (0) (Pd(0)), hidróxido de paladio (Pd(OH)₂), paladio sobre carbón activado (Pd/C), paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbón, platino, platino sobre carbón activado y níquel Raney™. También puede usarse una combinación de catalizadores. Lo más preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbón activado. La cantidad de catalizador no es crítica y puede ser igual o menor del 10% en peso con respecto a la cantidad de compuestos de fórmula III, III.B o III.HA. Además, la hidrogenación tiene lugar a un intervalo de presión de hidrógeno de desde 0,5 hasta 10 atm. Lo más preferiblemente, la presión de hidrógeno es de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2 atm. Los disolventes orgánicos usados en la etapa iii) pueden ser disolventes polares y no polares. Preferiblemente el disolvente usado en la etapa de desprotección iii) es un disolvente polar. Disolventes polares adecuados usados en la etapa iii) pueden ser alcoholes, ésteres, éteres, ácidos carboxílicos C₁-C₆ lineales, ramificados o cíclicos, tales como ácido acético, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de alcoholes incluyen alcoholes C₁-C₆ lineales, ramificados o cíclicos, tales como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos. Los ejemplos de ésteres incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Los ejemplos de éteres incluyen tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico es un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es metanol, etanol, mezclas de los mismos y mezclas de metanol y/o etanol con agua.
- 30 La etapa de desprotección iii) puede tener lugar adicionalmente en presencia de una base. La desprotección se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base cuando R₁ se retira de los compuestos de fórmula III y/o III.HA. Las bases adecuadas usadas en la etapa iii) son bases orgánicas e inorgánicas. Bases orgánicas adecuadas son carboxilatos, tales como sales de formiato, acetato y propionato de metales alcalinos o alcalinotérreos y mezclas de los mismos. Bases inorgánicas adecuadas son carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en formiato de sodio, acetato de sodio y propionato de sodio. Más preferiblemente, la base adecuada usada en la etapa iii) es una base orgánica tal como acetato de sodio. La razón molar de base con respecto al compuesto de fórmula III o III.HA usado en la etapa iii) pues estar en un intervalo de aproximadamente 1 a 5. Preferiblemente, la razón molar de base usada en la etapa iii) con respecto al compuesto de fórmula III o III.HA está en un intervalo de aproximadamente 1 a 4. Más preferiblemente, la razón molar de base usado en la etapa iii) con respecto al compuesto de fórmula III o III.HA es de desde 2 hasta 3, puesto que el rendimiento de indacaterol formado se mejora cuando se usan estas condiciones. La
- 35
40
45
50
55
60

temperatura de reacción puede tener lugar a lo largo de un intervalo de temperatura desde 15°C hasta temperatura de reflujo del disolvente seleccionado.

5 Después de la finalización de la reacción de la etapa iii), que puede monitorizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como CCF (cromatografía en capa fina) de HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), el indacaterol obtenido puede purificarse por medio de técnicas de purificación convencionales.

En una realización particular, el compuesto de fórmula III, el compuesto de fórmula III.B y/o el compuesto de fórmula III.HA obtenido en cualquiera de las etapas i) o ii) se purifican por medio de técnicas de purificación convencionales. Ejemplos de técnicas de purificación convencionales que pueden llevarse a cabo a escala industrial son extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula III.HB en la que R₁ es bencilo y HX es ácido clorhídrico se purifica mediante técnicas de purificación convencionales que pueden llevarse a cabo a escala industrial que son extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

15 Incluso más preferiblemente, el compuesto de fórmula III.HA, en la que R₁ es bencilo y HA es ácido L-tartárico se purifica mediante técnicas de purificación convencionales que pueden llevarse a cabo a escala industrial que son extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

En una realización particular, el compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ácido ditoluil-D-tartárico y R₁ es bencilo, se aísla como un sólido cristalino.

20 En una realización más particular, el compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido L-tartárico y R₁ es bencilo, se aísla como un sólido cristalino.

Si se desea, el indacaterol puede convertirse en una sal aceptable o cocrystal del mismo. El indacaterol puede hacerse reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuado para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo. Preferiblemente, el indacaterol obtenido se hace reaccionar en la etapa iv) con un ácido farmacéuticamente aceptable en presencia de un disolvente orgánico, agua y mezclas de los mismos. Se seleccionan ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido de tipo esilato, ácido p-toluensulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido malónico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y similares. Preferiblemente, el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido malónico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido 1-hidroxi-2-naftoico. Más preferiblemente, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido maleico, ácido acético y ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

35 En una realización, el indacaterol obtenido se hace reaccionar con ácido maleico para proporcionar maleato de indicaterol.

En una realización preferida la sal de maleato obtenida se purifica mediante recristalización. En una realización particular preferida se recristaliza maleato de indicaterol en etanol.

Los compuestos de fórmula II se preparan comprendiendo;

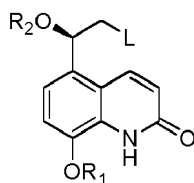
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X;



40 **X**
en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron anteriormente y L es un grupo saliente seleccionado de halógenos y sulfonatos, con 2-amino-(5,6-dietil)-indano para proporcionar el compuesto de fórmula II, en la que R₁ y R₂ son tal como se definieron anteriormente.

O

45 a') hacer reaccionar el compuesto de fórmula X;



X

en la que R_1 y R_2 son tal como se definieron anteriormente y L es un grupo saliente seleccionado de halógenos y sulfonatos, con una sal de 2-amino-(5,6-dietil)-indano en presencia de una base para proporcionar el compuesto de fórmula II, en la que R_1 y R_2 son tal como se definieron anteriormente.

- 5 El término grupo saliente significa un grupo funcional o un átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. El grupo saliente L de un compuesto de fórmula X se selecciona de halógenos, alquilo, arilo, arilalquilo y aralquilsulfonatos. Halógenos adecuados son cloro, bromo y yodo. Alquilsulfonatos adecuados pueden ser mesilato. Aralquilsulfonatos adecuados pueden ser tosilato, brosilato (p-bromobenzenosulfonato), nosilato (p-nitrobenzenosulfonato) y similares.
- 10 Preferiblemente, el grupo saliente es bromo y yodo.

El compuesto de fórmula X como compuesto quiral puro con la configuración R puede obtenerse mediante métodos conocidos o por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula X en la que R_1 es Bn y R_2 es TBDMS se obtiene mediante el método de síntesis descrito en el documento WO2003/042160. El compuesto 2-amino-(5,6-dietil)-indano o su sal de clorhidrato pueden prepararse tal como se describe en el documento

15 WO00/75114.

El procedimiento de la etapa a) para preparar compuestos de fórmula II puede realizarse sin disolvente. Alternativamente, el procedimiento de la etapa a) puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar. Disolventes orgánicos adecuados son disolventes apróticos polares, seleccionados del grupo de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, N-metil-pirrolidinona, dioxano y similares. El procedimiento de la

20 etapa a) puede llevarse a cabo en presencia de una base. Bases adecuadas son aquellas que actúan como eliminador de ácidos, que pueden ser bases orgánicas o inorgánicas. Bases orgánicas adecuadas son aminas terciarias y aromáticas. Los ejemplos de aminas terciarias incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y similares. Los ejemplos de aminas aromáticas incluyen piridina, imidazol y similares. Bases inorgánicas adecuadas son carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la base es una base orgánica, seleccionada de piridina y una base inorgánica seleccionada de carbonatos y bicarbonatos de sodio y potasio y mezclas de los mismos.

El procedimiento de la etapa a) puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador. Catalizadores adecuados son aquellos que facilitan la reacción de la etapa a) aumentando la velocidad de reacción. Preferiblemente, el catalizador usado es yoduro de sodio o yoduro de potasio.

- 30 La cantidad de disolvente aprótico polar con respecto al compuesto de fórmula II usado en la etapa a) está en el intervalo de 0,01 a 1 (v/p).

Preferiblemente, la cantidad de los disolventes apróticos polares con respecto al compuesto de fórmula II está en el intervalo de 0,01 a 0,8 (v/p). Más preferiblemente, está en el intervalo de 0,01 a 0,6 (v/p). Reduciendo la cantidad de los disolventes apróticos polares usados se aumenta la velocidad de reacción.

- 35 La razón molar de base con respecto a compuesto de fórmula II usado en la etapa a) está en un intervalo de 1:1 a 5:1. Preferiblemente, la razón molar está en un intervalo de 2:1 a 4:1.

La cantidad de catalizador con respecto a producto intermedio de fórmula II usado en la etapa a) está entre el 0,1 y el 5% en peso. Preferiblemente, la cantidad de catalizador con respecto al producto intermedio de fórmula II usado está entre el 0,1 y el 2% en peso.

- 40 El procedimiento de la etapa a) se lleva a cabo calentando o sometiendo la reacción a radiación de microondas (por ejemplo 300 vatios). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 20°C a 140°C. Preferiblemente, el procedimiento de la etapa a) se lleva a cabo a desde 80°C hasta 130°C, más preferiblemente desde 100°C hasta 130°C. Después de que se complete sustancialmente la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura de entre 70°C y 50°C.

- 45 El procedimiento de la etapa a') para preparar compuestos de fórmula II se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o una inorgánica. Bases orgánicas adecuadas son aminas terciarias y aromáticas. Los ejemplos de aminas terciarias incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y similares. Los ejemplos de aminas aromáticas incluyen piridina, imidazol y similares. Bases inorgánicas adecuadas son carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio y mezclas de los mismos. Bases adecuadas son aquellas que actúan como eliminador de

ácidos, que pueden ser bases orgánicas o inorgánicas. Preferiblemente, la base usada en la etapa a') es una base orgánica, seleccionada de piridina y una base inorgánica seleccionada de carbonatos y bicarbonatos de sodio y potasio y mezclas de los mismos.

La razón molar de la base con respecto al compuesto de fórmula II usado en la etapa a') es de al menos 1:1.

- 5 El procedimiento de la etapa a') para preparar compuestos de fórmula II puede realizarse sin disolvente. Alternativamente, el procedimiento de la etapa a') puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar. Disolventes orgánicos adecuados son disolventes apróticos polares, seleccionados del grupo de dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, N-metil-pirrolidinona, dioxano y similares. La cantidad de disolvente aprótico polar con respecto a compuesto de fórmula II usado en la etapa a') está en el intervalo de 1:0,01 a 1:1 (v/p).
- 10 Preferiblemente, la cantidad de los disolventes apróticos polares con respecto al compuesto de fórmula II está en el intervalo de 1:0,01 a 1:0,8 (v/p). Más preferiblemente, está en el intervalo de 1:0,01 a 1:0,6 (v/p). Reduciendo la cantidad de los disolventes apróticos polares usados se aumenta la velocidad de reacción. El procedimiento de la etapa a') puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador. Catalizadores adecuados son aquellos que facilitan la reacción de la etapa a) aumentando la velocidad de reacción. Preferiblemente, el catalizador usado es yoduro de sodio o yoduro de potasio. La cantidad de catalizador con respecto a producto intermedio de fórmula II usado en la etapa a') está entre el 0,1 y el 5% en peso. Preferiblemente, la cantidad de catalizador con respecto al producto intermedio de fórmula II usado está entre el 0,1 y el 2% en peso.

- El procedimiento de la etapa a') se lleva a cabo calentando o sometiendo la reacción a radiación de microondas (por ejemplo 300 vatios). Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de 20°C a 140°C.
- 20 Preferiblemente, el procedimiento de la etapa a) se lleva a cabo a desde 80°C hasta 130°C, más preferiblemente desde 110°C hasta 130°C. Después de que se complete sustancialmente la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura de entre 70°C y 50°C. Después de la finalización de la reacción de la etapa a) o a') los compuestos de fórmula II pueden aislarse mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula II pueden separarse mediante extracción en disolventes orgánicos a partir de una fase acuosa. Se seleccionan disolventes orgánicos adecuados de acetato de isopropilo, terc-butil metil éter y diclorometano. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula II se extraen usando acetato de isopropilo. Después de eso, el disolvente se retira y los compuestos de fórmula II se usan preferiblemente de manera directa en la siguiente etapa sin purificación adicional. Si se desea, los compuestos de fórmula II pueden purificarse mediante técnicas de purificación convencionales para los expertos en la técnica.

- 30 También se describe en el presente documento una forma cristalina sólida, forma I, del compuesto de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, que se caracteriza por al menos uno de los siguientes:

1. Un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) que tiene picos característicos a aproximadamente 4,3, 10,1, 11,9 y 23,6 ± 0,2° grados dos theta (es decir ángulo de Bragg); o

- 35 2. un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un comienzo a aproximadamente 245-248°C y un máximo a aproximadamente 249-252°C.

- El término aproximadamente significa en el contexto de mediciones de difracción de rayos X que hay una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de ± 0,2 (expresado en grados 2-theta). El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones DSC que los valores de °C pueden variar en 2°C, preferiblemente en 1°C. En el caso de un intervalo de temperatura precedido por el término aproximadamente, esto
- 40 significa que cada extremo del intervalo puede variar en 2°C, preferiblemente en 1°C.

En una realización particular, la forma I del compuesto de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, se caracteriza adicionalmente porque el patrón de difracción de polvo de rayos X comprende además los siguientes picos a aproximadamente: 4,3, 8,6, 10,1, 11,9, 14,3, 17,3 y 23,6 ± 0,2° grados dos theta.

- 45 En una realización adicional, la forma I del compuesto de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona un patrón de DRXP sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

En una realización adicional, el polimorfo del compuesto cristalino de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, forma I, se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo, caracterizado por los valores de distancia interplanar mostrados a continuación:

Ángulo 2θ (°) (±0,2)	valor d (Å)
4,3	20,5
8,6	10,2
10,1	8,8
11,6	7,6
11,9	7,4
14,3	6,2
14,8	5,9

15,3	5,8
17,3	5,1
19,6	4,5
20,0	4,4
20,2	4,3
21,5	4,1
22,9	3,9
23,6	3,8
24,0	3,7
25,2	3,5
25,7	3,4
26,5	3,3

En una realización adicional, el polimorfo de compuesto cristalino de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, forma I, se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo, caracterizado por los valores de distancia interplanar e intensidad relativa (en porcentaje) a aproximadamente los valores mostrados a continuación:

Ángulo 2θ (°) (±0,2)	valor d (Å)	Int. Rel. [%]
4,3	20,5	73,4
8,6	10,2	30,9
10,1	8,8	73,5
11,6	7,6	22,2
11,9	7,4	100,0
14,3	6,2	40,1
14,8	5,9	20,4
15,3	5,8	18,1
17,3	5,1	43,9
19,6	4,5	13,6
20,0	4,4	28,2
20,2	4,3	34,1
21,5	4,1	35,0
22,9	3,9	24,3
23,6	3,8	64,8
24,0	3,7	26,5
25,2	3,5	16,6
25,7	3,4	19,7
26,5	3,3	10,7

- 5 El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de intensidad de DRXP que hay una incertidumbre en las mediciones de las intensidades relativas. Es conocido por el experto en la técnica que la incertidumbre de las intensidades relativas depende en gran medida de las condiciones de medición. Los valores de intensidad relativa pueden variar por ejemplo en el 30%.
- 10 En una realización adicional, el polimorfo de un compuesto cristalino de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, polimorfo I, se caracteriza porque proporciona una DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 3.
- En una realización adicional, el polimorfo I de un compuesto cristalino de fórmula III, en la que HX es ácido clorhídrico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona un IR sustancialmente de acuerdo con la figura 2.
- 15 También se describe en el presente documento una forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en una razón molar de HA con respecto a III de 1:2, en la que HA es ácido L-tartárico y R₁ es bencilo, caracterizada por al menos uno de los siguientes:
1. Un IR que tiene las bandas características a aproximadamente 3376, 3313, 3054, 2964, 1659, 1597, 1339, 1059, 833 y 740 cm⁻¹; o
 2. un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico pequeño con un máximo a aproximadamente 160°C y una endoterma aguda con un máximo a aproximadamente 210°C.
- 20 El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de IR que los valores de cm⁻¹ pueden variar en 4 cm⁻¹, preferiblemente en 2 cm⁻¹. El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de DSC que los valores de °C pueden variar en 2°C, preferiblemente en 1°C. En el caso de un intervalo precedido por el término aproximadamente, esto significa que cada extremo del intervalo puede variar en 2°C, preferiblemente en 1°C.

En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en una razón molar de HA con respecto a III de 1:2, en la que HA es ácido L-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona un análisis de IR sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

5 En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en una razón molar de HA con respecto a III de 1:2, en la que HA es ácido L-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona una DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 9.

También se describe en el presente documento una forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-L-tartárico y R₁ es bencilo, caracterizada por al menos uno de los siguientes:

- 10 1. Un IR que tiene las bandas características a aproximadamente 3404, 2964, 2932, 1717, 1668, 1609, 1266, 1083, 1107 y 751 cm⁻¹; o
2. un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un máximo a aproximadamente 186°C.

15 El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de IR que los valores de cm⁻¹ pueden variar en 4 cm⁻¹, preferiblemente en 2 cm⁻¹. El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de DSC que los valores de °C pueden variar en 2°C, preferiblemente en 1°C. En el caso de un intervalo de temperatura precedido por el término aproximadamente, esto significa que cada extremo del intervalo puede variar en 2°C, preferiblemente en 1°C.

En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-L-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona un análisis de IR sustancialmente de acuerdo con la figura 10.

20 En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-L-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona una DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 11.

También se describe en el presente documento una forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-D-tartárico y R₁ es bencilo, caracterizada por al menos uno de los siguientes:

- 25 1. Un IR que tiene las bandas características a aproximadamente 2966, 2928, 1726, 1703, 1655, 1608, 1266, 1110 y 747 cm⁻¹; o
2. un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un máximo a aproximadamente 178°C.

30 El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de IR que los valores de cm⁻¹ pueden variar en 4 cm⁻¹, preferiblemente en 2 cm⁻¹. El término aproximadamente significa en este contexto de mediciones de DSC que los valores de °C pueden variar en 2°C, preferiblemente en 1°C. En el caso de un intervalo de temperatura precedido por el término aproximadamente, esto significa que cada extremo del intervalo puede variar en 2°C, preferiblemente en 1°C.

35 En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-D-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona un análisis de IR sustancialmente de acuerdo con la figura 12.

En una realización adicional, la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula III.HA, en la que HA es ácido ditoluil-D-tartárico y R₁ es bencilo, se caracteriza porque proporciona una DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 13.

40 A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos. En ningún caso deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención se refiere en particular a las siguientes realizaciones.

Un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

- 45 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R₁ es un grupo aralquilo y R₂ es un grupo sililo, con un ácido, HX, preferiblemente en el que HX es ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R₁ es tal como se definió anteriormente,
- ii) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,
- 50 iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando están presentes,

mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

5 Un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

10 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R_1 es bencilo o p-metoxibencilo y R_2 es trietilsililo o terc-butildimetilsililo con un ácido, HX, preferiblemente en el que HX es ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

ii) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,

15 iii) retirar el grupo protector R_1 de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando están presentes, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

Un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

20 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R_1 es bencilo o p-metoxibencilo y R_2 es trietilsililo o terc-butildimetilsililo con un ácido, HX, preferiblemente en el que HX es ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

25 ii) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua, y tratar dicho compuesto de fórmula III.B con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido tartárico y derivados del mismo en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III.HA,

30 iii) retirar el grupo protector R_1 de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando están presentes, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

35 Un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R_1 es bencilo o p-metoxibencilo y R_2 es trietilsililo o terc-butildimetilsililo con un ácido, HX, preferiblemente en el que HX es ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

40 ii) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua, y tratar dicho compuesto de fórmula III.B con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ditoluil-D-tartárico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III.HA,

45 iii) retirar el grupo protector R_1 de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando están presentes, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I, en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de indacaterol.

50 Un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R₁ es bencilo o *p*-metoxibencilo y R₂ es trietilsililo o terc-butildimetilsililo con un ácido, HX, preferiblemente en el que HX es ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R₁ es tal como se definió anteriormente,

5 ii) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua, y tratar dicho compuesto de fórmula III.B con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ditoluil-D-tartárico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III.HA, y convertir el compuesto III.HA en un
10 compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,

iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando está presente, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I, en la que R₁ es tal como se definió anteriormente

15 iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal de indacaterol, preferiblemente el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido maleico, ácido acético y ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

En otra realización particular del primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal del mismo, que comprende al menos las etapas de:

20 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R₁ es bencilo y R₂ es terc-butildimetilsililo, con un ácido, HX, en el que el ácido es ácido clorhídrico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R₁ y HX son tal como se definieron anteriormente y purificar el compuesto correspondiente de fórmula III mediante suspensión,

25 ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,

iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o ii) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, una base y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol, en el que R₁ es tal como se definió anteriormente,

30 iv) opcionalmente, tratar el indacaterol obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable o cocristal de indacaterol.

En otra realización particular del primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para fabricar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende al menos las etapas de:

35 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II, en la que R₁ es bencilo y R₂ es terc-butildimetilsililo, con un ácido, HX, en el que el ácido es ácido clorhídrico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III, en la que R₁ y HX son tal como se definieron anteriormente y purificar el compuesto correspondiente de fórmula III mediante suspensión

ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,

40 iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o ii) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, una base y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol, en el que R₁ es tal como se definió anteriormente,

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol obtenido en la etapa iii) con ácido maleico para proporcionar maleato de indacaterol.

Parte experimental

45 Métodos generales

Resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN)

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en un disolvente deuterado en un espectrómetro de RMN con transformada de Fourier (FT) Gemini 200 de Varian y los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano como patrón interno. Las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz. Se adquirieron los espectros disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,7 ml de disolvente deuterado.

Espectrometría infrarroja (IR)

Los análisis de espectrometría infrarroja se registraron en un aparato One de espectro de FT-IR de Perkin Elmer usando un accesorio ATR de Perkin Elmer.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 5 Los análisis de DSC se registraron en un calorímetro DSC822e de Mettler Toledo. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 μ l; atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de flujo de 50 ml/min; velocidad de calentamiento de 10°C/min entre 30 y 300°C. La recolección y evaluación de datos se hizo con el software STARe.

Difracción de rayos X de polvo (DRXP)

- 10 Los patrones de difracción de rayos X de polvo se adquirieron usando un difractor de polvo X'Pert de Philips, equipado con una fuente de CuK α ($\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$; $K\alpha_2/\alpha_1 = 0,5$) y un detector proporcional, que funciona a 50 kV y 40 mA. Se sometió a barrido cada muestra entre 3° y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de 0,03° y una velocidad de barrido de 1 s/etapa. La recogida de datos se llevó a cabo con High Score Plus.

Ejemplos

- 15 Ejemplo 1. Preparación de (R)-8-(benciloxi)-5-[1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona

- Se cargaron 8-benciloxi-5-(1R)-2-bromo-1-[terc-butildimetilsililoxi]-etil-quinolin-2-(1H)-ona (12 g, 24,6 mmol), clorhidrato de 2-amino-(5,6-dietil)-indano (6,1 g, 27,0 mmol), bicarbonato de sodio (5,2 g, 61,4 mmol) y yoduro de sodio (0,37 g, 2,5 mmol) en un recipiente de reacción. Se añadió DMSO (6 ml) y se agitó la mezcla obtenida bajo atmósfera inerte a 120°C durante 4 horas. Luego, se enfrió la suspensión resultante hasta 60°C mientras se agitaba seguido por la adición de 50 ml de acetato de isopropilo y 50 ml de agua sobre el producto en bruto de reacción. Se lavó el extracto orgánico con agua y se concentró a presión reducida para dar (R)-8-(benciloxi)-5-[1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 16 g

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3): δ /ppm (TMS)= - 0,19 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 2,61 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 4H), 3,19 - 2,65 (m, 6H), 3,66 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 10 \text{ Hz}$), 7,00 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,42 (m, 5H), 8,34 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 9,22 (s, 1H).

IR (cm^{-1}): 3399, 2957, 2928, 2855, 1659, 1608, 1566, 1487, 1454, 1372, 1250, 1169, 1073, 1004, 957, 939, 908, 872, 832, 776, 732, 694, 666.

- 30 Ejemplo 2. Preparación de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi)etil]-1H-quinolin-2-ona

- Se disolvió (R)-8-(benciloxi)-5-(1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona (5,3 g, 10 mmol) en 26,5 ml de ácido clorhídrico en etanol (preparado a partir de la mezcla de 3,0 ml de HCl al 37% y 23,5 ml de etanol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución obtenida a esta temperatura hasta que se completó la reacción. Luego, se enfrió la suspensión formada hasta 0-5°C y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con una mezcla fría de etanol-agua (4:1). Después de eso, se secó el sólido obtenido a vacío (2 mbar) a 50°C durante 4 horas.

Rendimiento: 3,3 g, 79%

Pureza (HPLC): 97,6%

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ /ppm (TMS)= 1,10 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 6H), 2,51 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 4H), 3,17-3,06 (m, 6H), 3,98 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 8,38 (d, $J = 10 \text{ Hz}$), 9,18 (s.a., 1H), 10,25 (s.a., 1H), 10,83 (s.a., 1H).

IR (cm^{-1}): 3409, 3303, 2962, 2936, 2876, 2818, 1669, 1610, 1596, 1583, 1564, 1518, 1487, 1454, 1436, 1377, 1302, 1288, 1267, 1242, 1230, 1220, 1169, 1107, 1075, 1011, 976, 839, 749, 695.

- 45 DSC: Primera endoterma débil con un máximo a 137°C y segunda endoterma aguda con un comienzo a 248°C y un máximo a 251°C.

Patrón de DRXP sustancialmente representado como en la figura 4 (forma I)

- Ejemplo 3. Purificación de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi)etil]-1H-quinolin-2-ona

Se suspendió clorhidrato de (R)-8-benciloxi-5-[2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2il)-amino)-1-hidroxietil]-quinolin-2-(1H)-ona (5,00 g, 9,6 mmol, pureza del 97,6%) en isopropanol (25 ml) y se agitó a 50°C durante 4 horas. Se dejó enfriar la suspensión hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 horas. Luego, se separó el sólido resultante por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó a 50°C durante 4 horas.

5 Rendimiento: 4,7 g, 94%

Pureza (HPLC): 99,2%

¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*6): δ/ppm (TMS)= 1,11 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 2,54 (q, *J* = 8 Hz, 4H), 3,27-2,99 (m, 6H), 4,00 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 8,41 (d, *J* = 10 Hz), 9,22 (s, 1H, NH).

10 IR (cm⁻¹): 3411, 3333, 2961, 2837, 1668, 1609, 1583, 1565, 1488, 1454, 1435, 1377, 1265, 1243, 1220, 1168, 1106, 1075, 976, 827, 779, 695.

Ejemplo 4. Purificación de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona

15 Se suspendió clorhidrato de (R)-8-benciloxi-5-[2-((5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2il)-amino)-1-hidroxietil]-quinolin-2-(1H)-ona (5,00 g, 9,6 mmol, pureza del 97,6%) en acetona (25 ml) y se agitó a 50°C durante 4 horas. Se dejó enfriar la suspensión hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 horas. Luego, se separó el sólido resultante por filtración, se lavó con acetona fría y se secó a 50°C durante 4 horas.

Rendimiento: 4,8 g, 95%

Pureza (HPLC): 98,5%

20 ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*6): δ/ppm (TMS)= 1,11 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 2,54 (q, *J* = 8 Hz, 4H), 3,27-2,99 (m, 6H), 4,00 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,30-7,60 (m, 7H), 8,41 (d, *J* = 10 Hz), 9,22 (s, 1H, NH).

IR (cm⁻¹): 3411, 3272, 2958, 2814, 1669, 1609, 1583, 1564, 1485, 1454, 1436, 1377, 1265, 1242, 1218, 1167, 1107, 1076, 977, 941, 923, 871, 839, 828, 749, 696, 659.

25 DSC: Endoterma aguda con un comienzo a 249°C y un máximo a 252°C.

Patrón de DRXP sustancialmente representado como en la figura 4 (forma I)

Ejemplo 5. Preparación de (2Z)-2-butenodioato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

30 Se mezcló clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (5,00 g, 9,6 mmol) con Pd al 10%/C (750 mg), acetato de sodio (1,75 g, 21,3 mmol) y etanol al 96% (40 ml). Se hidrogenó la mezcla bajo 1 atm de H₂ a 50°C durante 80 min. Se filtró el Pd/C a través de un lecho de Celite. Se evaporó el filtrado y se disolvió el residuo en etanol al 96% (30 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C. Se añadió una disolución de ácido maleico (1,66 g, 14,3 mmol) en etanol al 96% (3,5 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0-5°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se filtró la suspensión y se lavó con etanol frío al 96%. Se secó el sólido blanco obtenido a vacío (2 mbar) a 50°C durante 4 horas.

35 Rendimiento: 3,9 g, 80%

Pureza (HPLC): 97%

Pureza enantiomérica (método de HPLC): 99,1%

40 ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*6): δ/ppm(TMS)= 1,13 (t, *J* = 7 Hz, 6H), 2,57 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 3,16 (m, 6H), 4,07 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9 Hz), 7,03 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 9 Hz), 8,17 (d, *J* = 9 Hz, 1H).

FT-IR (cm⁻¹): 3391, 3338, 2964, 2873, 1877, 1663, 1637, 1602, 1533, 1472, 1438, 1384, 1361, 1246, 1226, 1190, 1150, 1124, 1083, 1032, 954, 869, 831, 783.

DSC: Endoterma aguda con un comienzo a 197°C y un máximo a 204°C.

45 La caracterización de fases mediante análisis de DRXP de maleato de indicaterol dio coincidencias que se describen en la técnica anterior en el documento WO08/25816.

Ejemplo 6. Preparación de hemi-L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona

5 Se añadió una disolución de ácido L-tartárico (345 mg, 2,3 mmol) en metanol (1,5 ml) a una disolución que comprende (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona (compuesto III.B) (1,0 g, 2,0 mmol) en 9 ml de una mezcla de metanol/acetona (2:1) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a la temperatura mencionada anteriormente durante 90 min. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con una mezcla de metanol/acetona (2:1). Después de eso, se secó el sólido obtenido a 40°C a presión atmosférica durante 15 horas.

Rendimiento: 819 mg, 82%

Pureza (HPLC): 99,4%

Pureza enantiomérica (método de HPLC): 99,5%

10 ¹H-RMN (200MHz, DMSO-*d*6): δ/ppm (TMS)= 1,11 (t, *J* = 8 Hz, 6H), 2,54 (q, *J* = 8 Hz, 4H), 2,79-3,17 (m, 6H), 3,19 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 5,31 (m, 4H), 6,59 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,22-7,57 (m, 9H), 8,25 (d, *J* = 10 Hz, 1H).

IR (cm⁻¹): 3376, 3313, 3054, 2964, 2881, 2929, 1659, 1597, 1426, 1339, 1234, 1111, 1059, 833, 740.

15 DSC: Pico endotérmico pequeño con un máximo a aproximadamente 160°C y una endoterma aguda con un máximo a aproximadamente 210°C.

Ejemplo 7. Preparación de ditoluil-L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona

20 Se disolvieron una mezcla de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona (compuesto III.B) (1,08 g, 2,08 mmol) y ácido ditoluil-L-tartárico (803 mg, 2,08 mmol) en 50 ml de etanol a reflujo y se agitaron durante 30 min. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Luego, se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con etanol frío. Después de eso, se secó el sólido obtenido a 40°C a presión atmosférica durante 15 horas.

Rendimiento: 1 g

Pureza (HPLC): 99,9%

25 Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 98,4%

IR (cm⁻¹): 3404, 3162, 2964, 2932, 2873, 1717, 1668, 1609, 1453, 1376, 1266, 1177, 1083, 1107, 837 y 751.

DSC: Pico endotérmico agudo con un máximo a aproximadamente 186°C.

Ejemplo 8. Preparación de ditoluil-D-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona

30 Se disolvieron una mezcla de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxietil)]-1H-quinolin-2-ona (compuesto III.B) (1,08 g, 2,08 mmol) y ácido ditoluil-D-tartárico (811 mg, 2,10 mmol) en 50 ml de etanol a reflujo y se agitaron durante 30 min. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Luego, se separó el sólido resultante y se lavó con etanol frío. Después de eso, se secó el sólido obtenido a 40°C a presión atmosférica durante 15 horas.

35 Rendimiento: 1,3 g

Pureza (HPLC): 99,9%

Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 99,7%

IR (cm⁻¹): 2966, 2928, 2869, 1726, 1703, 1655, 1608, 1266, 1175, 1110, 841, 747.

DSC: Endoterma aguda con un pico endotérmico con un máximo a aproximadamente 178°C.

40 Ejemplo 9. Ejemplos comparativos

Se sometieron a prueba compuestos de fórmula III.HA, en la que R₁ es bencilo, que contienen ácido tartárico y derivados del mismo y otros ácidos orgánicos, siguiendo el procedimiento del ejemplo 6. Se reúnen los siguientes resultados obtenidos en la tabla 1.

Tabla 1.- Características químicas de compuestos de fórmula III.HA

Compuesto de fórmula III.B (en la que R ₁ es bencilo) de la etapa ii)	Ácido tartárico y derivados del mismo	Rendimiento del compuesto III.HA	Pureza enantiomérica del compuesto III.HA	Pureza (HPLC) del compuesto III.AHA
Pureza enantiomérica del 93,3% y Pureza química del 98,9%	L-tartárico	75%	99,42%	99,39%
	ditoluil-L-tartárico	83%	97,31%	99,64%
	ditoluil-D-tartárico	78%	96,57%	99,54%
	D-tartárico	no se formó ningún sólido	-	-
	Otros ácidos orgánicos	Rendimiento	Pureza enantiomérica	Pureza (HPLC)
	(1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfónico	no se formó ningún sólido	-	-
	(<i>R</i>)-(-)-mandélico	no se formó ningún sólido	-	-
	maleico	64%	95,32%	99,56%
benzoico	60%	94,60%	99,45%	

Ejemplo 10. Preparación de (2*Z*)-2-butenodioato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi-etil)]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona

5 Se disolvió L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi-etil)]-8-benciloxi-1*H*-quinolin-2-ona (2,0 g, 1,8 mmol) (pureza enantiomérica: 99,87%; pureza química: 99,62%) en acetato de etilo (20 ml) y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (15 ml). Se extrajo la fase acuosa tres veces con 5 ml de acetato de etilo. Después, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 5 ml de agua y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el sólido resultante obtenido (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi-etil)]-1*H*-quinolin-2-ona (pureza enantiomérica: 99,71%; pureza química: 98,44%) en etanol (20 ml) y se mezcló con Pd al 10%/C (300 mg). Se hidrogenó la mezcla bajo 1 atm de H₂ a 50°C durante 2 horas. Se filtró el Pd/C a través de un lecho de Celite. Se evaporó el filtrado y se disolvió el residuo en etanol (15 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C y se añadió una disolución de ácido maleico (660 mg) en etanol (1,5 ml). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se separó la suspensión por filtración y se lavó con etanol frío. Se secó el sólido blanco obtenido a 40°C durante 12 horas.

Rendimiento: 0,8 g

15 Pureza (HPLC): 99,7%

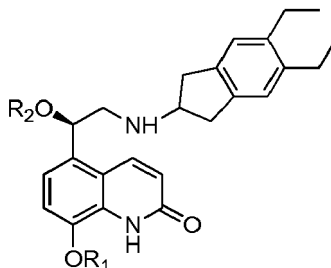
Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 98,6%

Se recristalizó (2*Z*)-2-butenodioato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino-1-hidroxi-etil)]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona en etanol. Pureza (HPLC): 99,9%. Pureza enantiomérica (método de HPLC quiral): 99,4%

REIVINDICACIONES

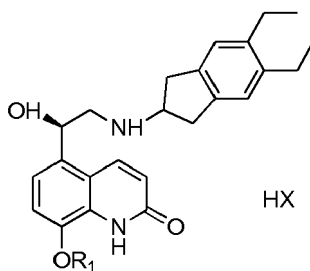
1. Procedimiento para fabricar 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, indacaterol, de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o cocrystal de la misma, que comprende las etapas de:

- 5 i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II



II

en la que R₁ es un grupo aralquilo y R₂ es un grupo siliilo, con un ácido, HX, en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III,

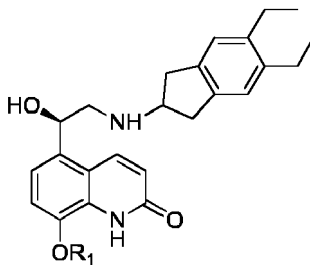


III

- 10 en la que R₁ es tal como se definió anteriormente,

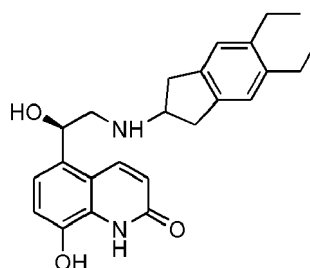
y en el que el ácido, HX, se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido dicloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico,

- 15 ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico y agua,



III.B

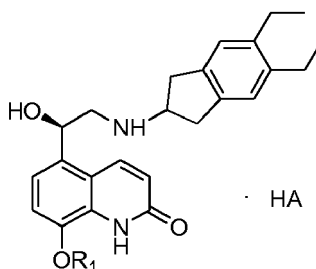
- 20 iii) retirar el grupo protector R₁ de los productos resultantes de la etapa i) o ii), cuando está presente, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico para proporcionar indacaterol de fórmula I,



I

iv) opcionalmente, tratar el indacaterol de fórmula I obtenido en la etapa iii) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar sales farmacéuticamente aceptables o cocristal de la misma.

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄, sustituido con un grupo arilo C₆-C₁₀.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R₁ es bencilo o p-metoxibencilo.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que R₁ es bencilo.
- 10 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en trietilsililo y terc-butildimetilsililo.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido, HX, es ácido clorhídrico.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la razón molar del compuesto de fórmula II con respecto al ácido HX es de desde 1:1 hasta 1:15.
- 15 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa ii) comprende además un tratamiento de purificación para aumentar la pureza enantiomérica del compuesto III.B que comprende el tratamiento del compuesto III.B con un ácido orgánico quiral HA seleccionado del grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, dibenzoil-D-tartárico, ácido ditoluil-L-tartárico y ditoluil-D-tartárico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula III.HA



III.HA

- 20 y convertir opcionalmente el compuesto de fórmula III.HA en compuesto de fórmula III.B mediante tratamiento con una base en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el ácido orgánico quiral HA es ácido L-tartárico.
- 25 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula III, el compuesto de fórmula III.B y/o el compuesto de fórmula III.HA obtenidos en cualquiera de las etapas i) o ii) se purifican por medio de técnicas de purificación convencionales.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico en las etapas i) y iii) se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoholes, éteres y ésteres.
- 30 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico es un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrogenación en la etapa

- iii) se lleva a cabo en presencia de una base.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido farmacéuticamente aceptable de la etapa iv) es ácido maleico para proporcionar maleato de indicaterol.

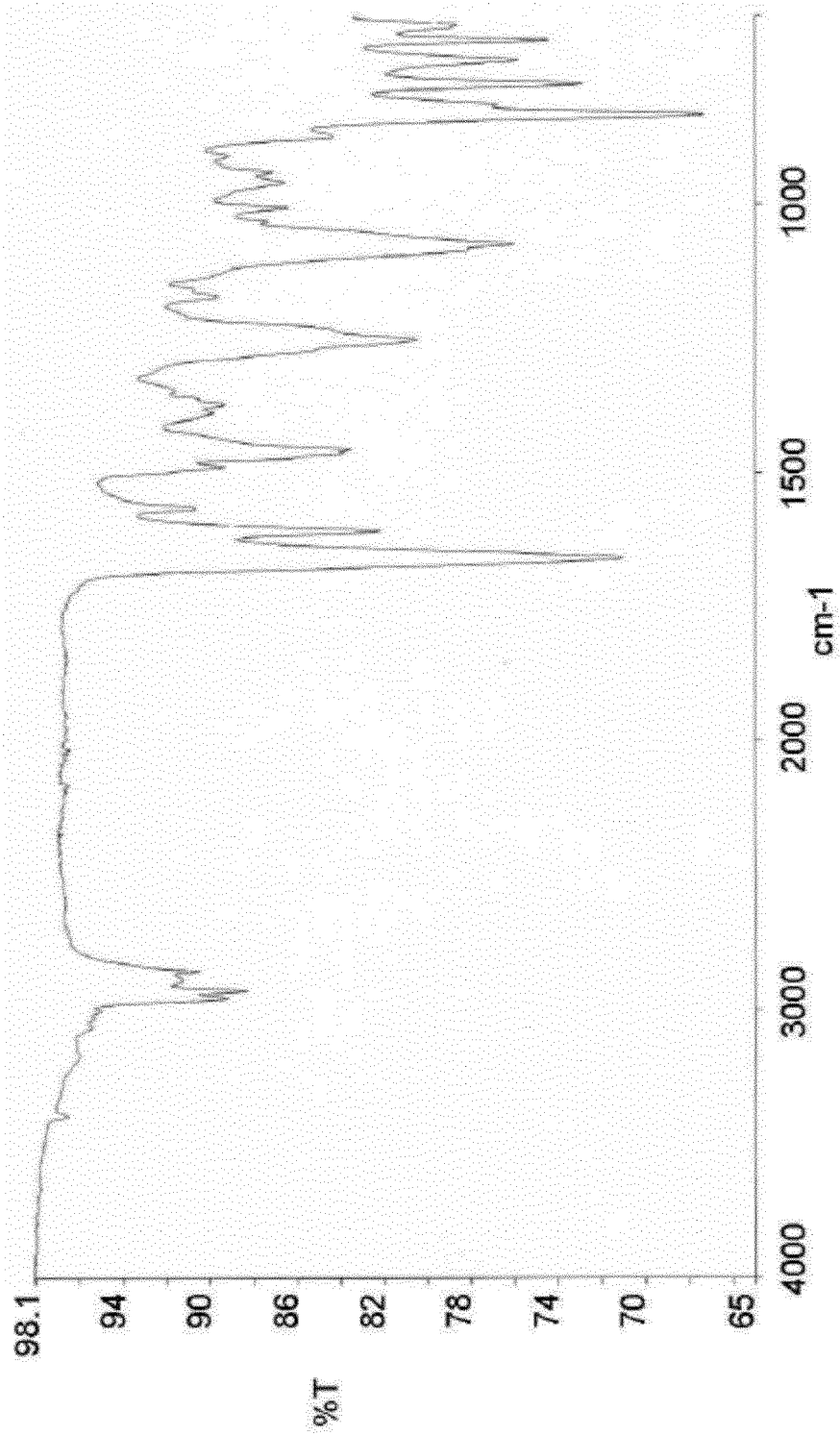


FIG. 1

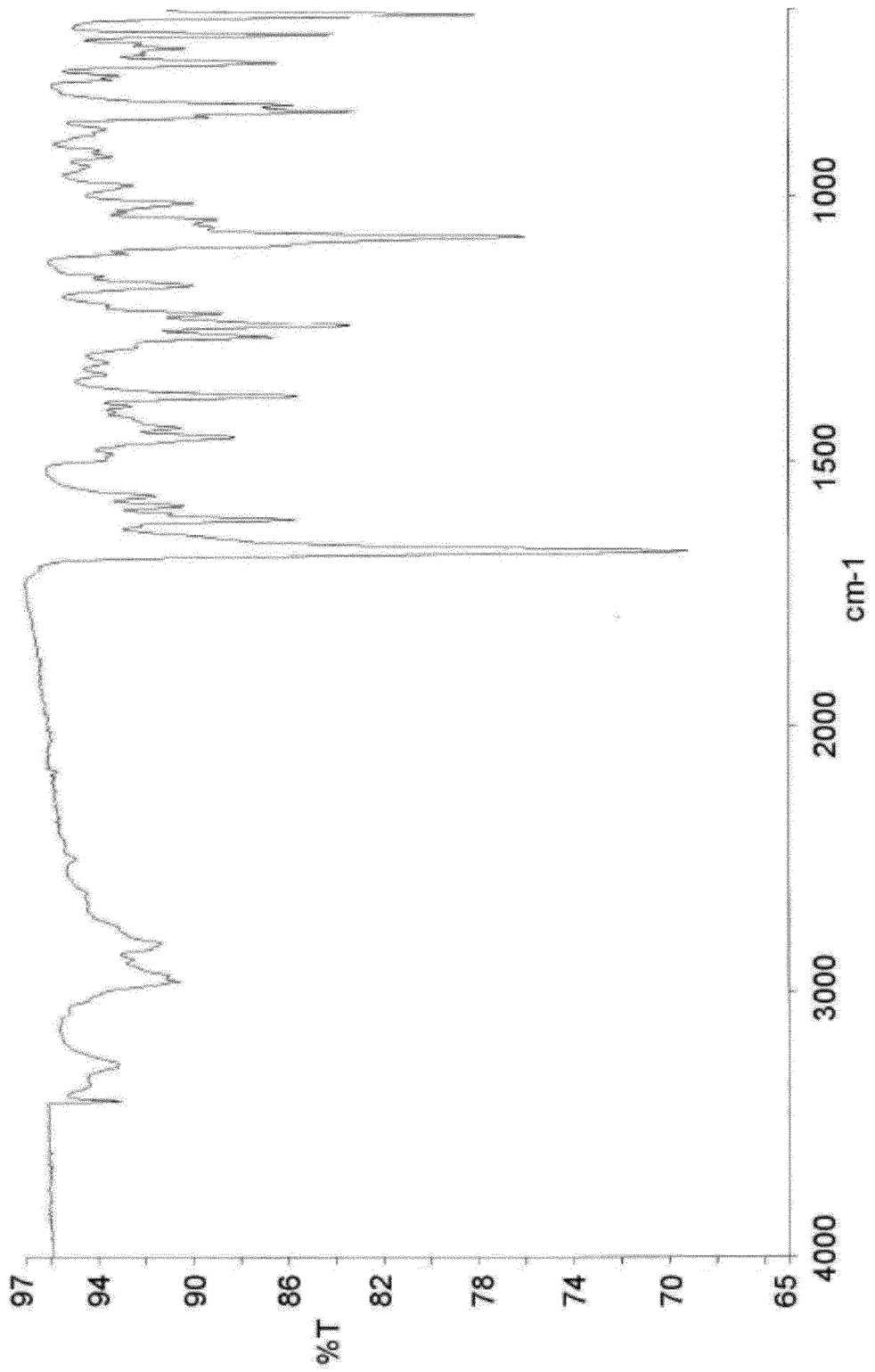


FIG. 2

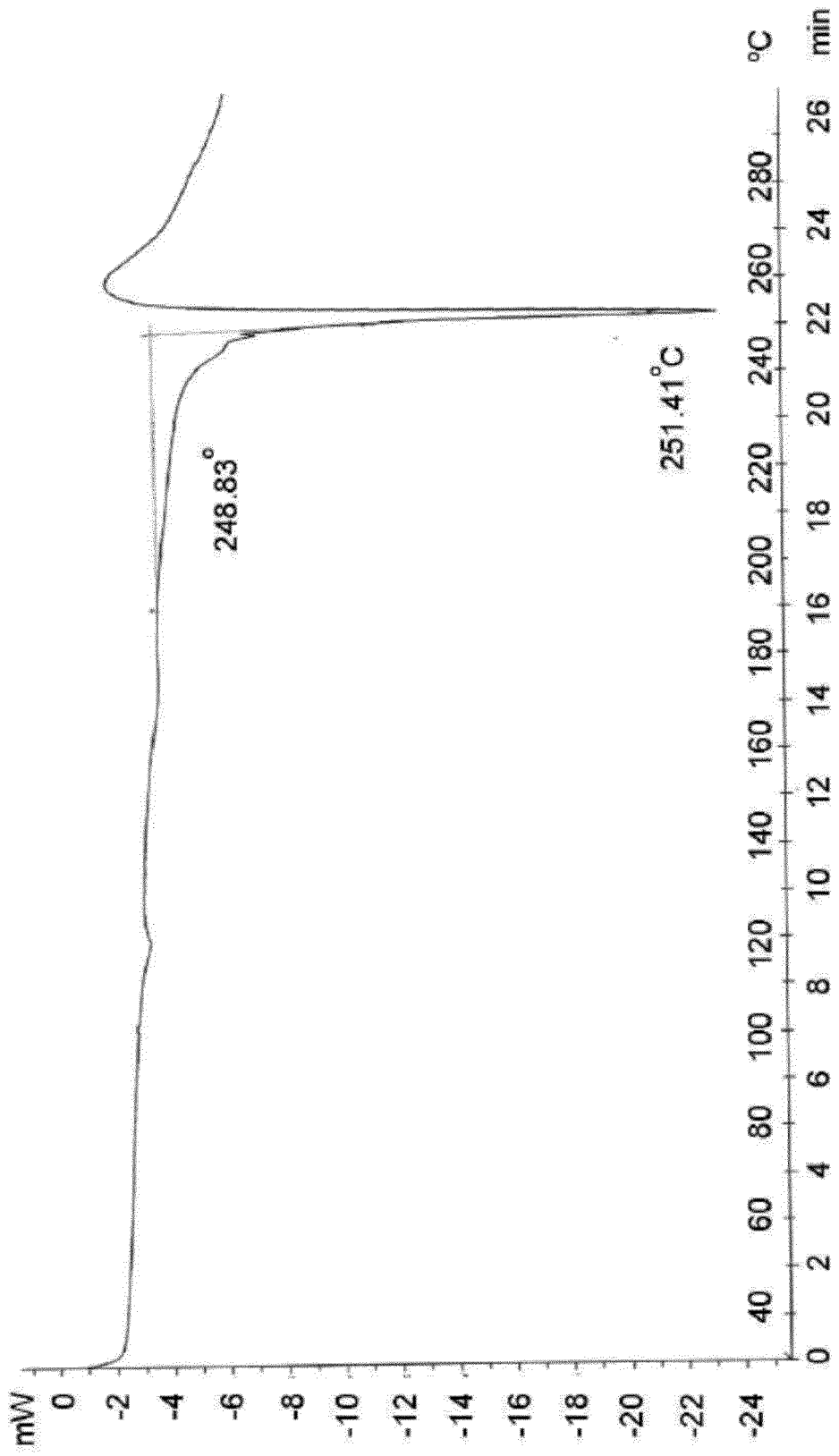


FIG. 3

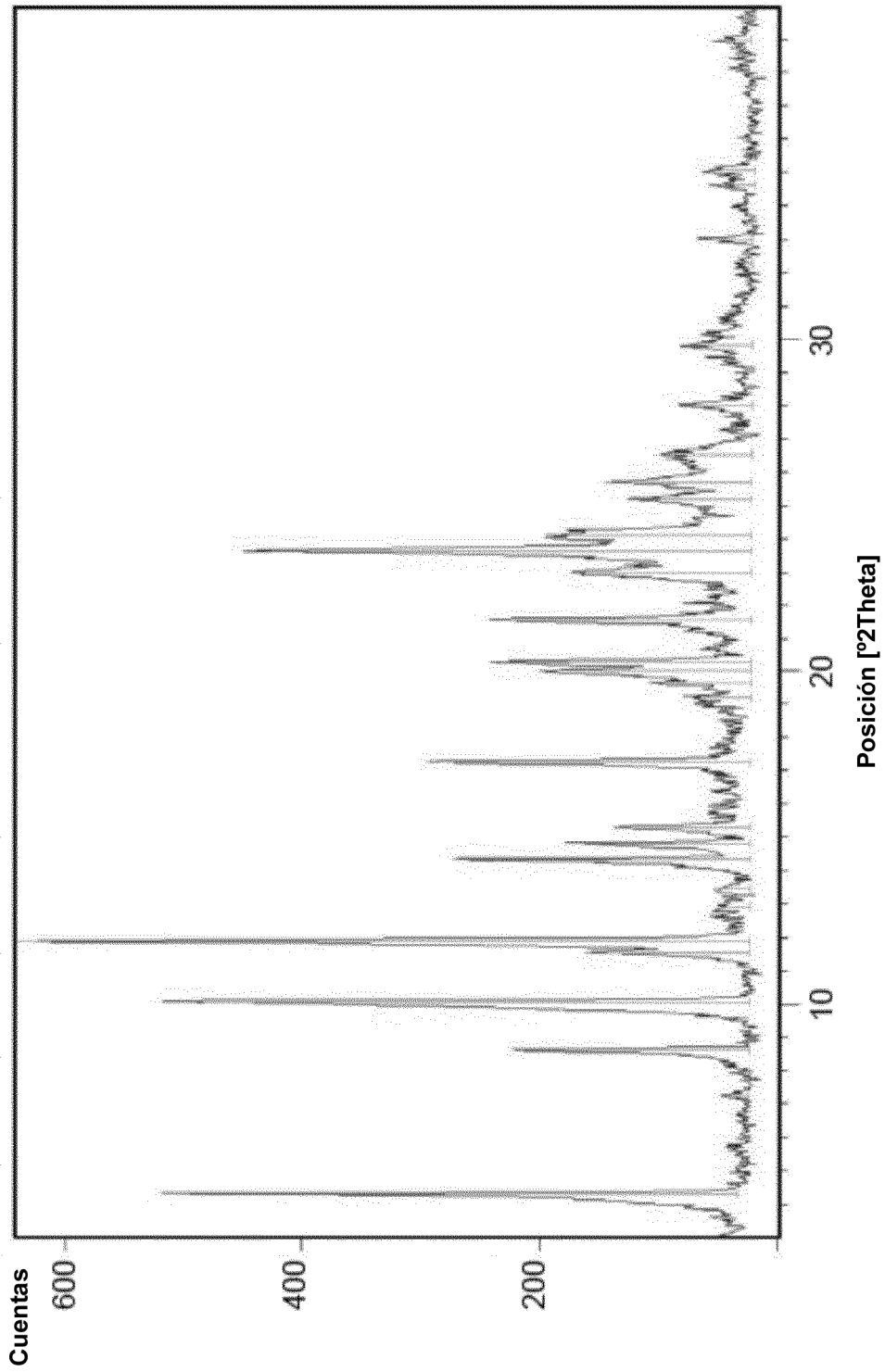


FIG. 4

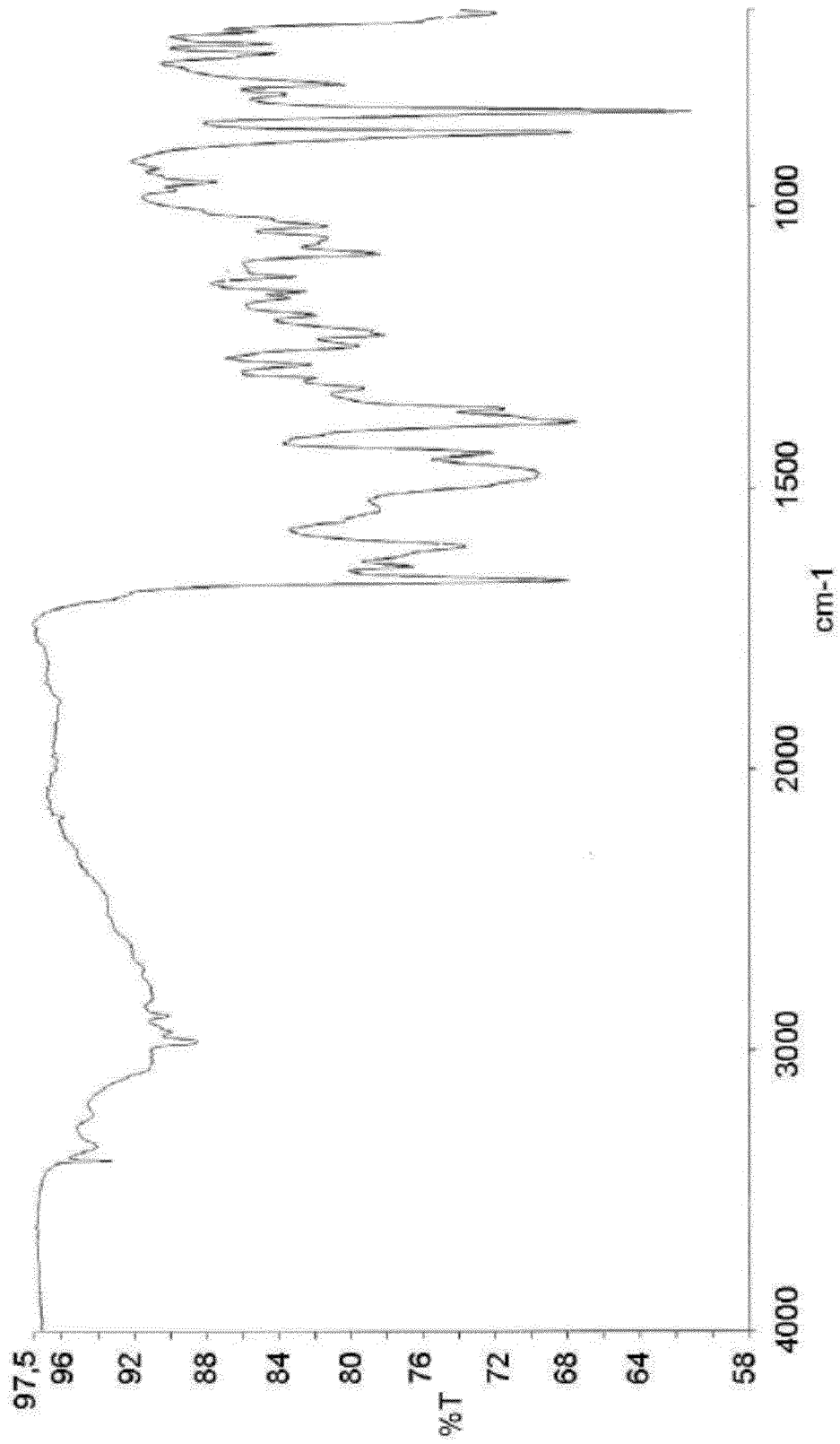


FIG. 5

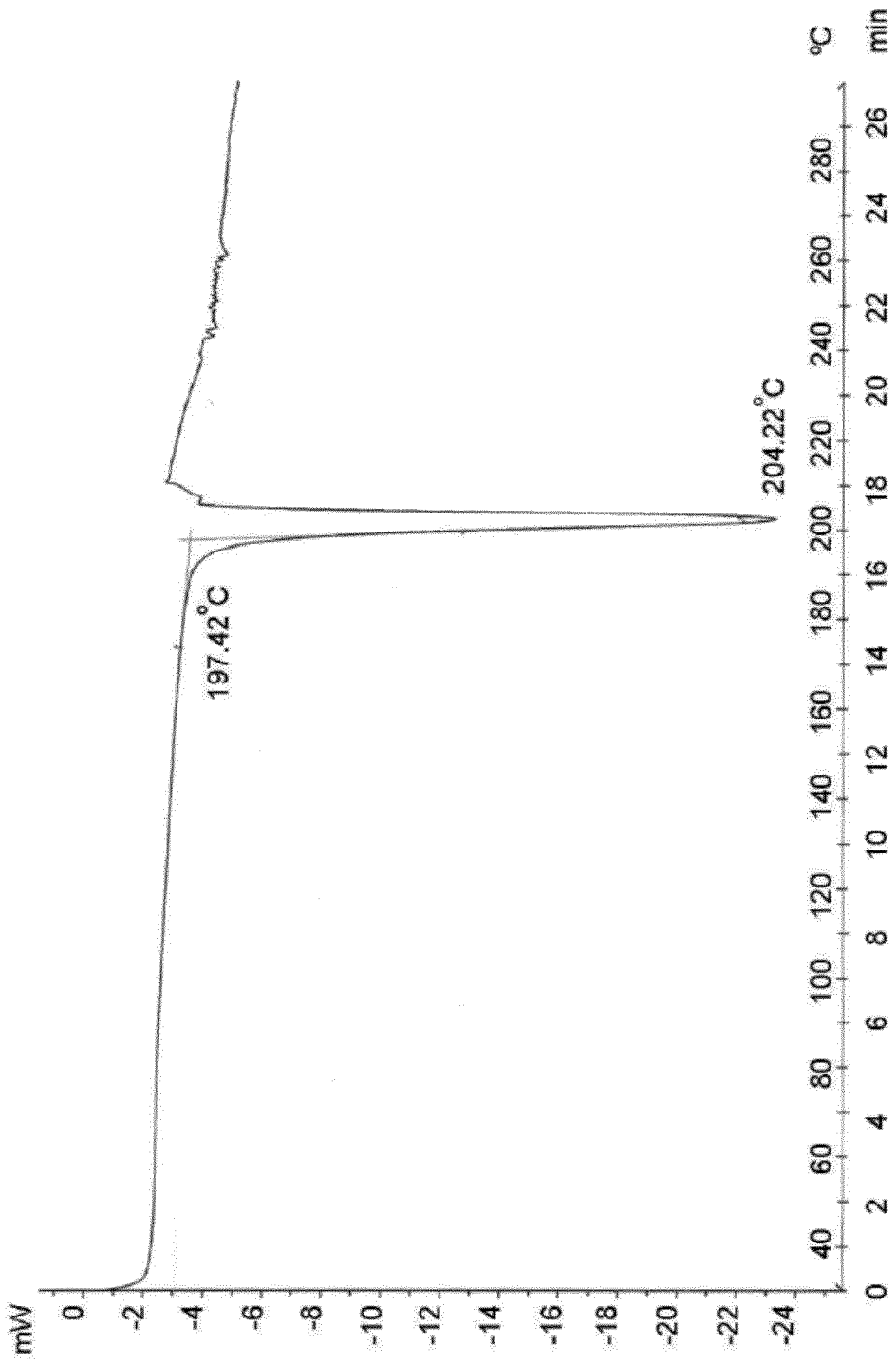


FIG. 6

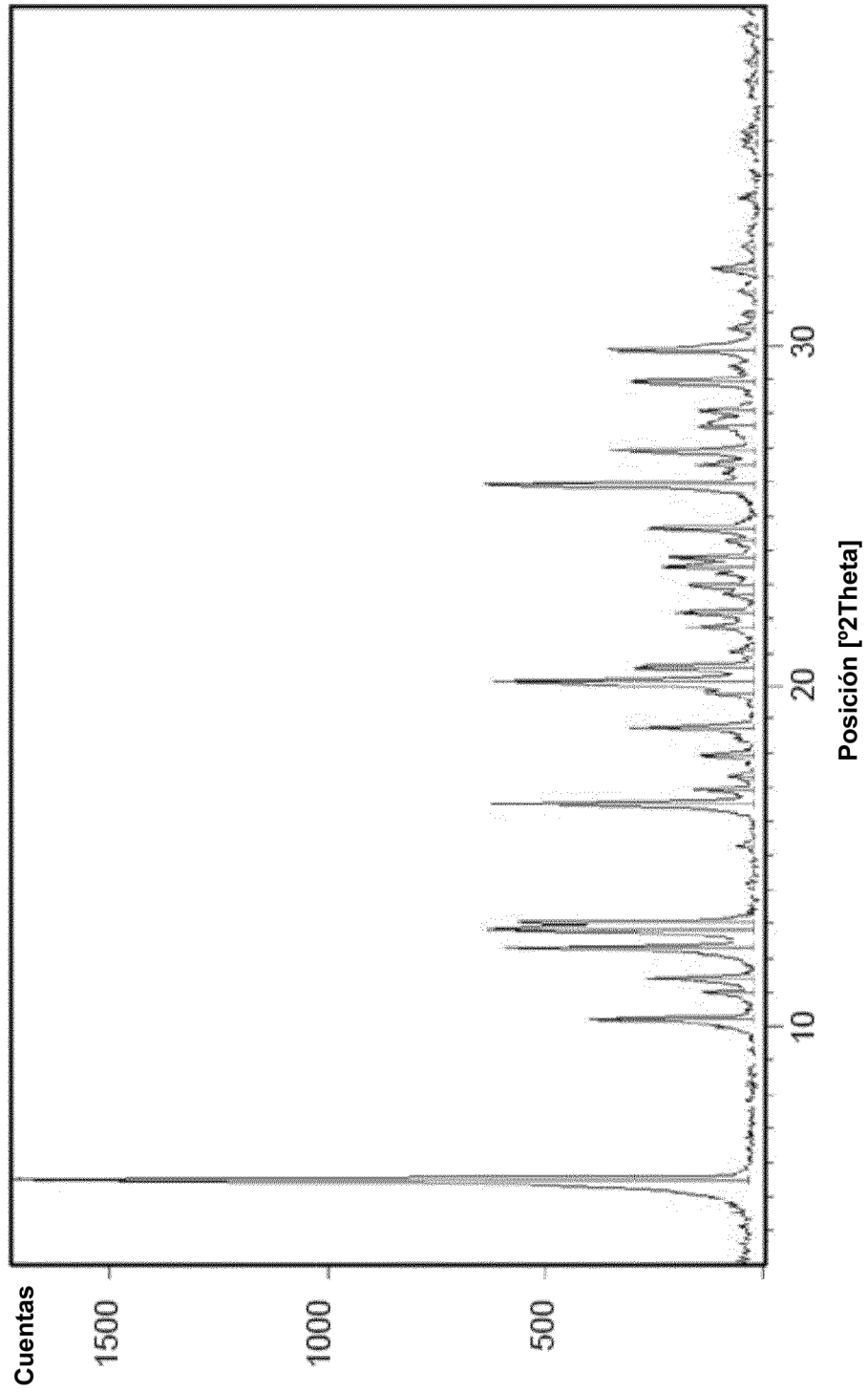


FIG. 7

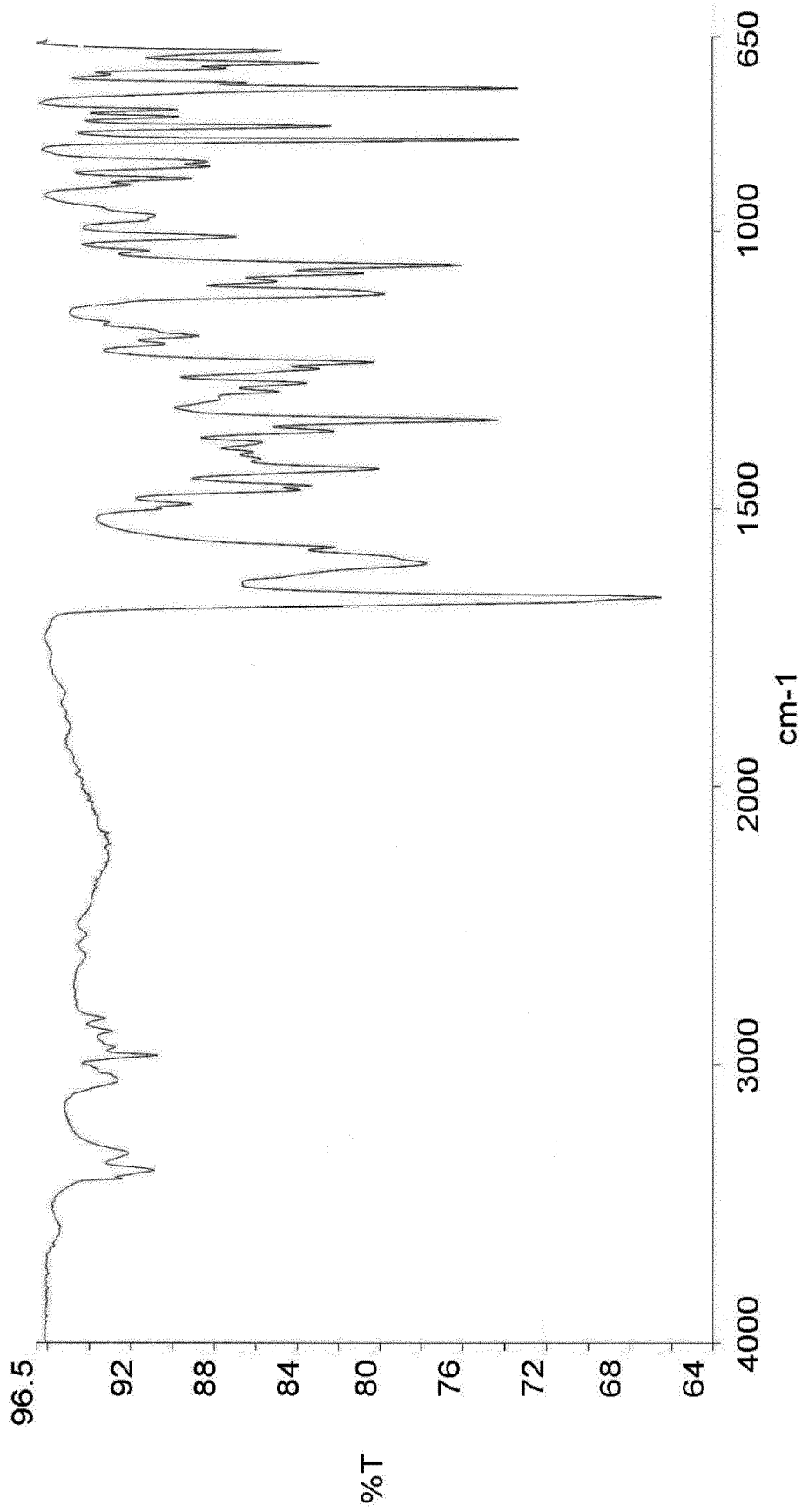


FIG. 8

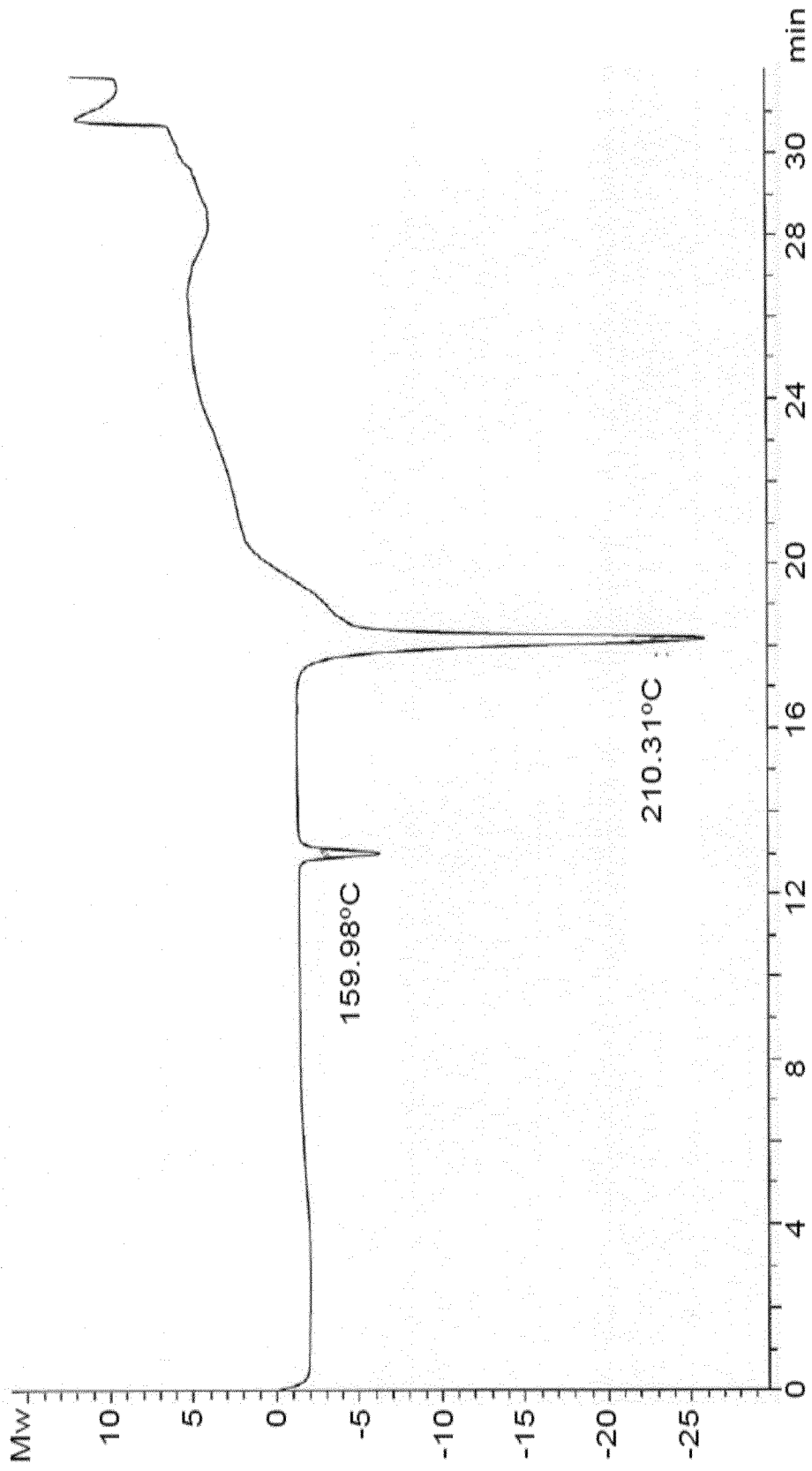


FIG. 9

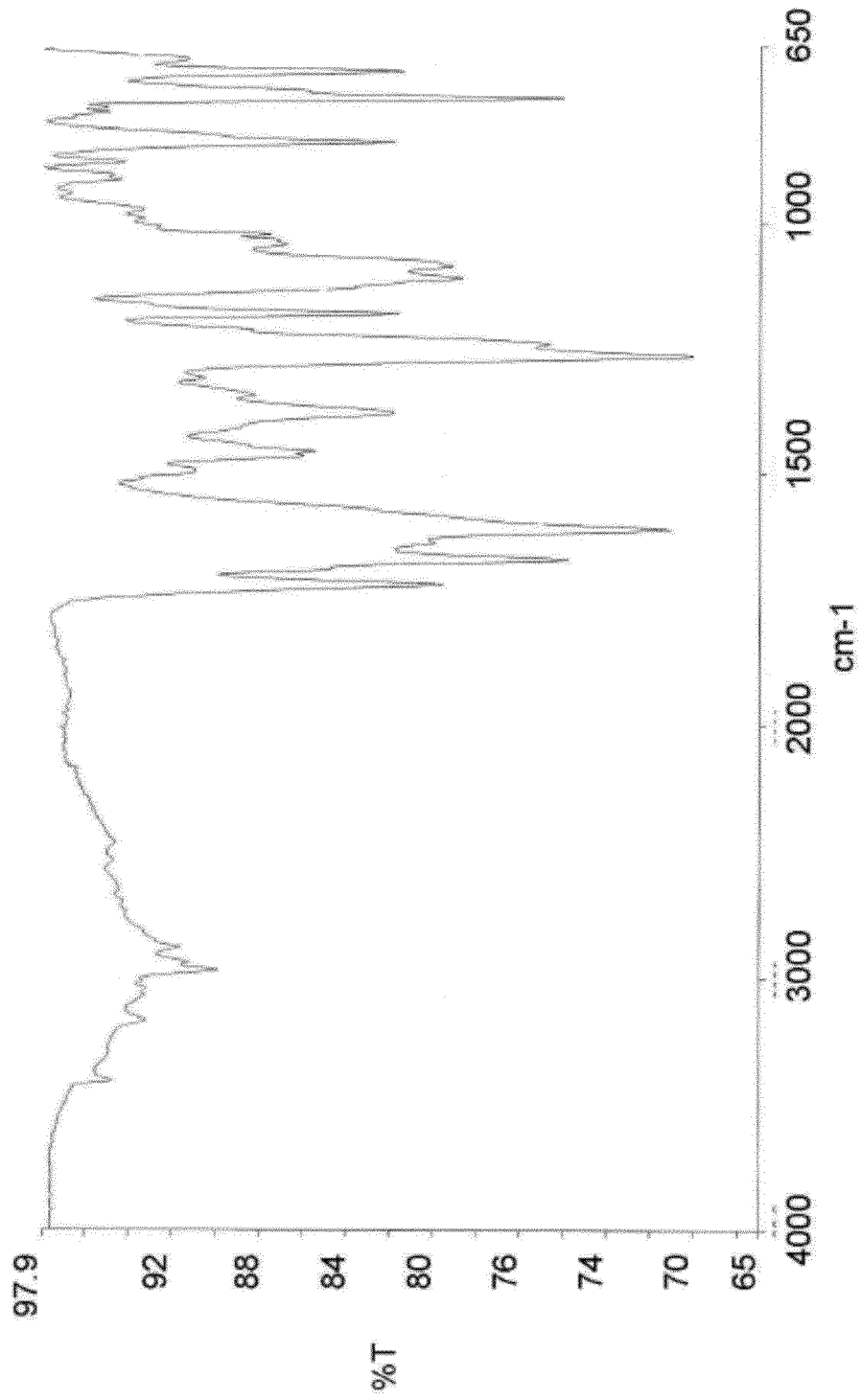


FIG. 10

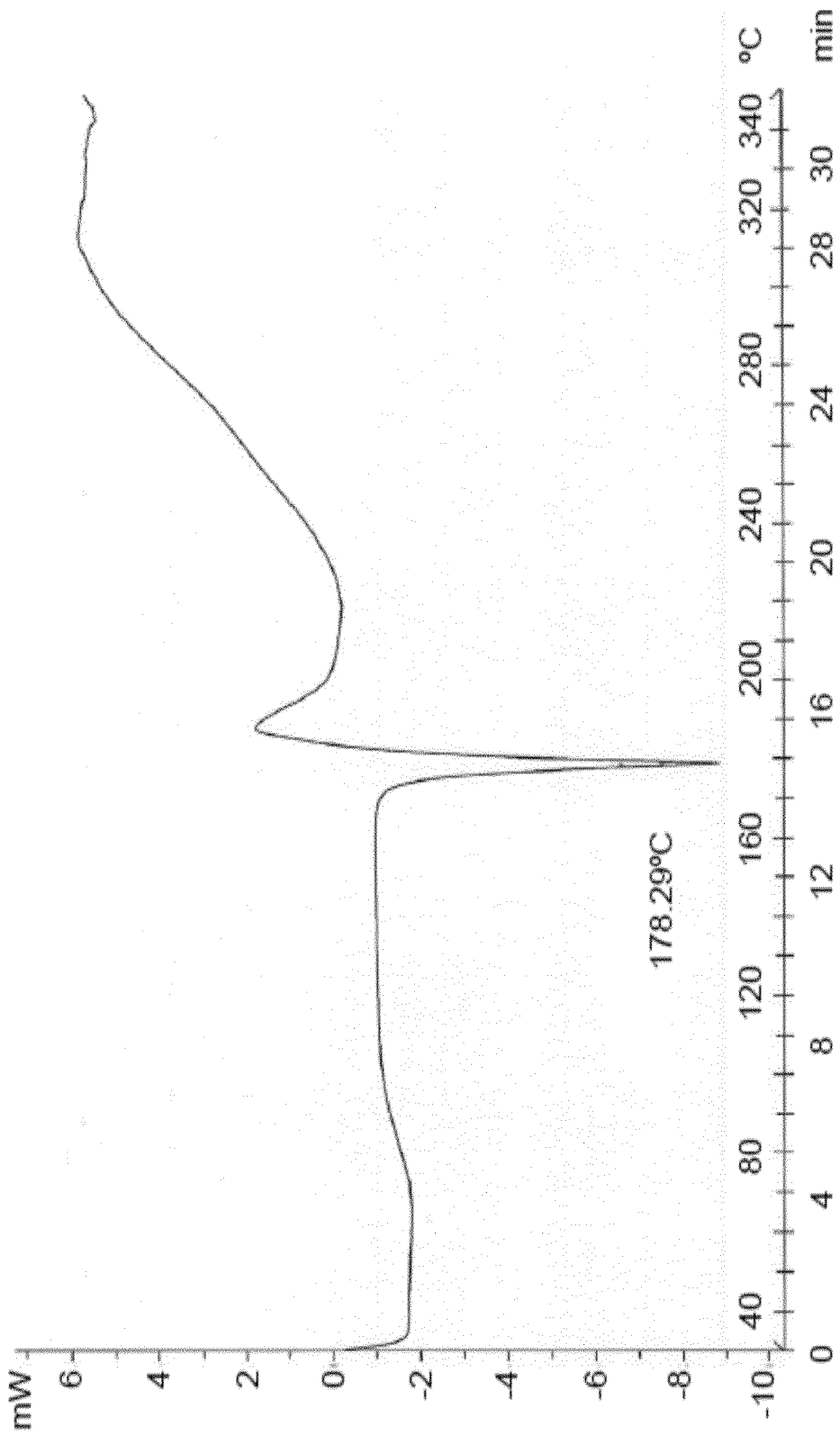


FIG. 11

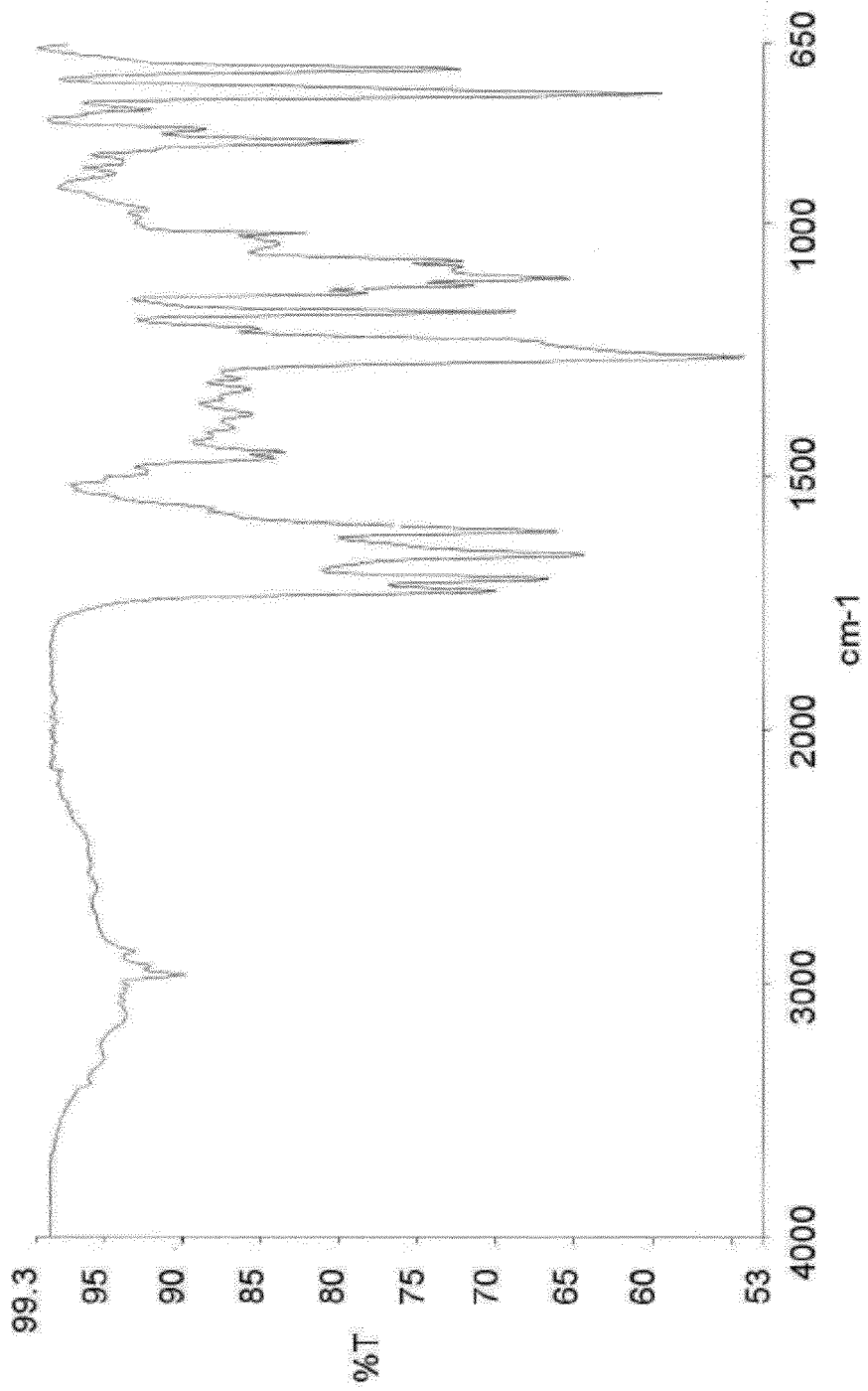


FIG. 12

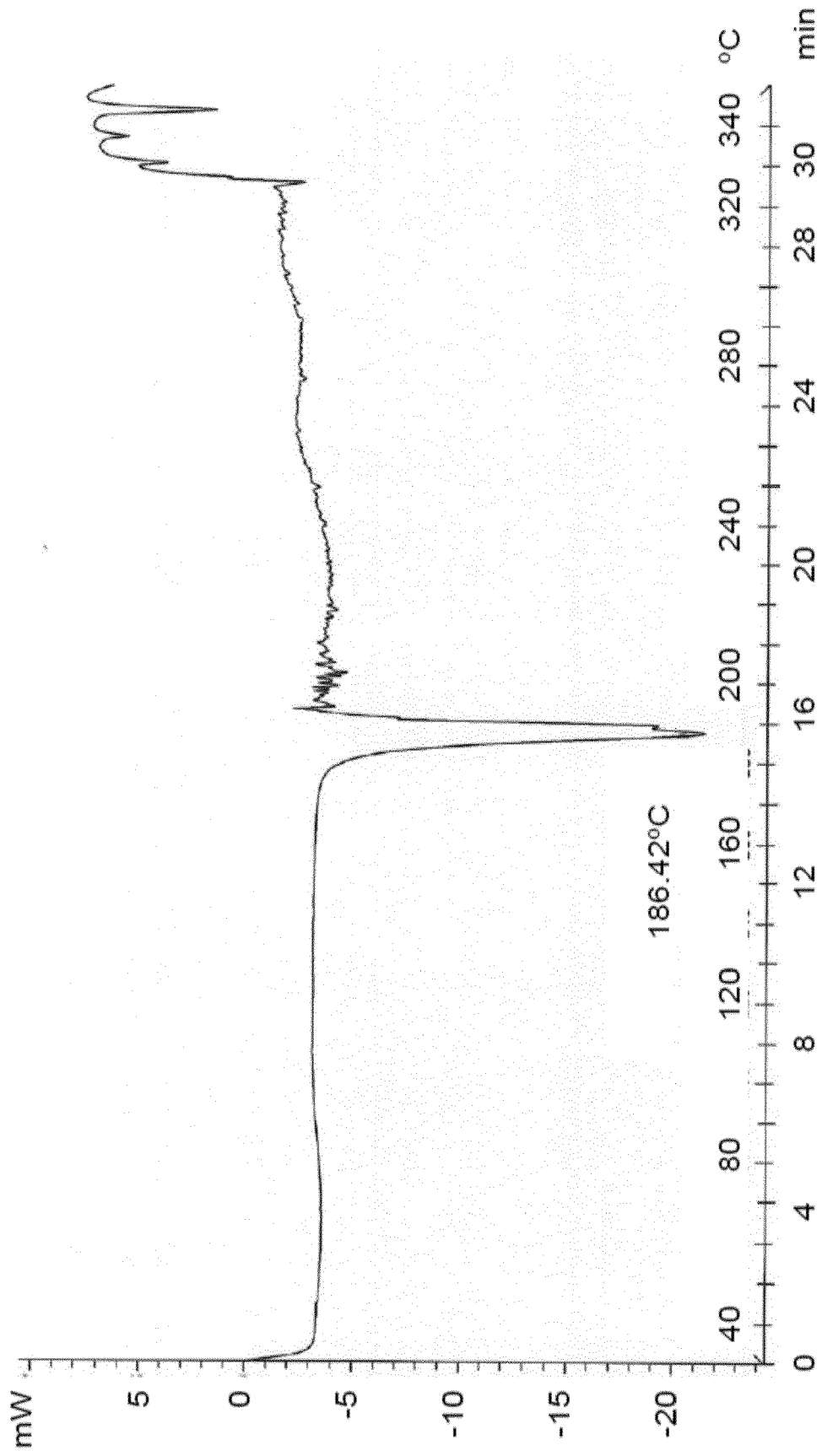


FIG. 13