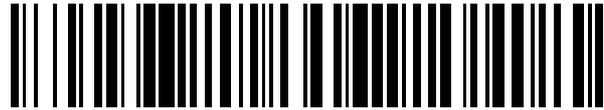


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 468**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/26** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2013 PCT/EP2013/068618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013 E 13759230 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2897937**

54 Título: **Proceso para la preparación de indacaterol y compuestos intermedios del mismo**

30 Prioridad:

**21.09.2012 WO PCT/EP2012/003961**

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

**12.04.2018**

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA S.A.U (100.0%)  
Parque Tecnológico de Boecillo, parcela 105A  
47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**BONDE-LARSEN, ANTONIO LORENTE;  
SAINZ, YOLANDA FERNÁNDEZ;  
RETUERTO, JESÚS IGLESIAS y  
NIETO, JAVIER GALLO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 663 468 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de indacaterol y compuestos intermedios del mismo

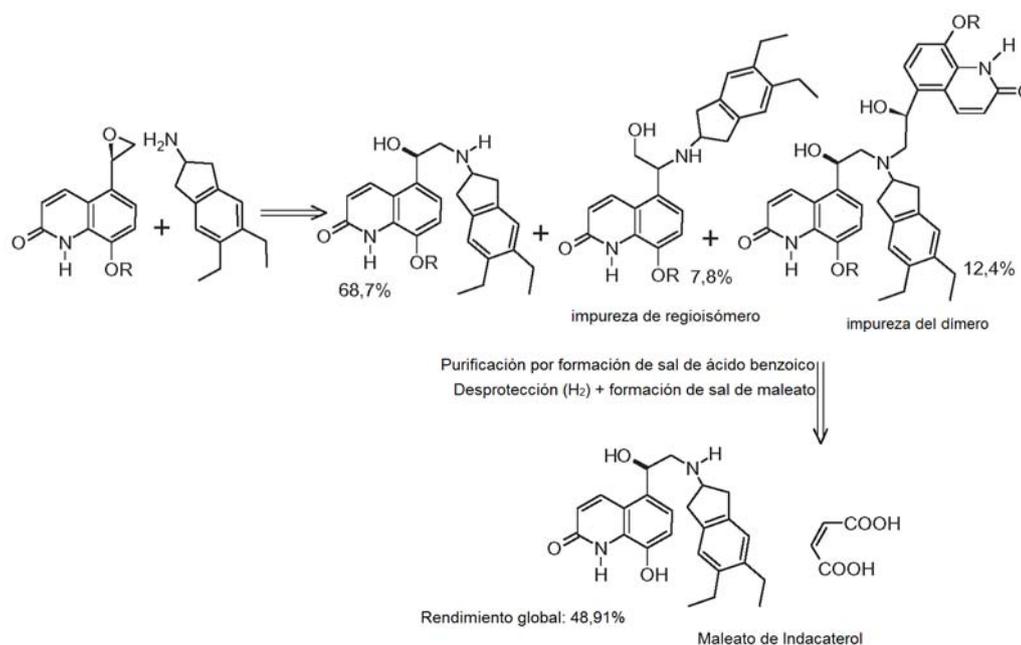
5 Campo de la invención.

La presente invención se refiere a nuevos y mejorados procesos para la preparación de Indacaterol y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo así como a compuestos intermedios para la preparación de Indacaterol.

10 Antecedentes de la invención

El compuesto 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, que se conoce como Indacaterol (INN), y sus sales correspondientes son agonistas adrenoceptores beta-selectivos con una potente actividad broncodilatadora. Indacaterol es especialmente útil para el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y se vende comercialmente en forma de la sal de maleato.

15 Los documentos de Patente WO 00/75114 y WO 2004/076422 describen la preparación de Indacaterol por primera vez a través del proceso:



20 La condensación entre la indanolamina y el epóxido de quinolona conduce al producto deseado pero siempre con la presencia de una cantidad significativa de impurezas, siendo las más significativas las impurezas de dímero, que es la consecuencia de una segunda adición del producto obtenido inicialmente con otro epóxido de quinolona, así como la formación de otro isómero que es el resultado de la adición de la indanolamina al carbono secundario del epóxido.

25 Además, las condiciones de reacción para conseguir la apertura del epóxido requieren altas energías (ej. 21 del documento de Patente WO 00/75114) con temperaturas de 110 °C o más durante varias horas, lo que favorece la aparición de impurezas.

30 El documento de Patente WO 2004/076422 divulga la purificación de la mezcla de reacción mediante la formación inicial de una sal con un ácido, tal como ácido tartárico o ácido benzoico, hidrogenación y formación final de la sal de maleato. Sin embargo, el rendimiento conseguido al final del proceso es solo un 49 % global.

35 Se ha descubierto que pueden existir impurezas de sales de tartrato y benzoato en el producto final como resultado del desplazamiento del tartrato o el benzoato con maleato sin neutralización anterior a base de Indacaterol. Además, EL documento de Patente WO 2004/076422 divulga que proceder a través de la base libre de Indacaterol no es viable debido a su inestabilidad en disolventes orgánicos. El documento de Patente WO 00/75114 divulga un método que procede a través de la base libre de Indacaterol, pero no se aísla en forma sólida.

40 El documento de Patente WO 2004/076422 divulga además el método para obtener el epóxido de quinolona a partir del correspondiente α-haloacetil compuesto por reducción en presencia de un catalizador quirral, tal como un compuesto de oxazaborolidina, procediendo través del α-halohidroxi compuesto.

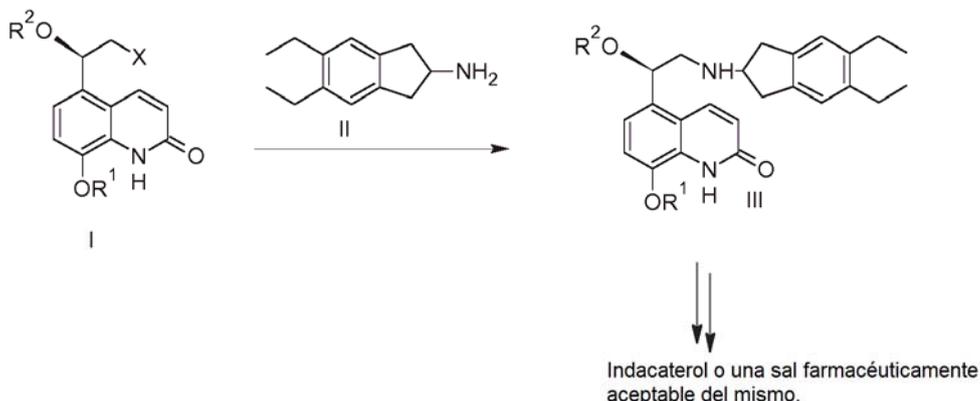
Los documentos de Patente WO 2007/124898 y WO 2004/013578 divulgan 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi] etil]quinolin-2(1H)-ona, respectivamente. Sin embargo, dichos documentos no tratan de la preparación de Indacaterol.

- 5 Los documentos de Patente WO 2004/016578 y WO 2007/124898 divulgan éteres adecuados para tratar enfermedades respiratorias y enfermedades asociadas a la actividad de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, respectivamente.

10 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso mejorado para obtener Indacaterol y sales del mismo, que supera algunos o todos los problemas asociados a los métodos conocidos del estado de la técnica. Más particularmente, existe la necesidad de un proceso para obtener Indacaterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que dé como resultado un mayor rendimiento y/o que tenga menores cantidades de impurezas en forma del dímero e impurezas de regioisómeros y/o sales distintas de la sal farmacéuticamente aceptable deseada.

#### 15 Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, se refiere a un proceso para preparar Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II, preferentemente en presencia de una base, en el compuesto de fórmula III y a continuación convertir el compuesto de fórmula III en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en las que  $R^1$  es un grupo protector,  $R^2$  es un grupo protector, que es estable en condiciones moderadamente alcalinas, y X es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

Este proceso evita la formación de los dímeros y los regioestereoisómeros asociados a los procesos conocidos en la técnica, por ejemplo en el documento de Patente WO 2004/076422, dado que evita el uso del epoxi compuesto que se usa en los procesos de la técnica anterior. Esto facilita la purificación del compuesto de fórmula III, los posibles compuestos intermedios posteriores en el proceso, así como el producto final. El proceso de la invención tiene además condiciones de reacción más suaves que los procesos conocidos en la técnica y da como resultado un rendimiento de más de un 70 % y en algunos casos más de un 80 %.

35  $R^1$  es un grupo protector conocido habitualmente en la técnica para proteger grupos fenol.  $R^2$  es un grupo protector, que es estable en condiciones moderadamente alcalinas.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I. Otro aspecto más de la invención se refiere a los compuestos de fórmula III.

#### 40 Descripción detallada de la invención

##### Definiciones

45 En el contexto de la presente invención, la expresión "arilo  $C_{6-20}$ " pretende indicar un sistema de anillos o un anillo carbocíclico total o parcialmente aromático opcionalmente sustituido con 6 a 20 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracilo, fenantracilo, pirenilo, benzopirenilo, fluorenilo y xantenilo, entre los que fenilo es un ejemplo preferente.

En el contexto de la presente invención, la expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende indicar un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

5 En el contexto de la presente invención, el término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" pretende indicar alquil C<sub>1-6</sub>-oxi, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, *iso*-pentoxi, *neo*-pentoxi y *n*-hexoxi.

10 En el contexto de la presente invención, la expresión "alqueno C<sub>2-6</sub>" pretende cubrir grupos hidrocarburo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que comprenden un enlace insaturado. Algunos ejemplos de grupos alqueno son vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

15 En el contexto de la presente invención, la expresión "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" pretende indicar un grupo hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

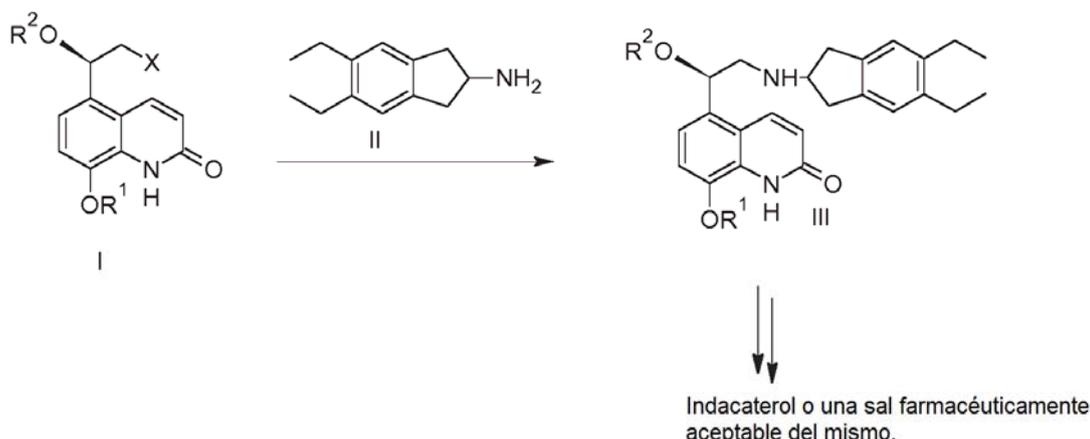
20 En el contexto de la presente invención, el término "heteroarilo" pretende indicar un anillo o sistema de anillos carbocíclico total o parcialmente aromático donde uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado con heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N- o -NH-), azufre, y/u oxígeno. Algunos ejemplos de tales grupos heteroarilo son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, cumarilo, furilo, tienilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodiazolilo, benzooxazolilo, ftalazinilo, ftalanilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, acridinilo, carbazolilo, dibenzazepinilo, indolilo, benzopirazolilo, fenoxazonilo, fenil pirrolilo y N-fenil pirrolilo.

25 En el presente contexto, la expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, preferentemente 1-3 veces, con un grupo o grupos seleccionados entre hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma tautomérica ceto), alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, carboxi, oxo (formando una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, formilo, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, carbamoilo, mono y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-6</sub>sulfonilo, nitro, alquiltio C<sub>1-6</sub> y halógeno.

35 En el presente contexto, la expresión "condiciones moderadamente alcalinas" se refiere a las condiciones creadas cuando se añade el compuesto de fórmula II, que es una base, al compuesto de fórmula I, preferentemente en presencia de una base adicional, tales como trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido sódico, o hidróxido potásico.

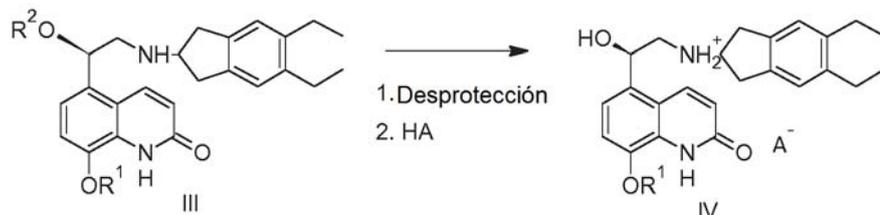
40 Procesos

45 En un aspecto de la invención, se refiere a un proceso para preparar Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II, preferentemente en presencia de una base, en el compuesto de fórmula III y a continuación convertir el compuesto de fórmula III en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



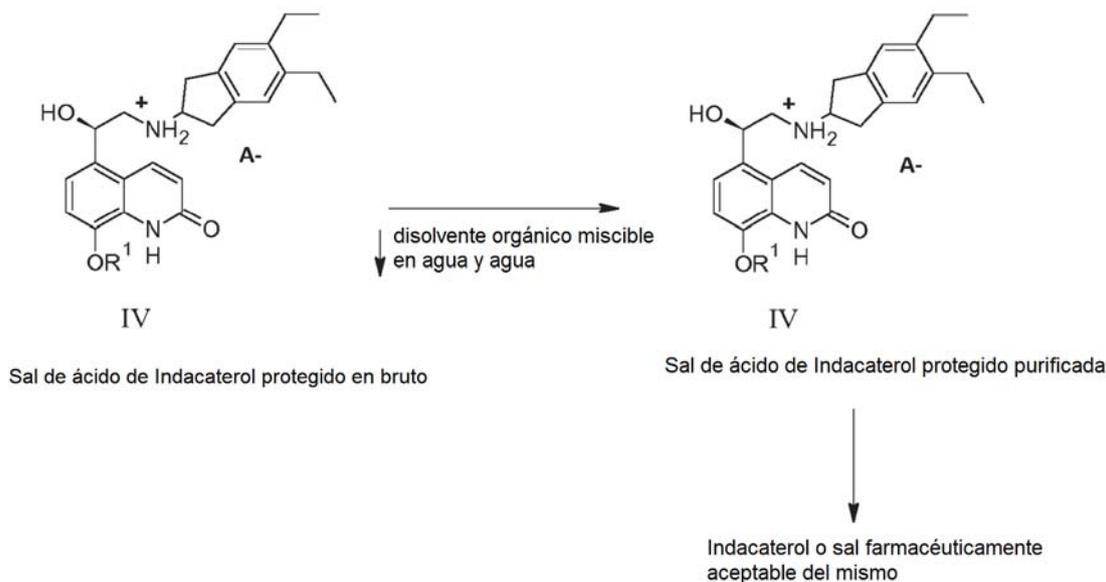
en las que R<sup>1</sup> es un grupo protector, R<sup>2</sup> es un grupo protector, que es estable en condiciones moderadamente alcalinas, y X es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

5 En una realización, el compuesto de fórmula III se convierte en Indacaterol convirtiéndolo en primer lugar en un compuesto de fórmula IV retirando en primer lugar el grupo protector R<sup>2</sup> mediante la adición de un ácido, preferentemente un ácido acuoso, y finalmente aislando/purificando el compuesto (IV) en forma de una sal por adición del ácido HA:



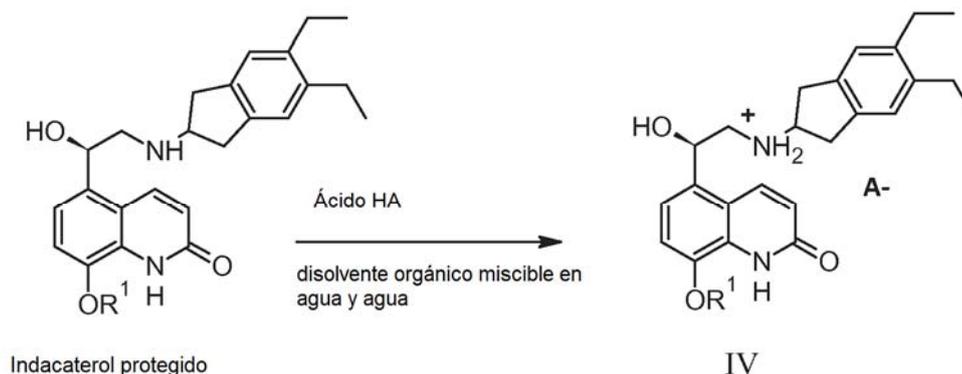
10 y a continuación convirtiendo el compuesto de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los procesos para convertir el compuesto de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se divulgan, entre otros, en el documento de Patente WO 2004/076422.

15 En una realización preferente el proceso comprende además precipitar una sal de ácido de Indacaterol protegido de fórmula IV en presencia de agua y un disolvente orgánico miscible en agua y a continuación convertir la sal de ácido de Indacaterol protegido precipitada de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



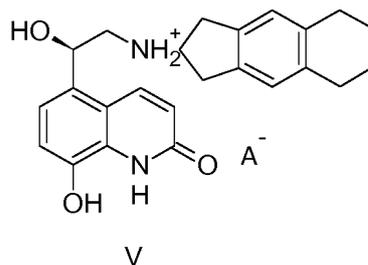
20 en la que R<sup>1</sup> es un grupo protector como se define en el presente documento y A<sup>-</sup> es el contraión de un ácido, HA, como se define en el presente documento.

25 En una realización, la sal de ácido de Indacaterol protegido se forma *in situ* por reacción del Indacaterol protegido de fórmula I con el ácido, HA:



En una realización adicional, el compuesto de fórmula IV se convierte en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante:

- 5 a) neutralización del compuesto de fórmula IV, retirada del grupo protector  $R^1$  para obtener la base libre de Indacaterol en solución o suspensión, opcionalmente aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida, y, opcionalmente, obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido maleico, a la base libre;
- 10 b) retirada del grupo protector  $R^1$  para obtener un compuesto de fórmula V:



- 15 neutralización del compuesto de fórmula V para obtener la base libre de Indacaterol en solución suspensión, opcionalmente aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida, y, opcionalmente, obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido maleico, a la base libre; o
- 20 c) retirada del grupo protector  $R^1$  para obtener un compuesto de fórmula V, reacción del compuesto de fórmula V directamente con un ácido adecuado, tal como ácido maleico, para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol.

#### Compuesto de fórmula III

25 El compuesto de fórmula III se puede aislar en forma de la base libre o a través de la formación de una sal de adición de ácido sin la retirada del grupo protector  $R^2$  o se puede usar directamente sin aislamiento en la preparación adicional de Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como procediendo a través del compuesto de fórmula IV.

#### Grupos protectores $R^1$

30  $R^1$  es un grupo protector conocido habitualmente en la técnica para proteger grupos fenol. El experto en la materia conocerá los grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo en la posición 8 de los derivados de quinolona tales como el compuesto de fórmula I. Tales grupos protectores adecuados se pueden encontrar en los documentos de Patente WO 00/75114 y WO 2004/076422.

35 Más particularmente, en una realización,  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-20}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , benzocicloalquilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-20}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , heteroarilo, heteroarilo-alquilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilo  $C_{1-6}$ , y un grupo sililo opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^1$  es bencilo o t-butildimetilsililo. En todavía otra realización,  $R^1$  es bencilo.

40

*Grupos protectores R<sup>2</sup>*

R<sup>2</sup> es un grupo protector, que es un compuesto estable en condiciones moderadamente alcalinas y que se puede retirar por escisión selectivamente en condiciones donde R<sup>1</sup> no se retira por escisión. Una diversidad de grupos protectores satisfacen estos criterios, incluyendo, pero sin limitación, grupos protectores que forman un acetal junto con el átomo de oxígeno adyacente, grupos protectores que forman un éter junto con el oxígeno adyacente, grupos protectores que forman un grupo silil éter con el oxígeno adyacente, y grupos protectores que forman un éster junto con el oxígeno adyacente. Por tanto, en una realización, R<sup>2</sup> forma un acetal, un éter, un silil éter, o un éster junto con el oxígeno adyacente. En otra realización, R<sup>2</sup> forma un acetal, un éter, o un silil éter junto con el oxígeno adyacente. En todavía otra realización, R<sup>2</sup> forma un acetal o un éter junto con el oxígeno adyacente. En una realización adicional, R<sup>2</sup> forma un acetal junto con el oxígeno adyacente.

Algunos ejemplos de grupos protectores acetal adecuados son acetal de 1-(n-butoxi)-etilo y acetal de tetrahidropiran-2-ilo. Por tanto, en una realización, R<sup>2</sup> es 1-(n-butoxi)-etilo o tetrahidropiran-2-ilo, tal como 1-(n-butoxi)-etilo. Algunos ejemplos de grupos protectores éter adecuados son bencil éter, metoximetil (MOM) éter, metiltiometil (MTM) éter, y benciloximetil éter. Por tanto, en otra realización, R<sup>2</sup> es bencilo, metoximetilo, metiltiometilo, o benciloximetilo, tal como bencilo. Algunos ejemplos de grupos protectores silil éter adecuados son trimetilsilil éter y terc-butildimetilsilil éter. Por tanto, en aún otra realización, R<sup>2</sup> es trimetilsililo o terc-butildimetilsililo. Algunos ejemplos de grupos protectores éster adecuados son éster de pivaloilo y éster de acetato. Por tanto, en otra realización más, R<sup>2</sup> es pivaloilo o acetato.

En una realización adicional, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(n-butoxi)-etilo, metoximetilo, bencilo, y tetrahidropiran-2-ilo, tal como entre el grupo que consiste en 1-(n-butoxi)-etilo, metoximetilo, y tetrahidropiran-2-ilo. En otra realización más, R<sup>2</sup> es 1-(n-butoxi)-etilo y R<sup>1</sup> es bencilo.

*Métodos para retirar el grupo protector R<sup>2</sup>*

El grupo protector R<sup>2</sup> se puede retirar del compuesto de fórmula III mediante métodos conocidos en la técnica para los diversos grupos protectores R<sup>2</sup> que se definen en el presente documento. En el caso de que R<sup>2</sup> forme un acetal junto con el átomo de oxígeno adyacente, R<sup>2</sup> se puede retirar por reacción con un compuesto intermedio en un ácido fuerte, preferentemente en presencia de agua. Algunos ejemplos de ácidos adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y combinaciones de los mismos.

En el caso de que R<sup>2</sup> forme un éter, silil éter, o éster junto con el átomo de oxígeno adyacente, los ácidos mencionados para los grupos protectores acetal también son adecuados para retirar R<sup>2</sup>. Otros agentes adecuados para retirar R<sup>2</sup> en el caso de que R<sup>2</sup> forme un éter, silil éter, o éster junto con el átomo de oxígeno adyacente son bases acuosas, ácidos de Lewis, hidrógeno sobre paladio o catalizador de platino (en el caso de bencil éter), resinas tales como Dowex, tioles tales como tiofenol, y combinaciones de los mismos.

*Bases útiles en la reacción de los compuestos I y II*

Se puede emplear cualquier base orgánica o inorgánica en la reacción entre los compuestos I y II en la formación del compuesto de fórmula III, con la excepción de aminas primarias y secundarias. Algunos ejemplos de bases orgánicas útiles en esta reacción son trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Algunos ejemplos de bases inorgánicas útiles en esta reacción son carbonato sódico, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido sódico, e hidróxido potásico. Cuando se lleva a cabo la reacción entre los compuestos de fórmula I y II en presencia de una base, el 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II se puede añadir a la mezcla de reacción en forma de una sal de adición de ácido del mismo, tal como la sal de clorhidrato del mismo.

*Ácido HA*

Hacer reaccionar el producto obtenido por retirada del grupo protector R<sup>2</sup> del compuesto de fórmula III con el ácido HA sirve para purificar el compuesto mediante la obtención de la sal de fórmula IV. Algunos ejemplos de ácidos HA adecuados son ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido mandélico, y ácido alcanforsulfónico.

En una realización, el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido mandélico, ácido succínico, y ácido benzoico. En otra realización, el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido succínico, y ácido benzoico.

En otra realización, el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido L-tartárico y ácido dibenzoil-L-tartárico.

*Mezcla de agua y disolvente orgánico miscible en agua*

Se ha descubierto que una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua en lugar de solo el disolvente orgánico miscible en agua proporciona una alta pureza enantiomérica del producto final. En una realización, el disolvente orgánico miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo, y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el disolvente orgánico miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, etanol, y mezclas de los mismos.

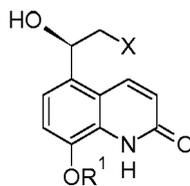
*Halógeno X*

Los halógenos constituyen generalmente buenos grupos salientes en una reacción de tipo S<sub>N</sub>2, tal como la reacción entre los compuestos de fórmula I y II. En una realización, X se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En otra realización, X es bromo o yodo. En todavía otra realización, X es bromo.

En una realización adicional, X es bromo o cloro y la reacción entre los compuestos I y II tiene lugar en presencia de una sal de yodo, tal como yoduro sódico o yoduro potásico, que genera el grupo yodo *in situ*.

*Compuesto de partida de fórmula I*

El compuesto de fórmula I se puede obtener a partir del correspondiente compuesto no protegido en el hidroxilo de fórmula VI:



VI

por reacción con los reactivos conocidos en la técnica por formar los grupos protectores acetal, éter, silil éter, o éster que se definen en el presente documento cuando se hace reaccionar con un alcohol. Por ejemplo, en el caso de grupos protectores acetal, en el caso donde R<sup>2</sup> es 1-(n-butoxi)-etilo o tetrahidro-piran-2-ilo, el compuesto de fórmula VI se puede hacer reaccionar con butil-vinil éter o dihidro-piran-2-ilo, respectivamente.

El compuesto de fórmula VI se puede preparar por reducción del correspondiente compuesto de haloacetilo usando un catalizador quiral. Los catalizadores quirales adecuados para este método se desvelan en los documentos de Patente WO 2004/076422 y WO 2005/123684.

*Sales farmacéuticamente aceptables*

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de Indacaterol se identifican fácilmente por el experto en la materia. Se puede encontrar una lista útil de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en Berge et ál: "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º 1, 1 de enero de 1977, páginas 1-19. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable particularmente interesante es la sal de maleato.

*Condiciones de reacción útiles**Formación del compuesto de fórmula III*

La reacción puede tener lugar en una diversidad de disolventes orgánicos diferentes. Algunos ejemplos útiles son acetonitrilo, butanona, y dimetilformamida (DMF), en particular acetonitrilo y butanona. Se ha descubierto ventajoso usar pequeños volúmenes de disolvente en la reacción entre los compuestos de fórmula I y II. La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 70 a 110 °C, tal como a 85 °C, con una duración entre 2 y 10 horas, tal como de 4 a 5 horas. Además, cuando se añade el 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II en forma de una sal de adición de ácido del mismo, se añade ventajosamente una sal de carbonato, tal como carbonato potásico, a la mezcla de reacción.

*Retirada del grupo protector R<sup>2</sup>*

Cuando se usa un ácido acuoso para retirar el grupo protector R<sup>2</sup>, por ejemplo 1-(n-butoxi)-etilo, del compuesto de fórmula III dicho ácido, tal como ácido clorhídrico, se añade ventajosamente en exceso, tal como de 2 a 6 equivalentes, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo hasta la retirada completa del grupo protector, por ejemplo de 1 a 3 horas para retirar el grupo protector 1-(n-butoxi)-etilo.

## Formación del compuesto de fórmula IV

Una vez se ha retirado el grupo protector R<sup>2</sup>, se puede añadir ventajosamente más agua junto con un disolvente adecuado, tal como diclorometano. El compuesto desprotegido se puede neutralizar a un pH de 9 a 11 y a continuación se puede separar las fases resultantes. Después de la separación, el disolvente se puede cambiar a un disolvente adecuado para la precipitación del compuesto de fórmula IV. Algunos disolventes útiles son acetato de etilo, isopropanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, y acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, y siendo actualmente más preferente el etanol. Después de cambiar el disolvente, se puede añadir el ácido HA para formar el compuesto de fórmula IV por precipitación. El acetato de etilo es un disolvente particularmente útil para precipitar las sales de benzoato, succinato, y tartrato. La sal de fórmula IV se puede obtener con un rendimiento de un 65 a un 80 % y una pureza de más de un 93 % en el caso de tartrato precipitado en acetato de etilo, y un rendimiento de un 60 a un 75 % y una pureza de más de un 99 % en el caso de succinato y tartrato precipitados en isopropanol o etanol. La ausencia de impurezas de dímero y regioisómeros como se conoce en la técnica facilita una precipitación más cuantitativa usando acetato de etilo dado que no existe ninguna competición por las moléculas de base.

## Formación de la base de Indacaterol

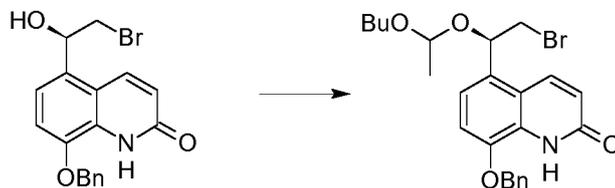
El compuesto de fórmula IV se puede neutralizar antes de la desprotección de R<sup>1</sup>. La neutralización se puede conseguir adecuadamente mediante la adición de diclorometano, agua y soda. Cuando R<sup>1</sup> se retira por hidrogenación, se puede conseguir adecuadamente usando una sobrepresión de hidrógeno a temperatura ambiente. Además, se emplea adecuadamente una mezcla de metanol y diclorometano como disolvente en el proceso. Tras la finalización de la hidrogenación, el catalizador se retira y el diclorometano se retira por destilación para dejar el metanol como único disolvente, lo que causa que el Indacaterol precipite después de enfriamiento. Como alternativa, se intercambia la mezcla de metanol/diclorometano con disolvente de isopropanol, que se enfría para conseguir la precipitación de la base de Indacaterol con una pureza > 99 %.

La base de Indacaterol precipitada es un sólido de color blanco, que se puede almacenar a temperatura ambiente durante periodos prolongados de tiempo. Tras disolución se puede usar para preparar una sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal de maleato. Un disolvente adecuado para la adición de ácido maleico es isopropanol. Como alternativa, se puede usar directamente la base de Indacaterol obtenida de la reacción y disuelta en una mezcla de metanol y diclorometano, el disolvente se intercambia por isopropanol, y a continuación se precipita en forma de la sal de maleato por adición de ácido maleico.

Compuestos intermedios

El proceso de la invención implican nuevos compuestos intermedios, que no se habían usado previamente en la preparación de Indacaterol. Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es bencilo y X es Br, entonces R<sup>2</sup> no es terc-butil(dimetil)sililo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

Otro aspecto más de la invención se refiere a los compuestos de fórmula III, o las sales de los mismos.

**Ejemplos**Ejemplo 1 - protección del α-halohidroxi compuesto de fórmula VI

Un matraz se carga con 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y 5 ml de tolueno. Se añaden ácido p-tolueno sulfónico (0,15 mmol) y tamices moleculares con agitación durante 30 minutos. Se añaden 6 mmol de butil-vinil éter y 3 mmol de 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción, seguido de filtración y destilación del filtrado para retirar el disolvente. El producto se obtiene con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite que consiste en un 50 % de cada uno de los diastereómeros.

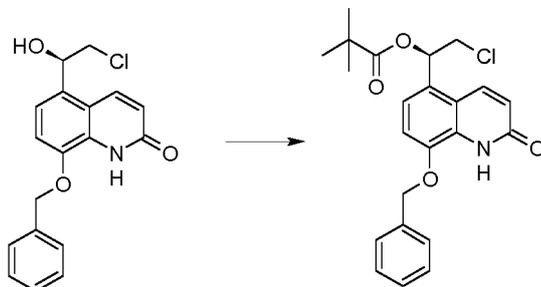
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ), mezcla 50/50 de diastereómeros: 0,61 y 0,82 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>-Pr-O), 1,12 y 1,22 (3H, d, J = 5,6 Hz, CH<sub>3</sub> cetálico), 0,90-1,40 (4H, m, CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 3,20-3,80 (4H, m, CH<sub>2</sub>-OAr + CH<sub>2</sub>-Br), 4,51 y 4,82 (1H, c, J = 5,6 Hz, CH cetálico), 5,18 y 5,24 (1H, dd, J = 4,0, 8,0 Hz, CH-O-acetal), 6,56 y 6,58 (1H, d, J = 10,0 Hz, H<sub>4</sub>), 7,00-7,57 (7H, m), 8,17 y 8,23 (1H, d, J = 10,0 Hz, H<sub>3</sub>), 10,71 (1H, s, NH)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ), mezcla 50/50 de diaestereoisómeros: 13,5 y 13,7 (CH<sub>3</sub>), 18,5 y 18,8 (CH<sub>2</sub>), 19,9 y 20,0 (CH<sub>3</sub> acetálico), 30,9 y 31,4 (CH<sub>2</sub>), 36,8 y 37,3 (CH<sub>2</sub>), 63,7 y 64,2 (CH<sub>2</sub>-Br), 69,8 y 69,9 (CH<sub>2</sub>-OAr), 73,8 y 75,1 (CHO), 97,5 y 100,4 (CH acetálico), 111,8 (CH), 116,9 y 117,2 (C), 121,2 y 122,4 (CH), 122,3 y 122,6 (CH), 127,7 y 127,8 (C),

127,8 y 127,9 (CH), 128,2 y 128,3 (CH), 128,8 y 129,1 (C), 129,4 y 129,6 (C), 136,1 y 136,5 (CH), 136,5 y 136,6 (C), 144,0 y 144,2 (C), 160,7 y 160,8 (C=O).

Ejemplo 2 - protección del  $\alpha$ -halohidroxi compuesto de fórmula VI

5



Se añade cloruro de pivaloilo (0,72 g) a una mezcla en agitación de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona (0,74 g), diclorometano (15 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,89 g) a 20/25 °C, y la reacción se agita hasta que desaparezca todo el material de partida. Se añade agua (22 ml) y las fases se separan.

10

La fase orgánica se lava con HCl 1 M (22 ml) y a continuación con agua (22 ml). El disolvente se retira y el residuo se cristaliza en acetona para obtener 0,82 g del producto.

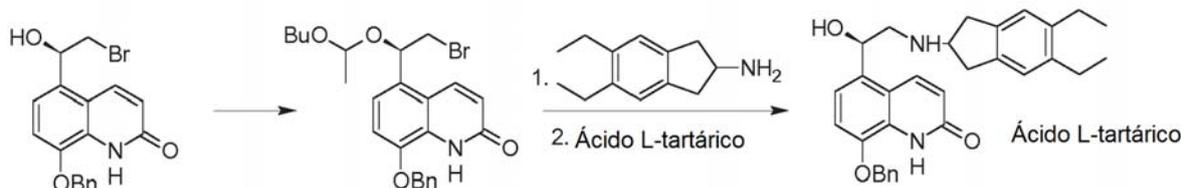
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1,13 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 3,92 (1H, dd, J = 4,0, 12,0 Hz, CH<sub>2</sub>-Br), 4,00 (1H, dd, J = 8,4, 12,0 Hz, CH<sub>2</sub>-Cl), 5,28 (2H, s, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 6,25 (1H, dd, J = 4,0, 8,4 Hz, CH-OPiv), 6,59 (1H, d, J = 10,0 Hz, H<sub>4</sub>), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz, H<sub>6</sub>), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz, H<sub>7</sub>), 7,27-7,30 (1H, m, Ph), 7,33-7,37 (2H, m, Ph), 7,54-7,56 (2H, m, Ph), 8,18 (1H, d, J = 10,0 Hz, H<sub>3</sub>), 10,77 (1H, s, NH).

15

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 26,7 (3 x CH<sub>3</sub>), 38,3 (C), 46,4 (CH<sub>2</sub>-Cl), 69,8 (CH<sub>2</sub>-Ph), 71,3 (CH-OPiv), 111,9 (CH), 116,8 (C), 120,5 (CH), 122,9(CH), 126,0 (C), 127,8 (2 x CH), 127,9 (CH), 128,3 (2 x CH), 129,5 (C), 136,0 (C), 136,5 (CH), 144,5 (C), 160,7 (CON), 176,2 (COO).

20

Ejemplo 3 - preparación del compuesto de fórmula IV



25

Un matraz se carga con 2,5 ml de THF y 2,5 ml de tolueno. Se añaden ácido *p*-tolueno sulfónico (5 mg) y tamices moleculares (0,2 g) con agitación durante 30 minutos. Se añaden 1,5 ml de butil-vinil éter y 2 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción. Se añaden 0,015 ml de diisopropil etil amina, la mezcla se filtra, y el disolvente se retira por destilación.

30

El residuo se disuelve en 6 ml de dimetilformamida (DMF), se añaden 1,9 ml de diisopropil etil amina, 1,2 g de yoduro sódico, y 1,5 g de 2-amino-5,6-diethylindano y la mezcla se calienta a 100 °C. Después de la finalización de la reacción la mezcla se enfría a 20/25 °C, se añaden 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,4 ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 minutos.

35

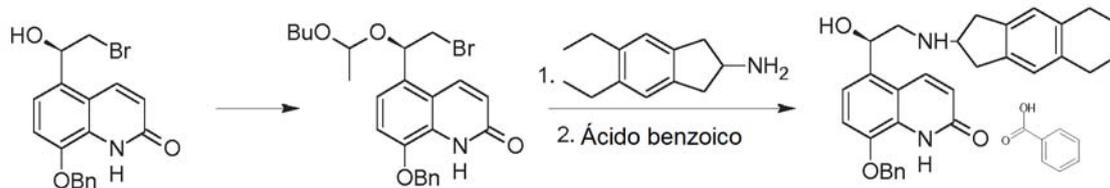
El análisis por HPLC muestra el producto esperado con una pureza de un 75 % y que está exento de las impurezas de dímero y regioisómero.

40

Se añaden 20 ml de agua, 20 ml de cloruro de metileno, y 3 ml de NaOH 6 N con agitación. La fase orgánica se separa y se lava con 20 ml de agua. La fase orgánica se destila y el disolvente se cambia a acetato de etilo con un volumen final de 100 ml. La mezcla se calienta a 70 °C, se añaden 0,8 g de ácido L-tartárico, y la agitación continúa durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se enfría lentamente a 20/25 °C, se filtra, y se lava con 8 ml de acetato de etilo para obtener tartrato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1*H*-quinolin-2-ona con un 68 % de rendimiento. La pureza del producto es >95 % mediante análisis por HPLC.

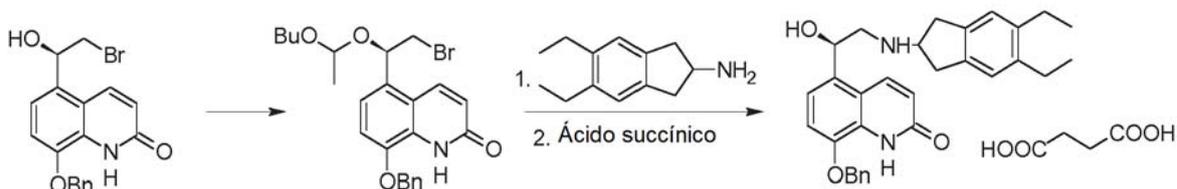
45

## Ejemplo 4 - preparación del compuesto de fórmula IV

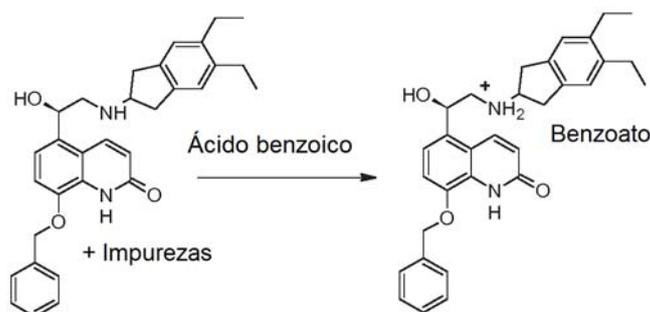


- 5 Un matraz se carga con 19 ml de THF y 19 ml de tolueno. Se añaden ácido p-tolueno sulfónico (75 mg) y tamices moleculares (1,5 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 11,2 ml de butil-vinil éter y 15 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción. Se añaden 0,1 ml de diisopropil etil amina, la mezcla se filtra, y el disolvente se retira por destilación.
- 10 El residuo se disuelve en 40 ml de butanona, se añaden 14,5 ml de diisopropil etil amina, se añaden 9 g de yoduro sódico, y 11,3 g de 2-amino-5,6-dietilindano y la mezcla se calienta a 90-100 °C. Después de la finalización de la reacción la mezcla se enfría a 20/25 °C, se añaden 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 3 ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 minutos.
- 15 El análisis por HPLC muestra el producto esperado con una pureza de un 84% y que está exento de las impurezas de dímero y regioisómero.

Se añaden 150 ml de agua, 150 ml de cloruro de metileno, y 22,5 ml de NaOH 6 N con agitación. La fase orgánica se separa y se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se destila y el disolvente se cambia a alcohol isopropílico con un volumen final de 300 ml. La mezcla se calienta a 70 °C, se añaden 4,9 g de ácido benzoico, y la agitación continúa durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se enfría lentamente a 20/25 °C, se filtra, y se lava con 30 ml de isopropanol para obtener benzoato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona con un 59 % de rendimiento. La pureza del producto es > 99 % mediante análisis por HPLC.

25 Ejemplo 5 - preparación del compuesto de fórmula IV

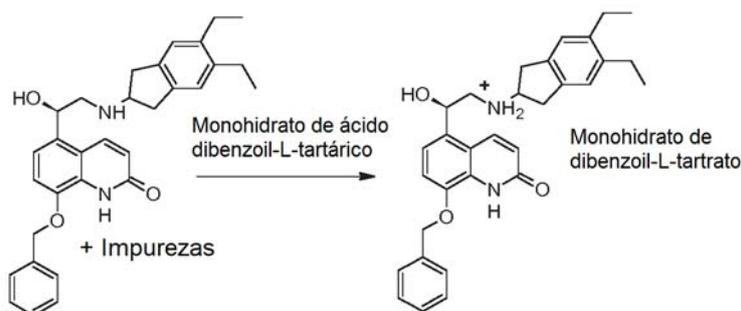
- 30 Un matraz se carga con 7,5 ml de THF y 7,5 ml de tolueno. Se añaden ácido p-tolueno sulfónico (30 mg) y tamices moleculares (0,6 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 4,5 ml de butil-vinil éter y 6 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-(1*H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción. Se añaden 0,040 ml de diisopropil etil amina, la mezcla se filtra, y el disolvente se retira por destilación.
- 35 El residuo se disuelve en 18 ml de acetonitrilo (ACN), se añaden 5,8 ml de diisopropil etil amina, se añaden 3,6 g de yoduro sódico, y 4,5 g de 2-amino-5,6-dietilindano y la mezcla se calienta a 80-90 °C. Después de la finalización de la reacción la mezcla se enfría a 20/25 °C, se añaden 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1,2 ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 minutos. El análisis por HPLC muestra el producto esperado con una pureza de un 89% y que está exento de las impurezas de dímero y regioisómero.
- 40 Se añaden 60 ml de agua, 60 ml de cloruro de metileno, y 9 ml de NaOH 6 N con agitación. La fase orgánica se separa y se lava con 60 ml de agua. La fase orgánica se destila y el disolvente se cambia a alcohol isopropílico con un volumen final de 120 ml. La mezcla se calienta a 70 °C, se añaden 1,9 g de ácido succínico, y la agitación continúa durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se enfría lentamente a 20/25 °C, se filtra, y se lava con 12 ml de isopropanol para obtener succinato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona con un 56 % de rendimiento. La pureza del producto es > 99 % mediante análisis por HPLC.
- 45

Ejemplo 6: purificación con EtOH/agua

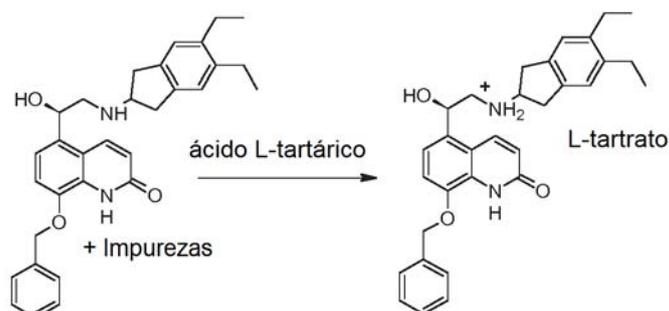
- 5 A 2,0 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona, se añaden una mezcla de 35 ml/g de EtOH y 5 ml/g de agua y se calienta a reflujo. Una vez que se alcanza esta temperatura, se añade ácido benzoico (1,2 equiv.) en forma de una solución en 5 ml/g de la mezcla de EtOH/agua. La temperatura se mantiene durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría lentamente durante una noche a 20-25 °C. La suspensión resultante se filtra y se obtiene un sólido de color blanco y se seca al vacío. El sólido de color blanco se analiza mediante HPLC para determinar la pureza cromatográfica y mediante HPLC quiral para determinar la pureza enantiomérica, para obtener un producto sólido de color blanco con una proporción de impureza enantiomérica inferior a un 0,05 %. No se detecta ninguna otra impureza.

Ejemplo 7: purificación con Acetona/agua

15

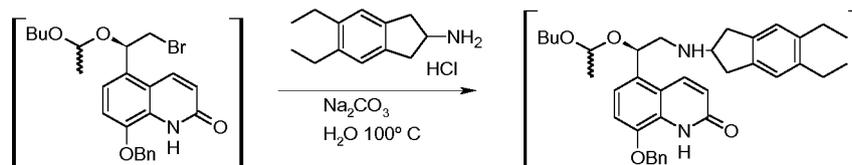


- 20 A 2,0 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona, se añaden una mezcla de 35 ml/g de Acetona y 1 ml/g de agua y se calienta a reflujo. Una vez que se alcanza esta temperatura, se añade monohidrato de ácido dibenzoil-L-tartárico (1,2 equiv.) en forma de una solución en 5 ml/g de la mezcla de Acetona /agua. La temperatura se mantiene durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría lentamente durante una noche a 20-25 °C. La suspensión resultante se filtra y se obtiene un sólido de color blanco y se seca al vacío. El sólido de color blanco se analiza mediante HPLC para determinar la pureza cromatográfica y mediante HPLC quiral para determinar la pureza enantiomérica, para obtener un producto sólido de color blanco con una proporción de impureza enantiomérica inferior a un 0,05 %. No se detecta ninguna otra impureza.

Ejemplo 8: purificación con EtOH/agua

A 2,0 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona, se añaden una mezcla de 35 ml/g de EtOH y 5 ml/g de agua y se calienta a reflujo. Una vez que se alcanza esta temperatura, se añade ácido L tartárico (1,2 equiv.) en forma de una solución en 5 ml/g de la mezcla de EtOH/agua. La temperatura se mantiene durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría lentamente durante una noche a 20-25 °C. La suspensión resultante se filtra y se obtiene un sólido de color blanco y se seca al vacío. El sólido de color blanco se analiza mediante HPLC para determinar la pureza cromatográfica y mediante HPLC quiral para determinar la pureza enantiomérica, para obtener un producto sólido de color blanco con una proporción de impureza enantiomérica inferior a un 0,06%. No se detecta ninguna otra impureza.

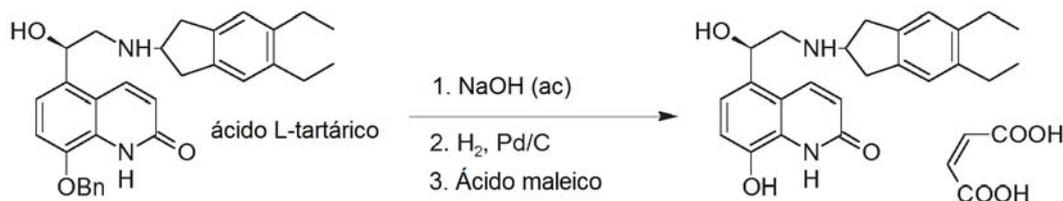
10 Ejemplo 9: síntesis de Indacaterol protegido con bencilo



Se prepara una solución de carbonato sódico (0,57 kg/kg, 2 equivalentes) en agua (13 l/kg) en otro reactor. Esta solución de carbonato se añade a la solución de producto del ejemplo 1, se añade dietil indanolamina HCl (0,72 kg/kg, 1,2 equivalentes) y la mezcla se calienta y se destila a presión atmosférica hasta un volumen de 13 l/kg. Se añade agua (3 l/kg) y la mezcla se destila a presión atmosférica hasta un volumen de 13 l/kg. El sistema se sitúa en posición de reflujo y el reflujo se mantiene durante 20 horas.

Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría a 20-25 °C y se añade cloruro de metileno (15 l/kg). La mezcla se agita, se decanta, y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (5 l/kg). Las fases orgánicas se lavan con agua (5 l/kg).

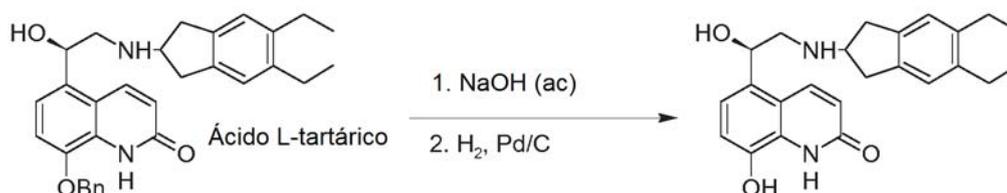
25 Ejemplo 10 - preparación de maleato de Indacaterol



Se disuelven 28 g de tartrato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona en una mezcla de 560 ml de diclorometano, 560 ml de agua, y 30 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N con agitación. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 280 ml de agua.

La fase orgánica se destila hasta un volumen final de 140 ml y se añaden 420 ml de metanol y 4,2 g de Pd/C (5 % - 50 % agua). El sistema se purga con nitrógeno y posteriormente con hidrógeno con una sobrepresión de 0,3 bar y con agitación hasta la finalización de la reacción.

El catalizador se retira por filtración y el disolvente se cambia a isopropanol ajustando el volumen final a 950 ml. La solución se calienta a 70/80 °C y se añade una solución de 5,4 g de ácido maleico en 140 ml de isopropanol, manteniendo la temperatura entre 70 y 80 °C. La mezcla se agita a 70/80 °C durante 30 minutos y a continuación se enfría lentamente a 20/25 °C. La suspensión resultante se filtra, el residuo sólido se lava con 90 ml de isopropanol y se seca para obtener 18 g de maleato de Indacaterol (Rendimiento: 79 %). El producto muestra un 99,6 % de pureza mediante análisis por HPLC.

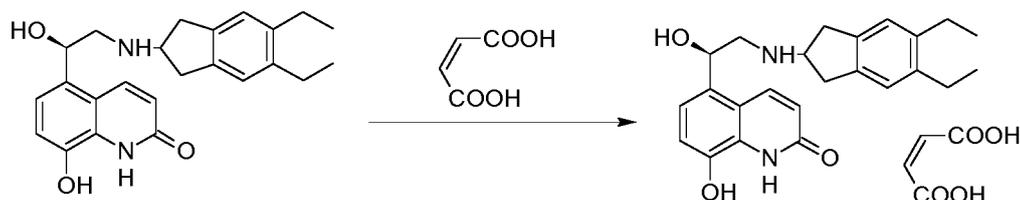
Ejemplo 11 - Aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida

5 Se disuelve 1 g de tartrato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-(*1H*)-quinolin-2-ona en una mezcla de 20 ml de diclorometano, 20 ml de agua, y 1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N con agitación. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 10 ml de agua.

10 La fase orgánica se destila hasta un volumen final de 5 ml y se añaden 15 ml de metanol y 0,15 g de Pd/C (5 % - 50 % agua). El sistema se purga con nitrógeno y posteriormente con hidrógeno con una sobrepresión de 0,3 bar y con agitación hasta la finalización de la reacción.

15 El catalizador se retira por filtración y el disolvente se cambia a isopropanol ajustando el volumen final a 8 ml. La suspensión resultante se enfría a 0-5 °C, se filtra y el residuo sólido se lava con isopropanol y se seca para obtener 0,47 g de base libre de Indacaterol (77 %) que muestra un 99,6 % de pureza mediante análisis por HPLC.

Una muestra de base libre de Indacaterol almacenada a 20-25 °C se analiza un mes más tarde sin que muestre ninguna pérdida de pureza.

20 Ejemplo 12 - obtención de la sal de maleato a partir de la base libre de Indacaterol

25 Se suspenden 0,47 g de Indacaterol sólido en 20 ml de isopropanol, se calientan a 70/80 °C, y se añade una solución de 0,15 g de ácido maleico en 5 ml de isopropanol, manteniendo la temperatura entre 70 y 80 °C. La mezcla se enfría a 0/5 °C y la filtración del sólido resultante proporciona 0,52 g de maleato de Indacaterol con una pureza de un 99,7 %.

30 Ejemplo comparativo 13 - conversión directa a maleato de Indacaterol

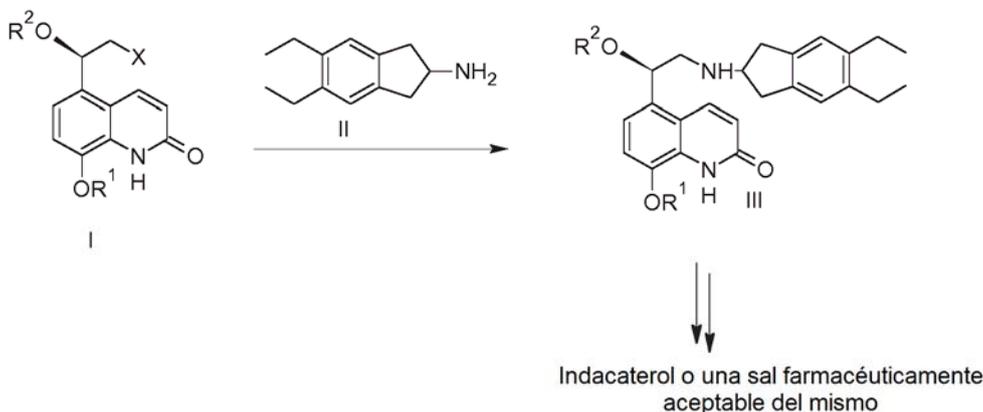
30 Se disuelve benzoato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(*1H*)-quinolin-2-ona (4 g) en ácido acético (40 ml). Se añade Pd/C (5 %, húmedo al 50 %, 0,6 g) y el producto se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno. Cuando la reacción se completa el catalizador se retira por filtración y el filtrado se destila al vacío hasta que se alcanza un volumen de 8 ml.

35 Se añade etanol (40 ml) y la mezcla se calienta a 50 °C. Se añade una solución de 1,2 g de ácido maleico en 2,4 ml de etanol y la mezcla se siembra con maleato de indacaterol y a continuación se enfría lentamente a 0/5 °C. El sólido se filtra y se lava con 5 ml de etanol y 3 ml de isopropanol para obtener 6,0 g de maleato de indacaterol.

40 El análisis por RMN <sup>1</sup>H del sólido muestra la presencia de ácido acético en un 2-4 % mediante la integración del pico a δ 1,88 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) que corresponde al ácido acético.

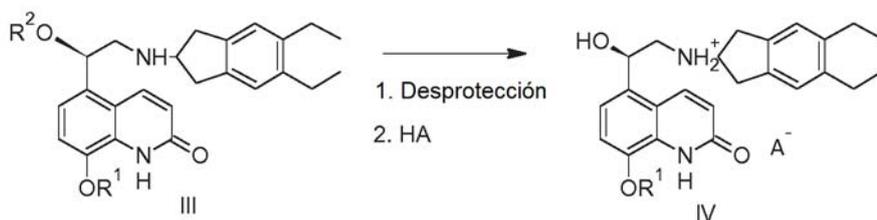
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II, preferentemente en presencia de una base, en el compuesto de fórmula III y a continuación convertir el compuesto de fórmula III en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



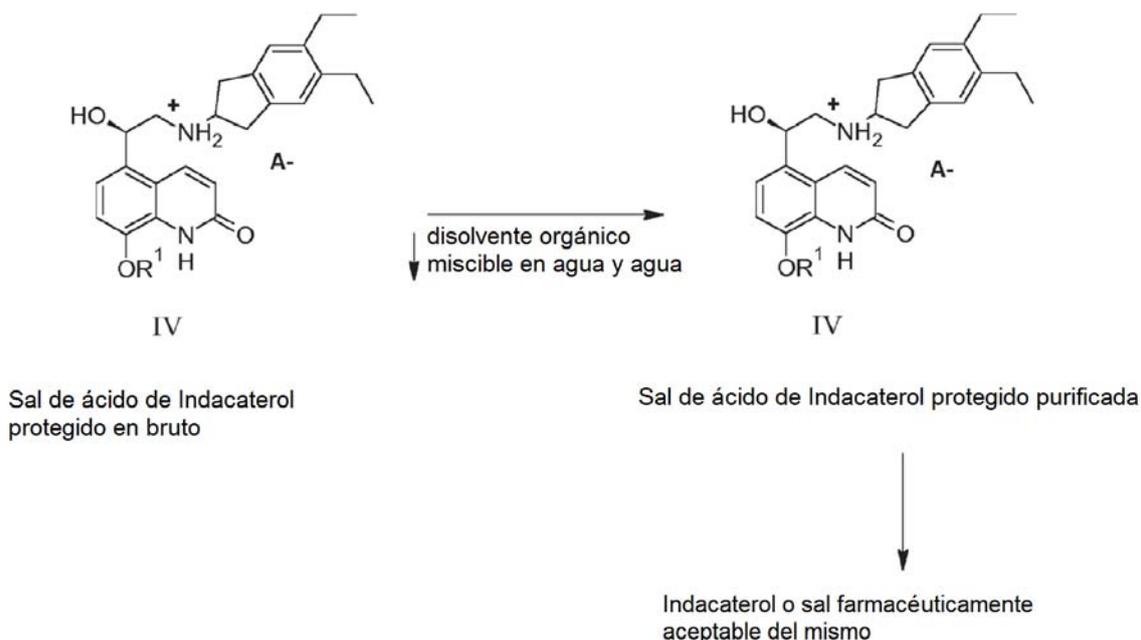
- 10 en las que  $R^1$  es un grupo protector,  $R^2$  es un grupo protector, que es estable en condiciones moderadamente alcalinas, y X es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula III se convierte en Indacaterol convirtiéndolo en primer lugar en un compuesto de fórmula IV retirando en primer lugar el grupo protector  $R^2$  mediante la adición de un ácido, preferentemente un ácido acuoso, y añadiendo a continuación el ácido HA:



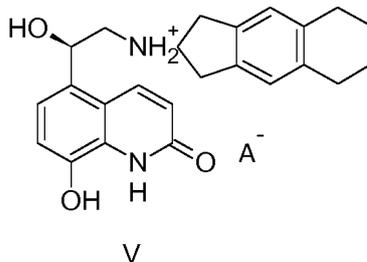
- 20 y a continuación convirtiendo el compuesto de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además precipitar una sal de ácido de Indacaterol protegido de fórmula IV en presencia de agua y un disolvente orgánico miscible en agua y a continuación convertir la sal de ácido de Indacaterol protegido de fórmula IV precipitada en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula IV se convierte en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante:

- 5 a) neutralización del compuesto de fórmula IV, retirada del grupo protector R<sup>1</sup> para obtener la base libre de Indacaterol en solución o suspensión, opcionalmente aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida y, opcionalmente, obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido maleico, a la base libre;
- 10 b) retirada del grupo protector R<sup>1</sup> para obtener un compuesto de fórmula V:



15 neutralización del compuesto de fórmula V para obtener la base libre de Indacaterol, en solución o suspensión, opcionalmente aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida y, opcionalmente, obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido maleico, a la base libre; o

20 c) retirada del grupo protector R<sup>1</sup> para obtener un compuesto de fórmula V, reacción del compuesto de fórmula V directamente con un ácido adecuado, tal como ácido maleico, para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-20</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, benzocicloalquilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-20</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> es bencilo o t-butildimetilsililo.

30 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>2</sup> forma un acetal, un éter, un silil éter, o un éster junto con el oxígeno adyacente.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en 1-(n-butoxi)-etilo y tetrahidro-piran-2-ilo.

5 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido L-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido mandélico, ácido succínico y ácido benzoico.

10 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es cloro o bromo, y en el que se añade una sal de yoduro, tal como yoduro sódico, en la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula I y II.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el producto final del proceso es la sal de maleato de Indacaterol.

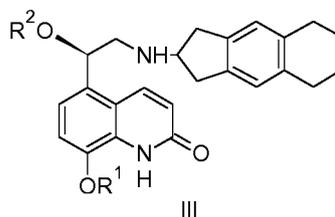
15 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol, comprendiendo dicho proceso obtener la base libre de Indacaterol, aislarla en forma sólida, y hacerla reaccionar con un ácido adecuado, tal como ácido maleico.

20 13. Un compuesto de fórmula I:



25 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , y X son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con la condición de que cuando  $R^1$  es bencilo y X es Br, entonces  $R^2$  no es terc-butil(dimetil)sililo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

14. Un compuesto de fórmula III:



30 o una sal del mismo, en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.