

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 905**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/EP2016/073355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16774675 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3347345**

54 Título: **Solvato mixto de L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona**

30 Prioridad:

**29.09.2015 EP 15187430**

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

**12.03.2020**

73 Titular/es:

**INKE, S.A. (100.0%)  
Pol. Ind. Can Pelegrí  
08755 Castellbisbal, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 747 905 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

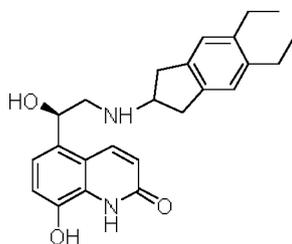
Solvato mixto de L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la fabricación de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, con una alta pureza química y enantiomérica y un alto rendimiento, a través de un solvato mixto de sal de L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. La invención también se refiere al solvato mixto de sal de L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, a un proceso para preparar el solvato mixto y a su uso para la fabricación de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

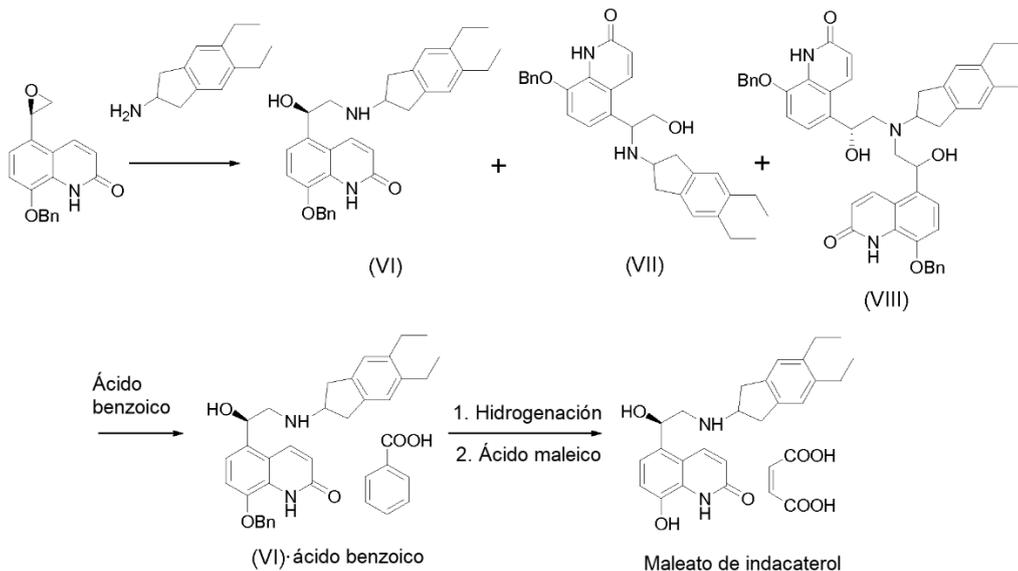
15 **Antecedentes de la invención**

(R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, el compuesto de fórmula (I), conocido como indacaterol, es un agonista de  $\beta_2$ -adrenorreceptor de acción ultra larga, comercializado como su sal de maleato con el nombre comercial Onbrez Breezhaler®, para el tratamiento una vez al día de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



(I)

Los documentos WO00/75114 y WO2004/076422 desvelan la preparación de indacaterol, como se muestra en el Esquema 1. De acuerdo con dicho esquema, el epóxido quiral (R)-8-benciloxi-5-oxirani-1H-quinolin-2-ona reacciona con 2-amino-5,6-dietilindano para proporcionar un complejo en bruto, que contiene aproximadamente el 20 % de los compuestos (VII) y (VIII) como impurezas. De acuerdo con el documento WO2004/076422, el intermedio clave (VI) se aísla del complejo en bruto como la sal de benzoato y se recristaliza. Después, la sal de benzoato purificada se hidrogena y se hace reaccionar adicionalmente con ácido maleico para proporcionar maleato de indacaterol con un rendimiento global del 43 %. Esta vía implica varios inconvenientes. En primer lugar, se produce una gran cantidad de impurezas con el fin de proporcionar el intermedio (VI). En segundo lugar, puede haber presentes fácilmente impurezas de sales de tartrato y benzoato en el maleato de indacaterol final puesto que el indacaterol se purifica por medio de sales de tartrato y benzoato. Además, no se desvelan purzas enantioméricas.

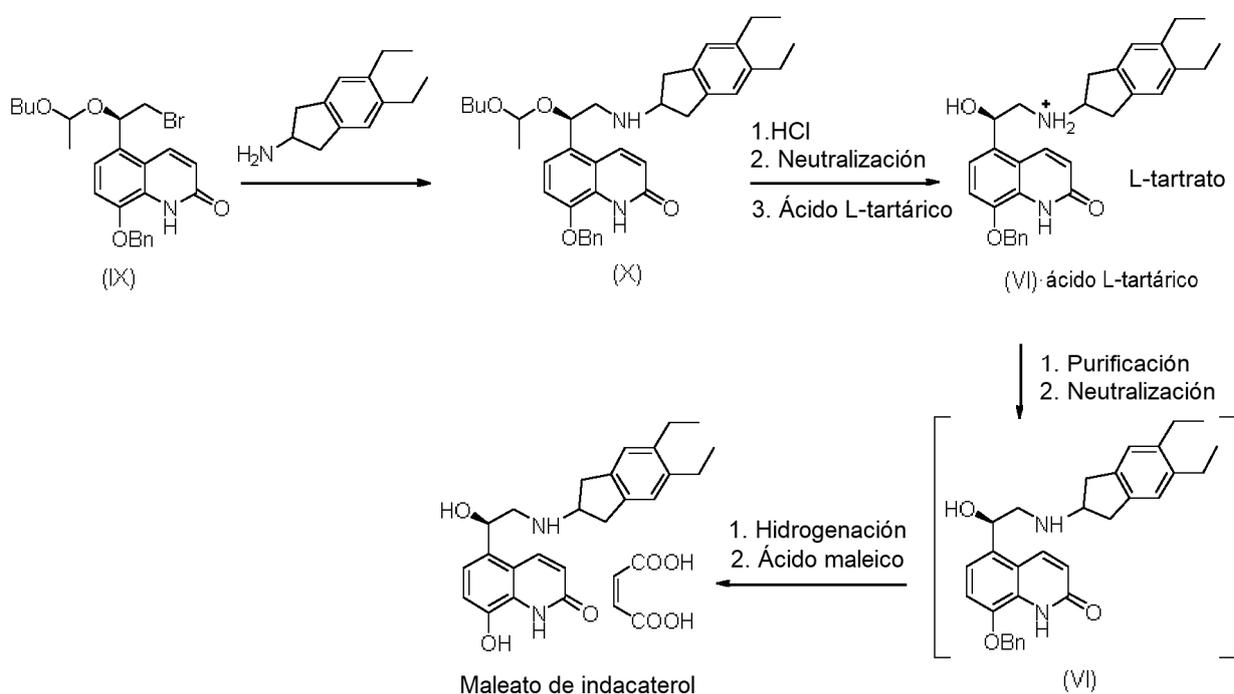


35

Esquema 1

El documento WO2005/123684 desvela un proceso para preparar el epóxido quiral con una alta pureza enantiomérica usando agentes quirales a base de metal y una base, y su uso para preparar maleato de indacaterol a través del mismo método descrito en el documento WO2004/76422 anterior. No se desvelan purzas enantioméricas.

El documento WO2014/044566 desvela la preparación de maleato de indacaterol a través del proceso representado en el Esquema 2. El intermedio (IX) se hace reaccionar con 2-amino-5,6-dietilindano para proporcionar el intermedio (X), que se hace reaccionar con ácido clorhídrico, se neutraliza y se hace reaccionar adicionalmente con ácido L-tartárico para proporcionar intermedio (VI)-ácido L-tartárico, que se purifica adicionalmente. Después, después de una etapa de neutralización, el intermedio obtenido (VI) se hidrogena y se hace reaccionar con ácido maleico para proporcionar maleato de indacaterol. Se ha descubierto que se generan impurezas adicionales debido a la etapa de hidrogenación, por lo que el maleato de indacaterol obtenido de este modo no tiene la pureza requerida para usarse en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Además, no se desvela la pureza enantiomérica del maleato de indacaterol.



Esquema 2

El documento WO2014/154841 desvela la síntesis de maleato de indacaterol a través de la sal de hemi-L-tartrato del intermedio (VI). La sal de hemi-L-tartrato se neutraliza para proporcionar el intermedio (VI), que se hidrogena y se hace reaccionar adicionalmente con ácido maleico para proporcionar maleato de indacaterol en un 98,6 % de pureza enantiomérica. Como ya se ha explicado en el párrafo anterior, se ha descubierto que se generan impurezas adicionales durante la etapa de hidrogenación del intermedio (VI).

En el proceso descrito en el documento WO2014/154841, la última etapa para obtener indacaterol siempre implica la eliminación del grupo protector en el hidroxilo fenólico y esta etapa introduce impurezas no deseadas en el indacaterol resultante. Esto es claramente visible en el ejemplo 10 del documento WO2014/154841, en el que la conversión de la sal de hemi-L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (que tiene una pureza enantiomérica del 99,87 % y una pureza química del 99,62 %) en la sal de maleato de ((R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona), la sal de maleato de indacaterol, da como resultado un producto que tiene una pureza del 99,7 % pero una pureza enantiomérica de solamente el 98,6 % después de la etapa de hidrogenación.

Además de la sal de maleato de indacaterol conocida, el documento WO2008/000839 desvela la preparación de varias sales de indacaterol adecuadas para formulaciones inhaladas orales. Como ejemplo, la sal de hidrógeno L-tartrato de indacaterol, en la que la relación molar de indacaterol a ácido L-tartárico es 1:1, se prepara a partir de indacaterol y ácido L-tartárico. No se desvelan impurezas.

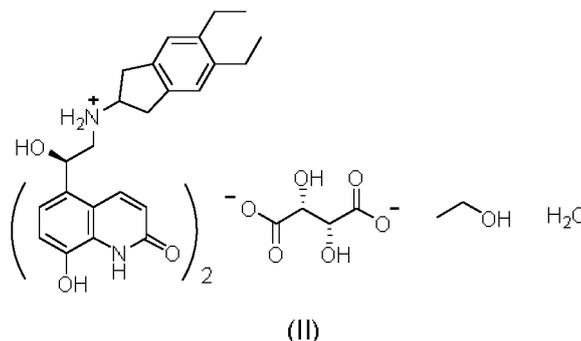
Desde el punto de vista regulatorio, todas las moléculas de fármacos bioactivos quirales deben aislarse y someterse

- a ensayo para determinar su eficacia y seguridad y deben ser lo más puras posible, conteniendo un único enantiómero puro. Por tanto, un fármaco de enantiómero único no solamente puede tener un perfil farmacológico más selectivo y/o índices terapéuticos mejorados, sino que también puede diferir en su toxicidad y/o sus efectos secundarios adversos. Especialmente, las impurezas enantioméricas de los fármacos bioactivos quirales que tienen una actividad de alta potencia, tales como el indacaterol, también pueden tener una alta actividad de potencia, toxicidad y/o efectos secundarios adversos. Por tanto, también se desea una vía de síntesis que pueda proporcionar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como maleato de indacaterol, que tenga una baja cantidad de impurezas.
- 10 Por tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos viables para la fabricación de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una alta pureza y un alto rendimiento.

### Breve descripción de la invención

- 15 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente un solvato mixto de etanol y agua de la sal de L-tartrato de indacaterol útil para preparar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente la sal de maleato comercial, con una alta pureza química y enantiomérica de manera reproducible y con alto rendimiento. El uso de dicho solvato mixto permite la obtención de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente la sal de maleato comercial, evitando la generación de impurezas adicionales, en particular aquellas que tienen una estructura y propiedades químicas muy similares al producto final.

- 25 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona un solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol, compuesto de fórmula (II), en la que la relación molar de indacaterol a ácido L-tartárico es 2:1, en la que la relación molar de indacaterol a etanol es 2:1 y en la que la relación molar de indacaterol a agua es 2:1.



- 30 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un proceso mejorado para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, preferentemente maleato de indacaterol, que comprende el uso del solvato mixto como se define en el primer aspecto.

- 35 Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un proceso mejorado para preparar indacaterol, que comprende el uso del solvato mixto como se define en el primer aspecto.

- Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a procesos para preparar el solvato mixto de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

- 40 Un quinto aspecto de la presente invención se refiere al uso de solvato mixto como se define en el primer aspecto para preparar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol.

### Breve descripción de los dibujos

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

La **figura 1** muestra el análisis por DRXP del solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol preparado como en el ejemplo 3.

- 50 La **figura 2** muestra el análisis por CDB-ATG del solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol preparado como en el ejemplo 3.

La **figura 3** muestra el análisis por RMN-<sup>1</sup>H del solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol preparado como en el ejemplo 3, en el que la relación de indacaterol a ácido L-tartárico es 2:1.

La **figura 4** muestra el análisis por DRXP de la forma sólida, denominada forma II, de sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), como se prepara en el ejemplo 2.

- 5 La **figura 5** muestra el análisis por DRXP de la forma sólida, denominada forma II, de sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:1) como se prepara en el ejemplo 1.

### Definiciones

- 10 En la descripción de los compuestos y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, la expresión **disolvente orgánico** se refiere a una molécula orgánica capaz de disolver 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 sin limitación: disolventes hidrocarbonados (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, etc.) que también incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno), disolventes hidrocarbonados 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, metil etil cetona o 2-butanona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, ciclopentanona, 3-pentanona, etc.), disolventes de éter (por ejemplo, dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, *terc*-butil metil 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.), nitrobenzono, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetónitrilo, 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.

La expresión **disolvente polar** como se usa en el presente documento significa un disolvente que tiene una constante dieléctrica de al menos 3, siendo dicha constante dieléctrica la relación de la capacidad eléctrica de un condensador llenado con el disolvente con respecto a la capacidad eléctrica del condensador evacuado a 20-25 °C. Los valores de la constante dieléctrica de los disolventes se desvelan en *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5<sup>th</sup> Edition*, Apéndice 5. Son ejemplos de disolventes polares 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, metil etil cetona 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.), disolventes de ácido (por ejemplo, ácido acético, ácido hexanoico, etc.), nitrobenzono, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, acetónitrilo y disolventes de silicona (por ejemplo, aceites de silicona, polisiloxanos, ciclosiliconas).

45 El término **alcohol** se refiere a un derivado de hidrocarburo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo -OH, conocido como grupo hidroxilo. Los alcoholes adecuados para la presente invención incluyen alcoholes alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales, cíclicos o ramificados y cualquier mezcla de los mismos. También incluye alcoholes disponibles en el mercado. Son ejemplos de alcoholes metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 3-metil-1-butanol, *terc*-butanol, 1-octanol, alcohol bencílico y fenol.

50 La expresión **temperatura ambiente** en el contexto de la presente invención significa que la temperatura está entre 10 °C y 40 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, más preferentemente entre 20 °C y 25 °C.

55 La expresión **técnicas de purificación convencionales** como se usa en el presente documento se refiere al proceso en el que puede obtenerse un producto con alta pureza, que puede realizarse a escala industrial, tal como extracción con disolvente, filtración, destilación, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación, aislamiento o cristalización.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión, **extracción con disolvente** se refiere al proceso de separación de componentes de una mezcla usando un disolvente que posee mayor afinidad por un componente y, por tanto, puede separar dicho un componente de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho un componente con dicho disolvente.

65 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 líquidas. La expresión filtrado se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas retiradas mediante el proceso 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 al material sólido residual que queda en el lado de alimentación de un elemento de filtración.

5 Como se usa en el presente documento, el término **suspensión** se refiere a cualquier proceso que emplee un disolvente para lavar o dispersar un producto en bruto.

10 Como se usa en el presente documento, el término **lavado** se refiere al proceso de purificación de una masa sólida (por ejemplo, cristales) haciendo pasar un líquido sobre y/o a través de la masa sólida, de manera de retirar la materia soluble. El proceso incluye hacer pasar un disolvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido por filtración, decantación o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en una realización de la invención, el lavado incluye poner en contacto los sólidos con el disolvente o la mezcla disolvente, agitar vigorosamente (por ejemplo, durante dos horas) y filtrar. El disolvente puede ser agua, puede ser un sistema disolvente acuoso o puede ser un sistema disolvente orgánico. Adicionalmente, el lavado puede realizarse teniendo el disolvente cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado puede realizarse teniendo el disolvente una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C.

La expresión **separación de fases** se refiere a una solución o mezcla que tiene al menos dos regiones físicamente distintas.

20 El término **cristalización** se refiere a cualquier método conocido por un experto en la materia, tal como la cristalización en un único disolvente o una combinación de disolventes disolviendo el compuesto, opcionalmente a temperatura elevada, y precipitando o permitiendo precipitar (cristalizar) el compuesto mediante enfriamiento de la solución, permitiendo que se enfríe, eliminando el disolvente de la solución 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.

25 El término **solvato** se refiere a compuestos moleculares sólidos que han incorporado la molécula de disolvente cristalizante en su red. Cuando el disolvente incorporado en el solvato es agua, se denomina hidrato. Todos los solvatos se forman con proporciones estequiométricas o no estequiométricas entre el compuesto y el disolvente de cristalización. Los solvatos pueden presentar polimorfismo.

35 El término **purificación** y/o **purificar**, como se usa en el presente documento, se refiere al proceso en el que puede obtenerse una sustancia farmacológica purificada, medida por HPLC que preferentemente tiene una pureza superior al 80 %, más preferentemente superior al 85 %, más preferentemente superior al 90 %, más preferentemente superior al 95 %, más preferentemente superior al 99 %, más preferentemente superior al 99,5 %, incluso más preferentemente superior al 99,9 %. La expresión "purificación industrial" se refiere a purificaciones, que puede realizarse a escala industrial, tal como extracción con disolvente, filtración, suspensión, lavado, separación de fases, evaporación, centrifugación o cristalización.

40 La expresión indacaterol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con **alta pureza química** se refiere a una pureza obtenida por HPLC de al menos el 99 %, preferentemente de al menos el 99,5 %, mucho más preferentemente de al menos el 99,9 %, incluso más preferentemente de al menos el 99,95 %, incluso mucho más preferentemente de al menos el 99,99 %.

45 La expresión indacaterol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con **alta pureza enantiomérica** se refiere a una pureza enantiomérica de la configuración R deseada medida por HPLC quiral de al menos el 99,90 %, más preferentemente de al menos el 99,95 %, incluso más preferentemente de al menos el 99,99 %, incluso más preferentemente del 100,00 %.

50 La expresión **sal farmacéuticamente aceptable** de acuerdo con la invención se refiere a una sal preparada a partir de una base o sus respectivos ácidos conjugados, que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero sin limitación, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, canforsulfónico, 1,5-naftaleno disulfónico fórmico, acético, benzoico, malónico, málico, cítrico, fumárico, glucónico, glutámico, láctico, maleico, mandélico, múcico, pantoténico, succínico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico) y cinámico. Preferentemente, el ácido farmacéuticamente aceptable es el ácido maleico.

60 El pKa es una medida de la fuerza de un ácido. Cuanto más bajo es el pKa, más fuerte es la acidez. Cuanto más alto es el pKa, más débil es el ácido. En la presente solicitud, la expresión valor de pKa se refiere al pKa en agua según se determina a temperatura ambiente y presión atmosférica.

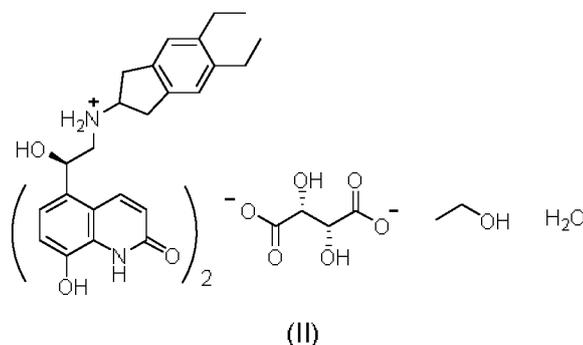
### Descripción detallada de la invención

#### Solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol

65 Los inventores han descubierto sorprendentemente un solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de

indacaterol que es útil para preparar indacaterol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente su sal de maleato, con una alta pureza química y enantiomérica de manera reproducible y un alto rendimiento.

- 5 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona un solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol, el compuesto de fórmula (II), en la que el solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza por tener una relación molar de indacaterol, ácido L-tartárico, etanol y agua de 2:1:1:1



- 10 En una realización adicional del primer aspecto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol está en forma sólida cristalina. Preferentemente, la forma sólida cristalina del solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) que tiene picos característicos a aproximadamente 4,9, 14,9 y 24,2 ± 0,2 grados dos theta (es decir, el ángulo de Bragg); medidos mediante radiación CuKα<sub>1</sub> (λ = 1,54056 Å).

- 15 El término aproximadamente en el contexto de la presente invención significa en el contexto de mediciones de difracción de rayos X que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados dos theta de ± 0,2 (expresada en grados dos theta).

- 20 El solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza adicionalmente porque el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende los picos característicos adicionales a aproximadamente 11,4, 19,1 y 23,2 ± 0,2 grados dos theta; medidos mediante radiación CuKα<sub>1</sub> (λ = 1,54056 Å).

- 25 En otra realización del primer aspecto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol proporciona adicionalmente un patrón de difracción de rayos X de polvo; medido mediante radiación CuKα<sub>1</sub> (λ = 1,54056 Å), caracterizado por los valores d de distancia interplanar que se muestran a continuación.

Ángulo 2θ (°) (± 0,2)	valor d (Å)
4,9	17,93
11,4	7,75
14,9	5,94
19,1	4,64
23,2	3,82
24,2	3,68

- 30 En una realización adicional, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo; medido mediante radiación CuKα<sub>1</sub> (λ = 1,54056 Å), que se caracteriza adicionalmente por la distancia interplanar d y la intensidad relativa (en porcentaje) a aproximadamente los valores que se muestran a continuación.

Ángulo 2θ (°) (± 0,2)	valor d (Å)	Int. Rel. [%]
4,9	17,93	100
11,4	7,75	31,4

Ángulo 2θ (°) (± 0,2)	valor d (Å)	Int. Rel. [%]
14,9	5,94	28,9
19,1	4,64	38,7
23,2	3,82	29,8
24,2	3,68	26,5

El término aproximadamente en el contexto de la presente invención significa en este contexto de mediciones de intensidad de DRXP que existe una incertidumbre en las mediciones de las intensidades relativas. El experto en la materia sabe que la incertidumbre de las intensidades relativas depende en gran medida de las condiciones de medición. Los valores de intensidad relativa pueden, por ejemplo, variar en un 30 %.

En una realización adicional del primer aspecto, la invención proporciona un solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol caracterizado porque proporciona un patrón de DRXP; medido mediante radiación  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ), sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

En una realización adicional del primer aspecto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza por un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico con un inicio a 175-177 °C.

En una realización adicional del primer aspecto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza adicionalmente por un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico con un inicio a 98-100 °C.

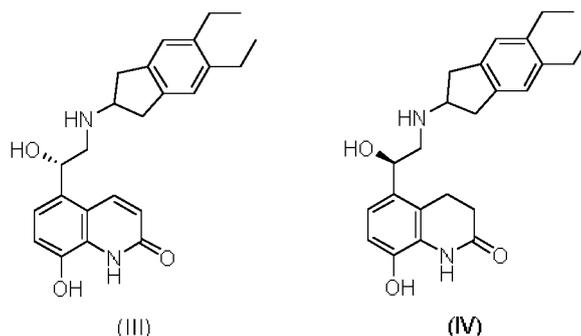
En una realización adicional del primer aspecto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se caracteriza porque proporciona una CDB-ATG sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

En otra realización del primer aspecto, el solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol puede obtenerse en húmedo, adsorbiéndose, por tanto, el etanol y el agua sobre el solvato pero sin formar parte de la estructura cristalina. En este sentido, las moléculas de etanol y agua están, por tanto, mezcladas pero no unidas dentro de la red del solvato mixto. El solvato mixto de etanol y agua del primer aspecto es estable incluso si determinadas cantidades ventajosas de etanol y agua aún permanecen mezcladas con el solvato mixto del primer aspecto. En general, la cantidad de etanol no unido en el solvato mixto del primer aspecto puede variar del 4 % al 8 % en peso basándose en el peso del solvato mixto y el agua no unida en el solvato mixto del primer aspecto puede variar del 1,5 % al 3 % en peso basándose en el peso del solvato mixto.

En una realización adicional, la invención abarca el nuevo solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol, en forma pura o cuando se mezcla con otros materiales, por ejemplo, otros polimorfos, solvatos o disolventes de reacción restantes o productos secundarios.

El solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de acuerdo con el primer aspecto se obtiene con una alta pureza química y enantiomérica y buena estabilidad. Además, el solvato mixto de acuerdo con el primer aspecto proporciona indacaterol o sales del mismo, como maleato de indacaterol, con una alta pureza química y enantiomérica y un alto rendimiento de manera reproducible.

En particular, los inventores de la presente invención se han dado cuenta de que los procesos de la técnica anterior desvelados en los documentos WO2004/076422, WO2014/044566 y WO2014/154841, proporcionaron maleato de indacaterol que tenía al menos dos impurezas activas significativas, la impureza enantiomérica (S) de fórmula (III) y una impureza sobre-reducida de fórmula (IV).



De acuerdo con la bibliografía, véase el artículo “*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, páginas 6280-6285”, la impureza sobrerreducida de fórmula (IV), que se define como el derivado de 3,4-dihidroquinolinona, puede provocar efectos secundarios sistémicos. De hecho, un estudio *in vivo* reveló que los efectos sistémicos asociados al  $\beta$ 2-adrenorreceptor, medidos por aumentos en la frecuencia cardíaca, fueron mayores y más persistentes para el compuesto (IV) en comparación con el indacaterol de fórmula (I). Además, la impureza de fórmula (IV) tiene una estructura química muy similar al indacaterol y, por tanto, sus propiedades químicas son muy similares, siendo muy difíciles de separar del producto final indacaterol o sales del mismo, tales como maleato de indacaterol, mediante técnicas convencionales de purificación y aislamiento.

Ventajosamente, el uso del solvato mixto como se define en el primer aspecto es muy útil en la preparación de indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como maleato de indacaterol, ya que proporciona indacaterol y sales del mismo que tienen bajas concentraciones de estas impurezas altamente activas indeseadas de fórmula (III) y (IV) de manera reproducible.

Por tanto, el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como maleato de indacaterol, preparados mediante el proceso de la presente invención son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas que tengan una cantidad muy baja de impurezas. En particular, las composiciones farmacéuticas que comprenden indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como maleato de indacaterol, preparadas mediante el proceso de la presente invención tienen una cantidad muy baja de impurezas de fórmula (III) y fórmula (IV).

Como se ha explicado anteriormente, el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, preparados mediante el proceso de la presente invención se obtienen con una alta pureza enantiomérica, teniendo una concentración de la impureza de enantiómero (S) de fórmula (III) inferior al 0,1 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,05 % medida por HPLC. Aún más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,03 % medida por HPLC. Mucho más preferentemente, el indacaterol proporcionado es maleato de indacaterol.

Además, el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, preparados mediante el proceso de la presente invención se obtienen con una alta pureza química, teniendo una concentración baja de impureza de fórmula (IV) inferior al 0,3 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de la impureza de fórmula (IV) en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,1 % medida por HPLC. Aún más preferentemente, la concentración de la impureza de fórmula (IV) en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,05 % medida por HPLC. Mucho más preferentemente, el indacaterol proporcionado es maleato de indacaterol.

Además, el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como maleato de indacaterol, preparados mediante el proceso de la presente invención contiene una baja concentración de impurezas químicas totales. Preferentemente, la concentración de impurezas químicas totales en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,3 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de las impurezas químicas totales en el indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, es inferior al 0,1 % medida por HPLC.

#### Proceso para la fabricación de una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol que comprende el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol

Por tanto, un segundo aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de fórmula (II) como se define en el primer aspecto, con un ácido farmacéuticamente aceptable, en presencia de un disolvente, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol o, como alternativa,
  - a-i) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de fórmula (II) como se define en el primer aspecto, con una base en presencia de un disolvente para proporcionar indacaterol, y
  - b-i) hacer reaccionar el indacaterol obtenido en la etapa a-i) con un ácido farmacéuticamente aceptable, en presencia de un disolvente, y
  - c-i) aislar el producto obtenido en la etapa b-i) para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados de las etapas a) y/o b-i) se seleccionan entre clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, malónico, fórmico, acético, málico,

## ES 2 747 905 T3

succínico, fumárico, glicólico, ácido cítrico, maleico y 1-hidroxi-2-naftoico. Más preferentemente, el ácido farmacéuticamente aceptable de las etapas a) y/o b-i) es el ácido maleico.

5 En una realización particular del segundo aspecto, proporciona un proceso para preparar maleato de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto, con ácido maleico en presencia de un disolvente, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar la sal de maleato de indacaterol.

10 En una realización más particular del segundo aspecto, proporciona un proceso para preparar maleato de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto con ácido maleico en presencia de un disolvente, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar una solución y mantener la mezcla de reacción hasta que se obtenga un precipitado, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar la sal de maleato de indacaterol.

20 En una realización más particular del segundo aspecto, proporciona un proceso para preparar el maleato de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- 25 a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto, con ácido maleico en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v), a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar una solución y mantener la mezcla de reacción hasta que se obtenga un precipitado, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa i) para proporcionar la sal de maleato de indacaterol.

30 En una realización más preferida del segundo aspecto, proporciona un proceso para preparar la sal de maleato de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- 35 a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto, con ácido maleico en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de etanol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v), a la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar una solución y mantener la mezcla de reacción hasta que se obtenga un precipitado, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar la sal de maleato de indacaterol.

40 En una realización más preferida del segundo aspecto, proporciona un proceso para preparar la sal de maleato de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- 45 a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto, con ácido maleico en presencia de un disolvente, en el que el disolvente es una mezcla de etanol y agua en una relación de 10:1 a 5:1 (v/v), a la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar una solución y mantener la mezcla de reacción hasta que se obtenga un precipitado, y
- b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar la sal de maleato de indacaterol.

50 Los disolventes adecuados utilizados en las etapas a) y/o b-i) son aquellos en los que la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol obtenida tiene una baja solubilidad, en los que la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol tiene un intervalo de solubilidad de 10 mg/ml a 33 mg/ml. Los disolventes adecuados utilizados en las etapas a) y/o b-i) comprenden un disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente de las etapas a), a-i) y/o b-i) comprende una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Preferentemente, el disolvente orgánico es un disolvente polar. Preferentemente, el disolvente de las etapas a), a-i) y/o b-i) comprende una mezcla de un disolvente polar y agua. Preferentemente, los disolventes polares son alcoholes y disolventes de éster y cetona. Más preferentemente, el disolvente de las etapas a), a-i) y/o b-i) comprende una mezcla de un alcohol y agua. Los alcoholes adecuados son alcoholes C1-C6 lineales o ramificados, tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente de la etapa a) comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v). Más preferentemente, el disolvente de la etapa a) comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 5:1 (v/v) ya que la pureza de la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol obtenida de este modo mejora.

65 Ventajosamente, el uso de la mezcla de etanol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v), preferentemente en una relación de 10:1 a 5:1 (v/v), a la temperatura de reflujo del disolvente aumenta la pureza química y enantiomérica y el rendimiento de la sal de maleato de indacaterol obtenida de este modo.

Los disolventes adecuados utilizados en la etapa a-i) son aquellos en los que el indacaterol obtenido es soluble, en

los que la solubilidad del indacaterol en el disolvente varía de 33 mg/ml a 100 mg/ml. Los disolventes adecuados utilizados en la etapa a-i) son disolventes orgánicos. Preferentemente, los disolventes orgánicos son disolventes polares. Los disolventes polares adecuados son disolventes hidrocarbonados halogenados, alcoholes, ésteres, cetonas, disolventes de éter y mezclas de los mismos. Los alcoholes adecuados son alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, tales como metanol, etanol, 1-propanol e isopropanol. Los disolventes hidrocarbonados halogenados adecuados son diclorometano y cloroformo. Los disolventes de éster adecuados son acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y acetato de isobutilo. Los disolventes de cetona adecuados son acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona. Los disolventes de éter adecuados son dietil éter, dipropil éter, difenil éter, isopropil éter, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano.

Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol preparada mediante el proceso del segundo aspecto de la invención puede purificarse adicionalmente. Más preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido maleico para proporcionar maleato de indacaterol puede purificarse por recristalización.

El tercer aspecto de la presente invención también proporciona un proceso para preparar indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- i. hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto, con una base en presencia de un disolvente para proporcionar indacaterol, y
- ii. aislar el producto obtenido en la etapa i)

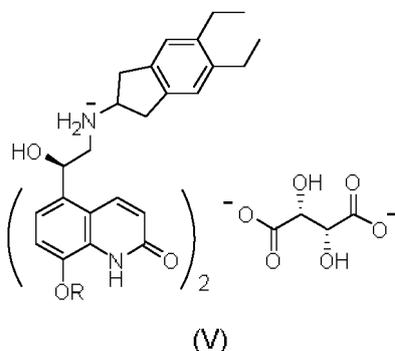
Las bases adecuadas pueden ser bases inorgánicas seleccionadas entre hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio, y mezclas de los mismos. La cantidad de base utilizada puede estar al menos en una relación molar de 1:1 de base a con respecto al solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol. Los disolventes adecuados pueden ser aquellos definidos en el segundo aspecto.

El disolvente adecuado utilizado en la etapa i) comprende un disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente de la etapa i) comprende una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Preferentemente, el disolvente orgánico es un disolvente polar. Preferentemente, el disolvente de la etapa i) comprende una mezcla de un disolvente polar y agua. Los disolventes polares adecuados son alcoholes y disolventes de éster y cetona. Más preferentemente, el disolvente de la etapa i) comprende una mezcla de un alcohol y agua. Los alcoholes adecuados son alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados, tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente de la etapa i) comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v). Más preferentemente, el disolvente de la etapa i) comprende una mezcla de un alcohol y agua en una relación de 10:1 a y 5:1 (v/v) ya que la pureza de la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol obtenida de este modo mejora.

#### Proceso para preparar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol

Por tanto, un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar el solvato mixto como se define en el primer aspecto de la presente invención, que comprende las etapas de:

- i. eliminar el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) por hidrogenación en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico,



en el que el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) es un grupo protector de hidroxilo

- ii. eliminar el disolvente de la etapa i), y
- iii. disolver el producto en bruto obtenido en la etapa ii) en una mezcla disolvente que comprende etanol y agua y dejar reposar hasta que se obtenga un precipitado, y

iv. aislar el precipitado obtenido en la etapa iii) para proporcionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol del primer aspecto.

- 5 Los grupos protectores de hidroxilo adecuados R del compuesto de fórmula (V) son aquellos que pueden desprotegerse por hidrogenación tales como 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y 2-clorobencilo. Preferentemente, el grupo protector de hidroxilo R es bencilo y 4-metoxibencilo. Más preferentemente, el grupo protector de hidroxilo R es bencilo.
- 10 La etapa de hidrogenación i) se realiza en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico. Los catalizadores adecuados se seleccionan entre catalizador de Pd, Pt, Rh, Ru, Ni, Fe, Zn e Ir. Preferentemente, los catalizadores adecuados se seleccionan entre paladio (0) (Pd (0)), hidróxido de paladio (Pd(OH)<sub>2</sub>), paladio sobre carbono activado (Pd/C), paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbono, platino, platino sobre carbono activado y níquel Raney™. También puede usarse una combinación de catalizadores. Mucho más preferentemente, el catalizador es paladio sobre carbono activado e hidróxido de paladio (Pd(OH)<sub>2</sub>). La cantidad de catalizador no es crítica y puede ser igual o inferior al 10 % en peso con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula (V). Por otra parte, la hidrogenación tiene lugar en un intervalo de presión de hidrógeno de 0,5 a 10 atm (de 0,05 a 1,01 MPa). Mucho más preferentemente, la presión de hidrógeno es de 0,5 a 2 atm (0,05 a 0,20 MPa) puesto que se generan menos impurezas.
- 15 20 El disolvente orgánico utilizado en la etapa i) pueden ser disolventes polares y no polares. Preferentemente, el disolvente orgánico utilizado en la etapa de desprotección i) es un disolvente polar seleccionado entre alcoholes, ésteres, éteres, ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales, ramificados o cíclicos tales como ácido acético y mezclas de los mismos. Los ejemplos de alcoholes incluyen alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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. Preferentemente, el disolvente utilizado en la etapa i) es un disolvente polar seleccionado entre alcoholes, ácidos carboxílicos tales como ácido acético y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el disolvente es el ácido acético.
- 25 30 La temperatura de reacción utilizada en la etapa i) de acuerdo con el cuarto aspecto puede tener lugar en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. Preferentemente, la reacción se realiza a temperatura ambiente para que el solvato mixto se obtenga con alta pureza puesto que se generan menos impurezas.
- 35 40 En una realización particular, la etapa de hidrogenación i) se realiza en presencia de un catalizador como se ha definido anteriormente, en presencia de un disolvente polar seleccionado entre alcoholes, ácidos carboxílicos tales como ácido acético y mezclas de los mismos, a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno seleccionada de 0,5 a 10 atm (de 0,05 a 1,01 MPa).
- 45 50 En una realización particular, el disolvente se elimina parcialmente en la etapa ii) por destilación hasta que se obtiene un sólido húmedo. La destilación se realiza preferentemente a una temperatura inferior a 50 °C y al vacío puesto que se reduce el porcentaje de impurezas generadas.
- 55 El punto crucial del proceso de acuerdo con el cuarto aspecto es la etapa iii), en la que el producto en bruto de la etapa ii) se disuelve en una mezcla disolvente que comprende etanol y agua, preferentemente en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v). Más preferentemente, la relación de etanol y agua es de 5:1 a 1:1 (v/v). La temperatura de la etapa iii) puede ser desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla disolvente para proporcionar una solución. Preferentemente, la temperatura de la etapa iii) es la temperatura de reflujo de la mezcla disolvente.
- En una realización preferida, la etapa iii) del cuarto aspecto de la invención se realiza en presencia de la mezcla de etanol y agua en una relación molar de 5:1 a 1:1 (v/v) a temperatura de reflujo de la mezcla disolvente para proporcionar una solución y dejar reposar hasta que se obtenga un precipitado, y aislar el precipitado obtenido en la etapa iii) para proporcionar el solvato mixto del primer aspecto con un alto rendimiento y una alta pureza.
- 60 65 En una realización, la solución obtenida en la etapa iii) puede sembrarse con el solvato mixto como se define en el primer aspecto.
- En una realización, el solvato mixto de acuerdo con el primer y cuarto aspecto puede secarse. El secado puede realizarse a presión atmosférica o a presión reducida y a temperatura ambiente o a temperaturas inferiores a 50 °C. Preferentemente, el solvato mixto de acuerdo con el primer y cuarto aspecto puede secarse a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.
- Ventajosamente, el proceso del cuarto aspecto de la presente invención contribuye a la preparación del solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol del primer aspecto con una alta pureza química y enantiomérica. En

particular, la impureza sobrerreducida de fórmula (IV) y la impureza enantiomérica de fórmula (III) se reducen significativamente especialmente a la cristalización y aislamiento del solvato mixto de acuerdo con el primer aspecto.

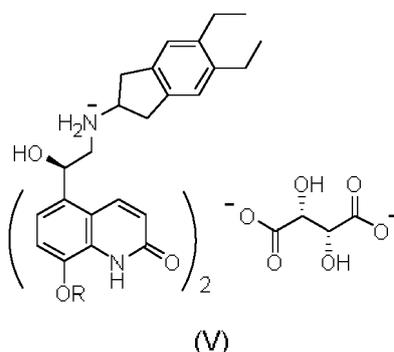
Por tanto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de acuerdo con el primer aspecto preparado mediante el proceso del cuarto aspecto se obtiene con una alta pureza química, teniendo una concentración de la impureza de fórmula (IV) inferior al 0,3 % medida por HPLC. Preferentemente, la concentración de la impureza de fórmula (IV) es inferior al 0,1 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de la impureza de fórmula (IV) es inferior al 0,05 % medida por HPLC. Aún más preferentemente, la concentración de la impureza de fórmula (IV) es inferior al 0,03 % medida por HPLC.

Por tanto, el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de acuerdo con el primer aspecto preparado mediante el proceso del cuarto aspecto se obtiene ventajosamente con una alta pureza enantiomérica de al menos el 99,90 %, preferentemente de al menos el 99,95 %, más preferentemente de al menos el 99,99 % medida por HPLC, teniendo una concentración de la impureza de enantiómero (S) de fórmula (III) inferior al 0,1 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) es inferior al 0,05 % medida por HPLC. Aún más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) es inferior al 0,03 % medida por HPLC.

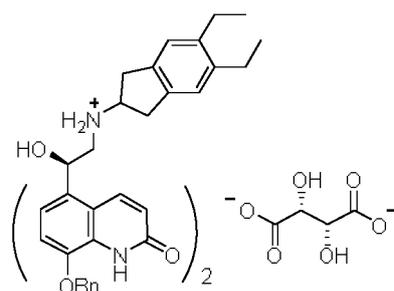
Ventajosamente, el uso de la misma mezcla disolvente de etanol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v) ya sea en la etapa de cristalización del solvato mixto como se define en el primer aspecto y en la preparación de la sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, preferentemente su sal de maleato, simplifica significativamente la operabilidad, los costes y los controles de calidad, tales como el contenido de disolvente residual, a escala industrial.

Por otra parte, el indacaterol o sal del mismo, como maleato de indacaterol, preparado a través del solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol se obtiene ventajosamente con una alta pureza enantiomérica medida por HPLC de al menos el 99,90 %, preferentemente de al menos el 99,95 %, incluso más preferentemente de al menos el 99,99 %, teniendo una concentración de la impureza de enantiómero (S) de fórmula (III) inferior al 0,1 % medida por HPLC. Más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) es inferior al 0,05 % medida por HPLC. Aún más preferentemente, la concentración de la impureza de enantiómero (S) es inferior al 0,03 % medida por HPLC.

De acuerdo con el cuarto aspecto, el compuesto de fórmula (V) utilizado en la etapa i) contiene dos moléculas de indacaterol protegido, en las que el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) es un grupo protector de hidroxilo, y 1 molécula de ácido L-tartárico y puede estar presente en cualquier forma cristalina, solvato (incluyendo hidratos) o forma amorfa.



En una realización particular, el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) es bencilo, el compuesto es sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona (1:2) como se muestra a continuación.



En otra realización particular, el compuesto sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan)-2-ilamino-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2) está en forma sólida cristalina y puede prepararse de acuerdo con el ejemplo 6 del documento WO2014/154841.

5 En una realización preferida, la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2) está en forma cristalina, también denominada forma II, caracterizada por al menos uno de los siguientes:

- 10 a) Un IR que tiene las bandas características a aproximadamente 3380, 3329, 3047, 2963, 1664, 1585, 1339, 1058, 834 y 743  $\text{cm}^{-1}$ ; o  
 b) Un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico agudo con un inicio a 209-211  $^{\circ}\text{C}$  y un pico a 212-214  $^{\circ}\text{C}$ .

15 En una realización adicional, la forma sólida cristalina de sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), también denominada forma II, se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos de grados dos theta y los valores d de distancia interplanar; medidos con una fuente de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ ), que se muestran a continuación.

Ángulo $2\theta$ ( $^{\circ}$ ) ( $\pm 0,2$ )	valor d ( $\text{Å}$ )
4,5	19,51
10,7	8,22
12,0	7,33
12,4	7,13
13,5	6,55
14,2	6,22
14,8	5,97
17,3	5,11
18,0	4,91
19,0	4,66
19,2	4,61
25,8	3,44
27,2	3,27

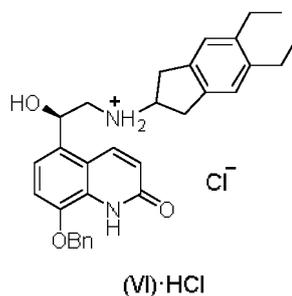
20 En una realización adicional, la forma sólida cristalina de sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), también denominada forma II, se caracteriza adicionalmente porque proporciona un patrón de DRXP sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

25 Ventajosamente, la sal de L-tartrato (1:2) de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona en forma sólida cristalina, denominada forma II, es útil para la fabricación del solvato mixto de indacaterol como se define en el primer aspecto puesto que mejora la pureza del solvato mixto de indacaterol.

30 En otra realización del cuarto aspecto, la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), puede obtenerse a partir de la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona, que puede prepararse a partir del ejemplo 3 del documento WO2004/076422 o del ejemplo 2 del documento WO2014/154841.

35 En una realización más preferida, el proceso para preparar sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), comprende las etapas de:

- i. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI)-HCl, la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona,



5 en la que la relación molar de indacaterol protegido y ácido clorhídrico es 1:1, con una base en presencia de un disolvente orgánico y agua para proporcionar (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona, y

- 10 ii. hacer reaccionar el producto de la etapa i) con ácido L-tartárico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar la sal de L-tartrato (1:2) de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona, y
- 10 iii. aislar el producto obtenido en la etapa ii)

Las bases adecuadas utilizadas en la etapa i) pueden ser bases inorgánicas seleccionadas entre hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de calcio, sodio, magnesio, potasio, litio y cesio.

15 Los disolventes orgánicos adecuados utilizados en la etapa i) pueden ser disolventes polares tales como diclorometano, tetrahidrofurano, disolventes de éster tales como formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, malonato de etilo y disolventes de cetona tales como acetona, metil etil cetona o 2-butanona, ciclopentanona, ciclohexanona, 3-pentanona. Preferentemente, el disolvente utilizado en la etapa i) es diclorometano.

20 La cantidad de ácido L-tartárico utilizada en la etapa ii) para proporcionar la sal de L-tartrato (1:2) de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona, está preferentemente en una relación molar de 1:2 de ácido L-tartárico con respecto al compuesto (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona.

25 Los disolventes orgánicos adecuados utilizados en la etapa ii) pueden ser disolventes polares tales como alcoholes, cetonas y mezclas de los mismos. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol e isopropanol. Las cetonas adecuadas incluyen acetona, metil etil cetona o 2-butanona, ciclopentanona, ciclohexanona, 3-pentanona.

30 En una realización más preferida, la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona (1:2) se obtiene en forma sólida cristalina II usando una mezcla de metanol y acetona como disolvente en la etapa ii).

35 En una realización particular, la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona (1:1) de la etapa i) está en forma sólida cristalina.

Preferentemente, la forma sólida cristalina de la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona (1:1), denominada forma II, se caracteriza por al menos uno de los siguientes:

- 40 a) Un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) que tiene picos característicos a aproximadamente 4,0, 8,1, 14,3 y 16,3  $\pm$  0,2 grados dos theta (es decir, el ángulo de Bragg); valores medidos con una fuente de CuK $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,541874 Å), o
- b) Un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico con un inicio a 251-253 °C.

45 En una realización adicional, la forma sólida cristalina de la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona (1:1), denominada forma II, se caracteriza adicionalmente porque el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende adicionalmente los siguientes picos a aproximadamente 4,0, 5,6, 8,1, 10,0, 14,3, 16,3 y 24,1  $\pm$  0,2 grados dos theta; valores medidos con una fuente CuK $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,541874Å).

50 En una realización adicional, la forma sólida cristalina de la sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietyl]-1H-quinolin-2-ona (1:1), denominada forma II, se caracteriza adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene los siguientes picos característicos de grados dos theta y los valores d de distancia interplanar; medidos con una fuente de CuK $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,541874Å), que se muestran a continuación.

Ángulo 2θ (°) (± 0,2)	valor d (Å)
4,0	21,74
5,6	15,52
8,1	10,83
10,0	8,81
14,3	6,17
16,3	5,41
24,1	3,68

5 En una realización adicional, la invención proporciona la forma sólida cristalina de sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:1), denominada forma II, caracterizada porque proporciona un patrón de DRXP sustancialmente de acuerdo con la Figura 5.

10 Ventajosamente, la forma II de sal de clorhidrato (1:1) de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona es muy útil para preparar la sal de L-tartrato (1:2) de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietil)indan-2-ilamino-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona con una alta pureza y un alto rendimiento.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere al uso de solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en el primer aspecto para preparar indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente maleato de indacaterol, con una alta pureza química y enantiomérica y un alto rendimiento.

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

## PARTE EXPERIMENTAL

### 20 Métodos generales

#### Resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H)

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

#### 30 Análisis elemental (AE)

Se registraron análisis elementales en un analizador elemental LECO CHNS-932. Equipado con un detector de absorción de IR y un detector CT de conductividad térmica.

#### 35 Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Se registraron análisis CDB en un calorímetro Mettler Toledo CDB822e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 µl; atmósfera de nitrógeno seco a una caudal de 50 ml/min; velocidad de calentamiento de 10 °C/min entre 30 y 300 °C. La recopilación y evaluación de datos se realizó con el software STARE.

#### 40 Espectrometría de infrarrojos (IR)

Se registraron análisis de espectrometría de infrarrojos en un aparato de espectro TF-IR Perkin Elmer One usando un accesorio Perkin Elmer ATR.

#### 45 Difracción de rayos X de polvo (DRXP)

50 El patrón de DRXP de la Figura 1 se obtuvo en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiación CuKα<sub>1</sub> (λ = 1,54056 Å) en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un DTP de recuento de fotones individuales VANTEC-1, un monocromador de germanio, una platina de muestras de cambio automático de noventa posiciones, rendijas de divergencia fija y Soller radial. La muestra se midió en barridos de 60

minutos en un intervalo de 4 ° a 40 ° en 2θ. Programas utilizados: recopilación de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 y evaluación con EVA V.12.0.

- 5 Los patrones DRXP de las figuras 4 y 5 se obtuvieron usando un difractor de polvo Philips X'Pert, equipado con una fuente de CuKα ( $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ ;  $K\alpha_2/\alpha_1 = 0,5$ ) y un detector proporcional, que opera a 50 kV y 40 mA. Cada muestra se escaneó entre 3 ° y 40 ° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,03 ° y una velocidad de escaneo de 1 s/etapa. Recopilación de datos realizada con High Score Plus.

### 10 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Se usó HPLC para determinar la pureza enantiomérica del maleato de indacaterol y del L tartrato de indacaterol de la presente invención.

Se usó la máquina HP 1090M HPLC con las siguientes condiciones:

- 15 Columna: Chiralpak-AD-H 0,25 m x 4,6 mm, 5 μm  
 Temperatura de la columna: 35 °C  
 Volumen de inyección: 10 μl  
 Disolvente: metanol  
 20 Fase móvil: n-hexano + etanol + metanol 84:8,8:0,5 v/v/v  
 Caudal: 1,3 ml/min  
 Detección: UV a 260 nm  
 Tiempo de ejecución: 13 min  
 Tiempo de retención relativo:  
 25 Maleato de (R)-indacaterol: 1  
 Maleato de (S)-indacaterol: 1,58

### Ejemplos

- 30 **Ejemplo 1. Sal de clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:1)**

- Una mezcla de 8-benciloxi-5-(1 R)-2-bromo-1-[*terc*-butildimetilsililoxi]-etil-quinolin-2-1H-ona (1,0 kg), clorhidrato de 2-amino-5,6-dietilindano (0,51 kg), NaHCO<sub>3</sub> (0,43 kg) en DMSO (1,0 l) se calentaron a 65 °C en atmósfera inerte. La suspensión obtenida se calentó a 125 °C y se agitó durante 6 h. La solución de color marrón obtenida se enfrió a 80-85 °C y se añadió tolueno (5,0 l). Después, la solución parduzca se enfrió a 50-55 °C y se añadió agua (5,0 l). La mezcla resultante se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante 15 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2,0 l). Las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua. La fase orgánica se concentró a 35 °C a presión reducida. El aceite parduzco obtenido se disolvió en etanol (4,0 l) y se destilaron 3,0 l de la mezcla disolvente a 70 °C a presión reducida. Se añadió una solución de etanol (1,4 l) y ácido clorhídrico al 37 % (0,44 l) a una temperatura inferior a 70 °C. La solución obtenida se agitó a 70-72 °C durante 24 h y después se enfrió a 0-5 °C durante 2 h y se agitó a este intervalo de temperatura durante 1 h. El sólido obtenido se filtró, se lavó con una mezcla fría de etanol y ácido clorhídrico al 37 % (21:4), se lavó con isopropanol frío y se secó a 40 °C.  
 Rendimiento: 0,76 kg (71 %)  
 45 Pureza (HPLC): 99,53 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 98,60 %  
 CDB (10 °C/min): Pico endotérmico agudo con un inicio a 251-253 °C.

### 50 **Ejemplo 2. Sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2)**

- Se agitó clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (25 g) con diclorometano (125 ml) y una solución de carbonato de sodio (5,8 g) en agua (125 ml) a 20-25 °C durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua (50 ml). La fase orgánica se concentró a 35 °C a presión reducida. El aceite parduzco obtenido se disolvió en metanol (150 ml) y se destiló parcialmente el disolvente (50 ml) a 35 °C a presión reducida. Se añadió acetona (100 ml) y la solución resultante se sembró con la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2). Se añadió una solución de ácido L-(+)-tartárico (7,3 g) en metanol (100 ml) durante 30 minutos a 30 °C. La suspensión de color blanco obtenida se enfrió a 20-25 °C, se agitó durante 1 h, se filtró, se lavó con una mezcla de acetona y metanol (1:2) y se secó a 40 °C durante 4 horas.  
 60 Rendimiento: 19,5 g (73 %)  
 Pureza química (HPLC): 99,66 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 99,40 %  
 CDB (10 °C/min): Pico endotérmico agudo con inicio a 209-211 °C y un pico a 212-214 °C, debido a la fusión y la descomposición inicial.

- 65 **Ejemplo 3. Preparación de solvato mixto de tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona**

- Una solución de sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2) (25,0 g, 44,8 mmol) en ácido acético (125 ml) se agitó con Pd/C al 5 % (1,9 g) a una presión de 1 atm (0,10 MPa) de hidrógeno a 20-25 °C durante 5 h. La mezcla se filtró sobre un lecho de adyuvante de filtración, que se aclaró con ácido acético. El filtrado se concentró a 35 °C a presión reducida hasta que se obtuvo una pasta espesa de color blanco. Se añadió etanol (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante un tiempo y se concentró a 35 °C a presión reducida. Se añadió más etanol (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante un tiempo y se concentró a 35 °C a presión reducida. Se añadió una mezcla de 125 ml de etanol y agua (5:2) al sólido espeso de color blanco obtenido y la mezcla resultante se agitó y calentó a 70-80 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió a 70 °C y se sembró. La suspensión obtenida se enfrió a 20-25 °C durante 2 h 30 min, se enfrió a 0-5 °C y se agitó a este intervalo de temperatura durante 1 h. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con una mezcla fría de etanol y agua (5:2) y se secó al vacío a 20 °C durante 5 horas.
- Rendimiento: 17,6 g (84 %)
- Pureza química (HPLC): 98,95 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 99,99 %
- 15 CDB (10 °C/min): Primer pico endotérmico ancho con inicio a 99 °C (-85 J/g), debido a la evaporación del disolvente (proceso de desolvatación), segundo pico endotérmico agudo con inicio a 176 °C (-71 J/g), debido a la fusión y descomposición inicial, y tercer pico endotérmico ancho con inicio a 197 °C (-80 J/g), debido a la descomposición.
- ATG (10 °C/min): Se observó una pérdida de peso continua. Una primera etapa desde 30 °C y 160-170 °C debido a la evaporación del disolvente (evaporación) y pérdida de peso adicional a partir de 175 °C debido a la descomposición.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ/ppm (TMS) 8,20 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,44 (c, J = 6 Hz, 0,4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,17-2,75 (m, 6H), 2,58 (c, J = 8 Hz, 4H), 1,12 (t, J = 8 Hz, 6H), 1,05 (t, J = 6 Hz, 0,6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH).
- 25 Análisis elemental: Calculado: 64,91 % de C, 7,06 % de H, 5,61 % de N; Encontrado: 64,51 % de C, 6,91 % de H, 5,90 % de N

#### Ejemplo 4. Preparación de solvato mixto de tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil)indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

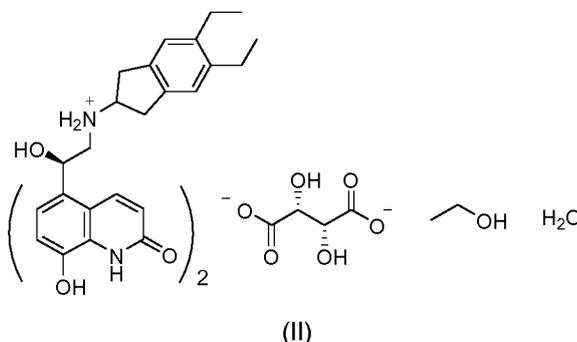
- 30 Una solución de 9,5 g (17,0 mmol) de sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), preparada en el ejemplo 2 (Pureza química (HPLC): 99,66 %; Pureza enantiomérica (HPLC): 99,40 %), en ácido acético (48 ml) se agitó con Pd/C al 5 % (0,7 g) a una presión de 1 atm (0,10 MPa) de hidrógeno a 20-25 °C durante 5 h. La mezcla se filtró sobre un lecho de adyuvante de filtración, que se aclaró con ácido acético. El filtrado se concentró a 35 °C a presión reducida hasta que se obtuvo una pasta espesa de color blanco. Se añadió etanol (40 ml) y la suspensión resultante obtenida se agitó a 35 °C durante un tiempo y se concentró a 35 °C a presión reducida hasta que se obtuvo un sólido espeso de color blanco. Pureza química (HPLC): 98,94 %; impureza de fórmula (IV): 0,3 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 99,10 %. Se añadió etanol (40 ml) al sólido de color blanco anterior y la suspensión de color blanco obtenida se agitó a 35 °C durante un tiempo y se concentró a 35 °C a presión reducida. El sólido de color blanco obtenido se agitó con una mezcla de 40 ml de etanol y 20 ml de agua y se calentó a 70-80 °C hasta que se obtuvo una solución. La solución se enfrió a 70 °C y se sembró. La suspensión obtenida se agitó a 65-70 °C durante 1 h, se enfrió a 20-25 °C durante 3 h 30 min, se enfrió a 0-5 °C y se agitó a este intervalo de temperatura durante 1 h. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con una mezcla fría de etanol y agua (5:2).
- 35 Pureza química (HPLC): 99,64 %; impureza de fórmula (IV): 0,09 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 100,00 %
- 40
- 45

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

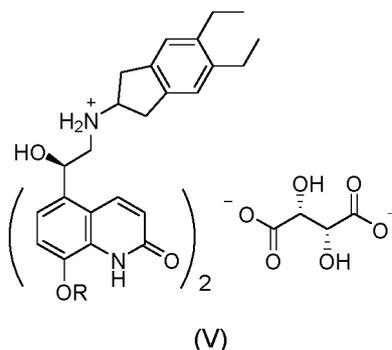
- 50 Se suspendió sal de L-tartrato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (1:2) obtenida en el ejemplo 4 en 22 ml de una mezcla de etanol y agua (100:15). Se añadió ácido maleico (2,0 g, 17,0 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo. La solución obtenida se enfrió a 65-70 °C y se sembró, se enfrió a 20-25 °C durante 3 h 30 min, se enfrió a 0-5 °C y se agitó a este intervalo de temperatura durante 1 h. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con una mezcla fría de etanol y agua (100:15) y se secó al vacío a 40-45 °C.
- Rendimiento: 6,5 g (75 %)
- 55 Pureza química (HPLC): 99,87 %; impureza de fórmula (IV): 0,04 %. Pureza enantiomérica (HPLC): 100,00 %
- CDB: Endoterma aguda con un inicio a 207 °C.
- El análisis por DRXP coincide con la forma sólida Qalpha descrita en el documento WO2008/025816.

## REIVINDICACIONES

1. Un solvato mixto de etanol y agua de sal de L-tartrato de indacaterol, compuesto de fórmula (II), en la que la relación molar de indacaterol a ácido L-tartárico es de 2:1, en la que la relación molar de indacaterol a etanol es 2:1 y en la que la relación molar de indacaterol a agua es de 2:1.



2. El solvato mixto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque está en forma sólida cristalina.
3. El solvato mixto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la forma sólida cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) que tiene picos característicos a 4,9, 11,4, 14,9, 19,1, 23,2 y  $24,2 \pm 0,2$  grados dos theta.
4. El solvato mixto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado adicionalmente por un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico característico con un inicio a 175-177 °C.
5. Un proceso para preparar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:
- i. eliminar el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) por hidrogenación en presencia de un catalizador y un disolvente orgánico,

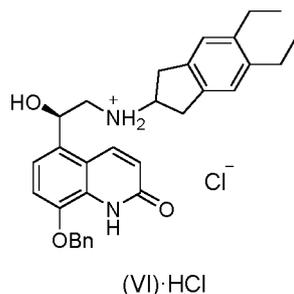


- en el que el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) es un grupo protector de hidroxilo
- ii. eliminar el disolvente de la etapa i), y
  - iii. disolver el producto en bruto obtenido en la etapa ii) en una mezcla disolvente que comprende etanol y agua y dejar reposar hasta que se obtenga un precipitado, y
  - iv. aislar el sólido obtenido en la etapa iii) para proporcionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente de la etapa iii) es una mezcla de etanol y agua en una relación de 10:1 a 1:1 (v/v).
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el grupo protector R del compuesto de fórmula (V) de la etapa i) es bencilo, el compuesto sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), preferentemente en forma sólida cristalina.
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la forma sólida cristalina, denominada forma II, se caracteriza por al menos uno de los siguientes:

- a) Un IR que tiene las bandas características a 3380, 3329, 3047, 2963, 1664, 1585, 1339, 1058, 834 y 743  $\text{cm}^{-1}$ ; o  
 b) Un termograma de CDB que muestra un pico endotérmico con un inicio a 209-211  $^{\circ}\text{C}$  y un pico a 212-214  $^{\circ}\text{C}$ .

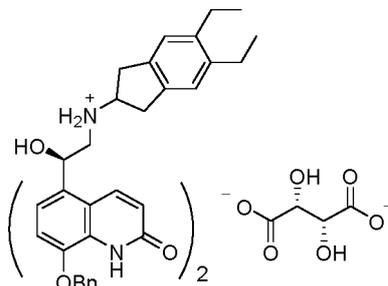
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), preferentemente en forma sólida cristalina II, se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

- i. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI)-HCl, clorhidrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona,



en el que la relación molar de indacaterol protegido y ácido clorhídrico es 1:1, con una base en presencia de un disolvente orgánico y agua para proporcionar el compuesto (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona,

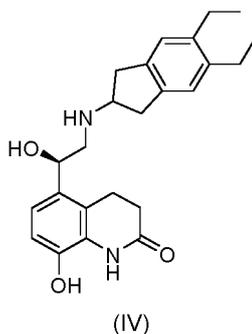
- ii. hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa i) con ácido L-tartárico en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar la sal de L-tartrato de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-1H-quinolin-2-ona (1:2), y



- iii. aislar el producto de la etapa ii)

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el disolvente orgánico de la etapa ii) es una mezcla de metanol y acetona.

11. El solvato mixto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que tiene menos del 0,3 % de impureza de fórmula (IV), según se mide por HPLC.



12. Un proceso para la fabricación de una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, que comprende al menos las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en las reivindicaciones 1 a 4, con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido maleico, en presencia de un disolvente, y  
b) aislar el producto obtenido en la etapa a) para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol

o, como alternativa,

10 a-i) hacer reaccionar el solvato mixto de sal de L-tartrato de indacaterol como se define en las reivindicaciones 1 a 4, con una base en presencia de un disolvente para proporcionar indacaterol

b-i) hacer reaccionar el indacaterol obtenido en la etapa a-i) con un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente ácido maleico, en presencia de un disolvente, y

15 c-i) aislar el producto obtenido en la etapa b-i) para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, en el que el disolvente utilizado en las etapas a) y/o b-i) comprende una mezcla de un alcohol y agua, preferentemente una mezcla de etanol y agua.

20 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la relación del etanol al agua es de 10:1 a 1:1 (v/v).

15. El uso del solvato mixto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una sal farmacéuticamente aceptable de indacaterol, preferentemente maleato de indacaterol.

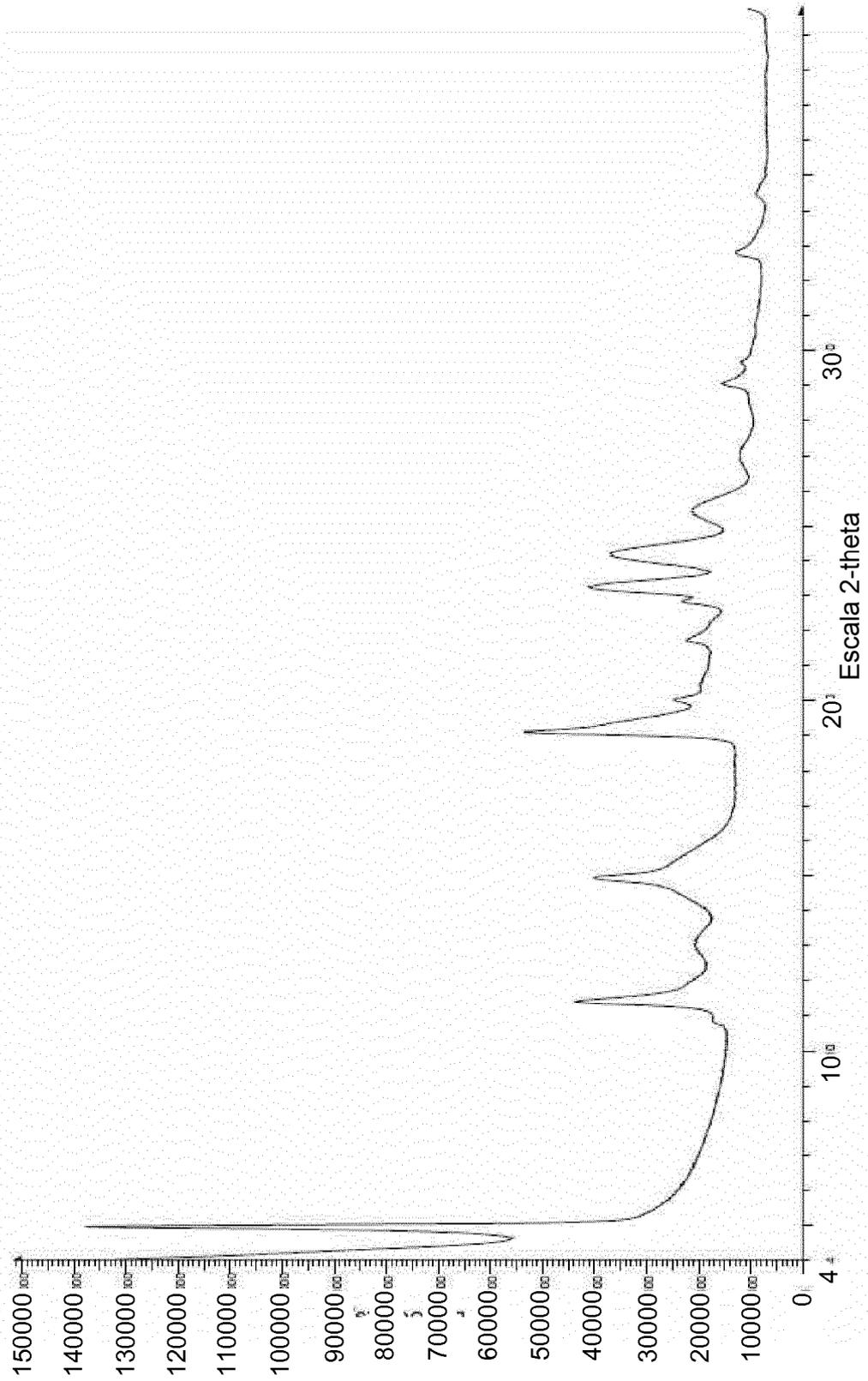


FIG.1

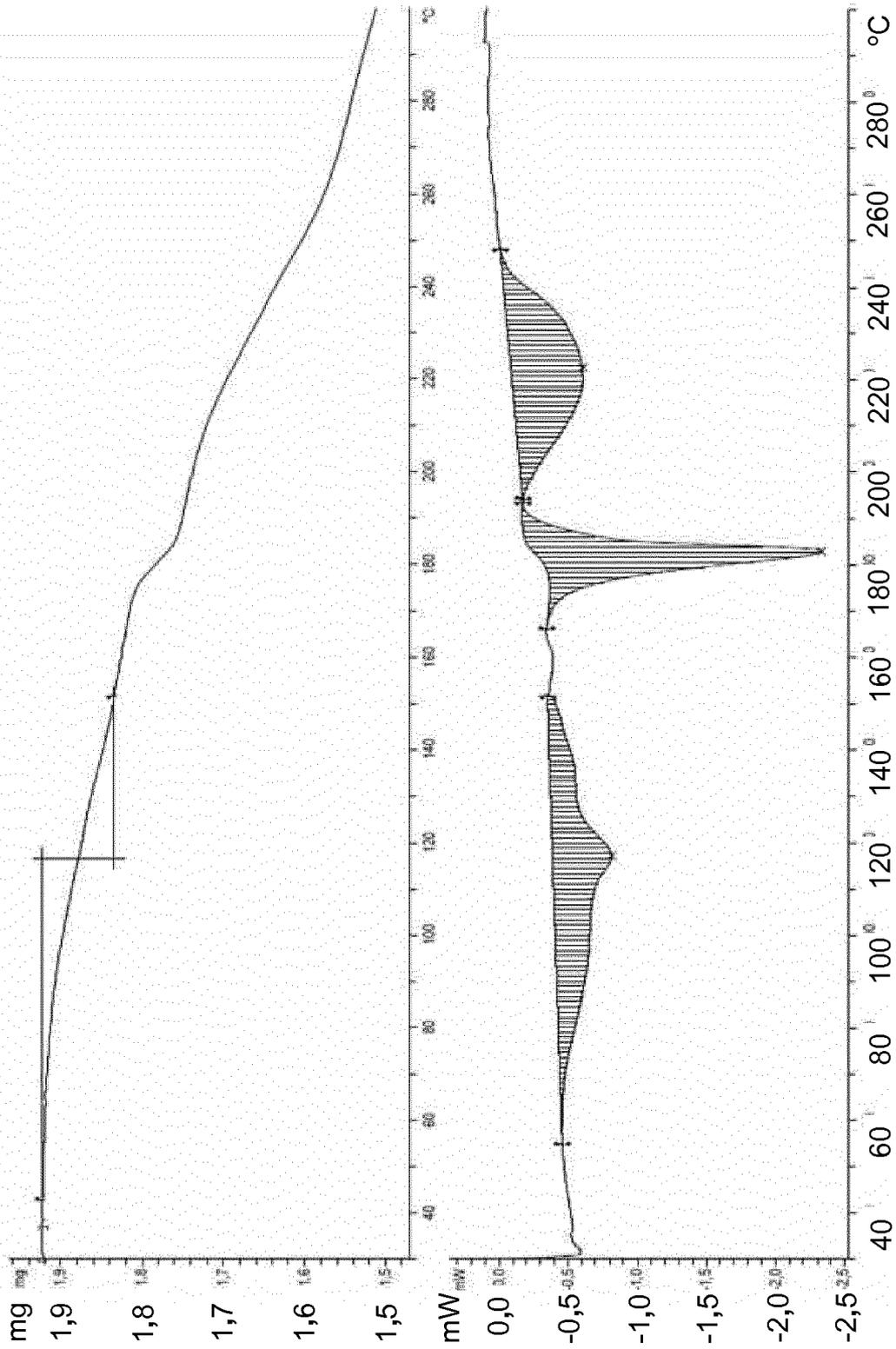


FIG.2

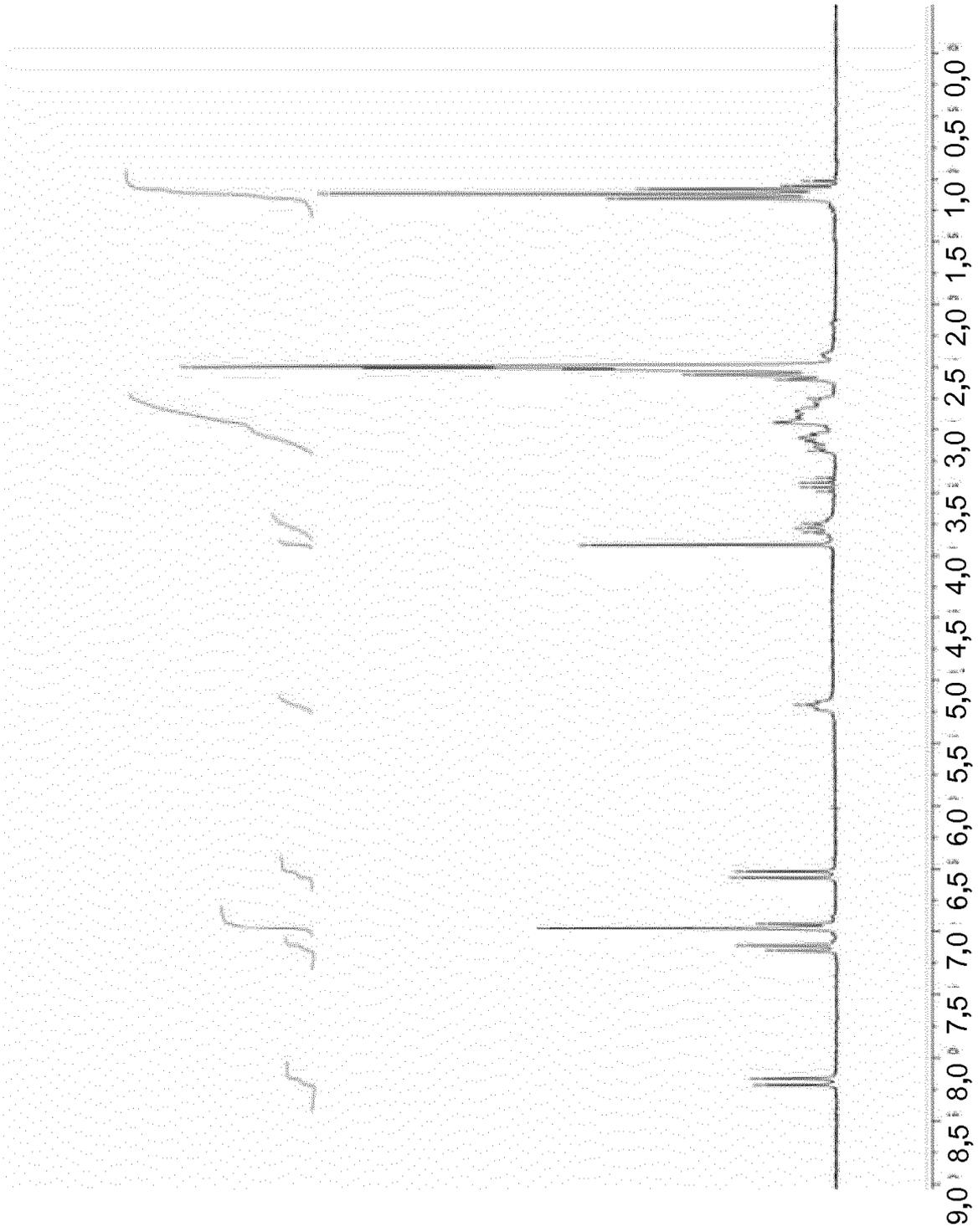


FIG.3

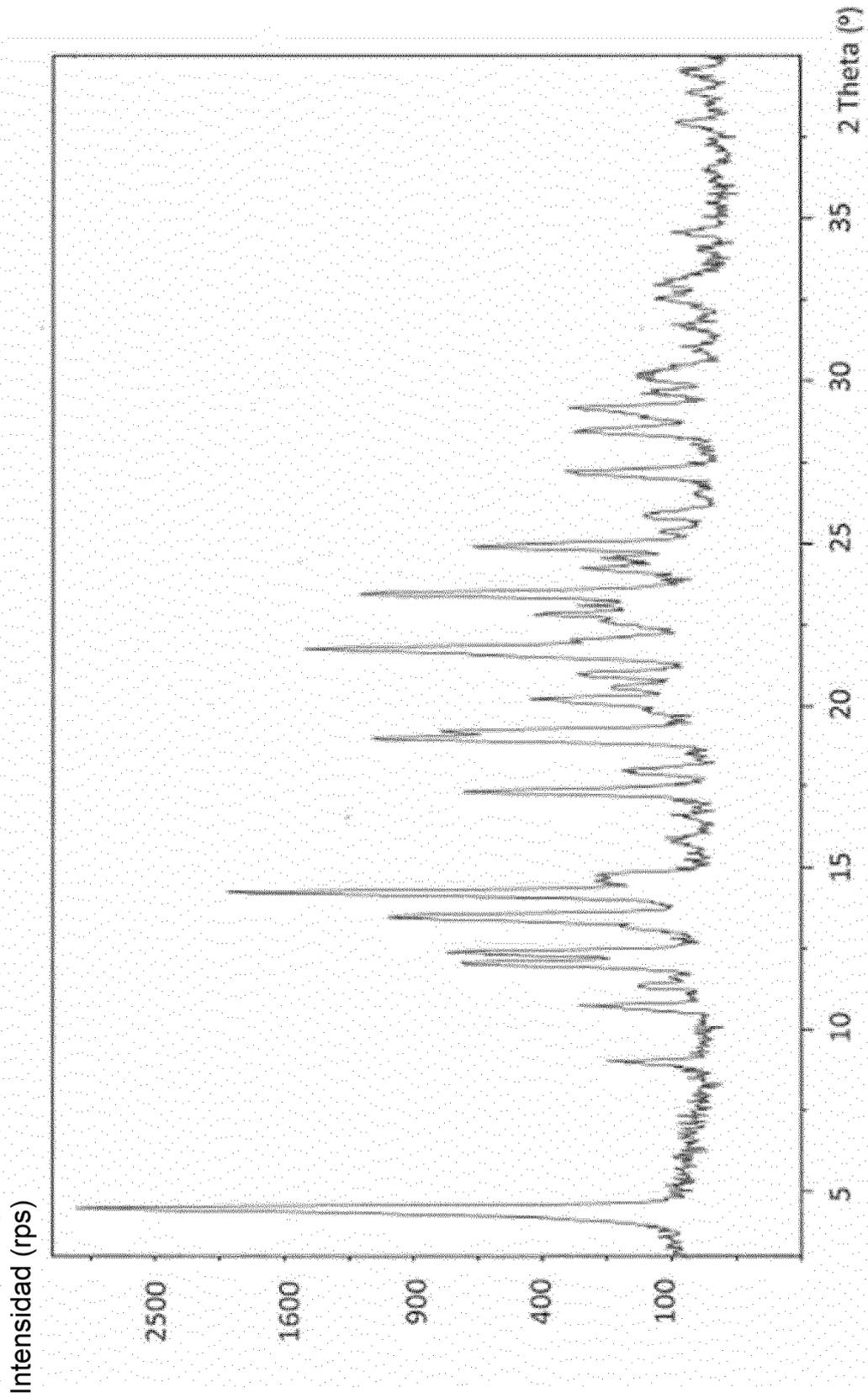


FIG.4

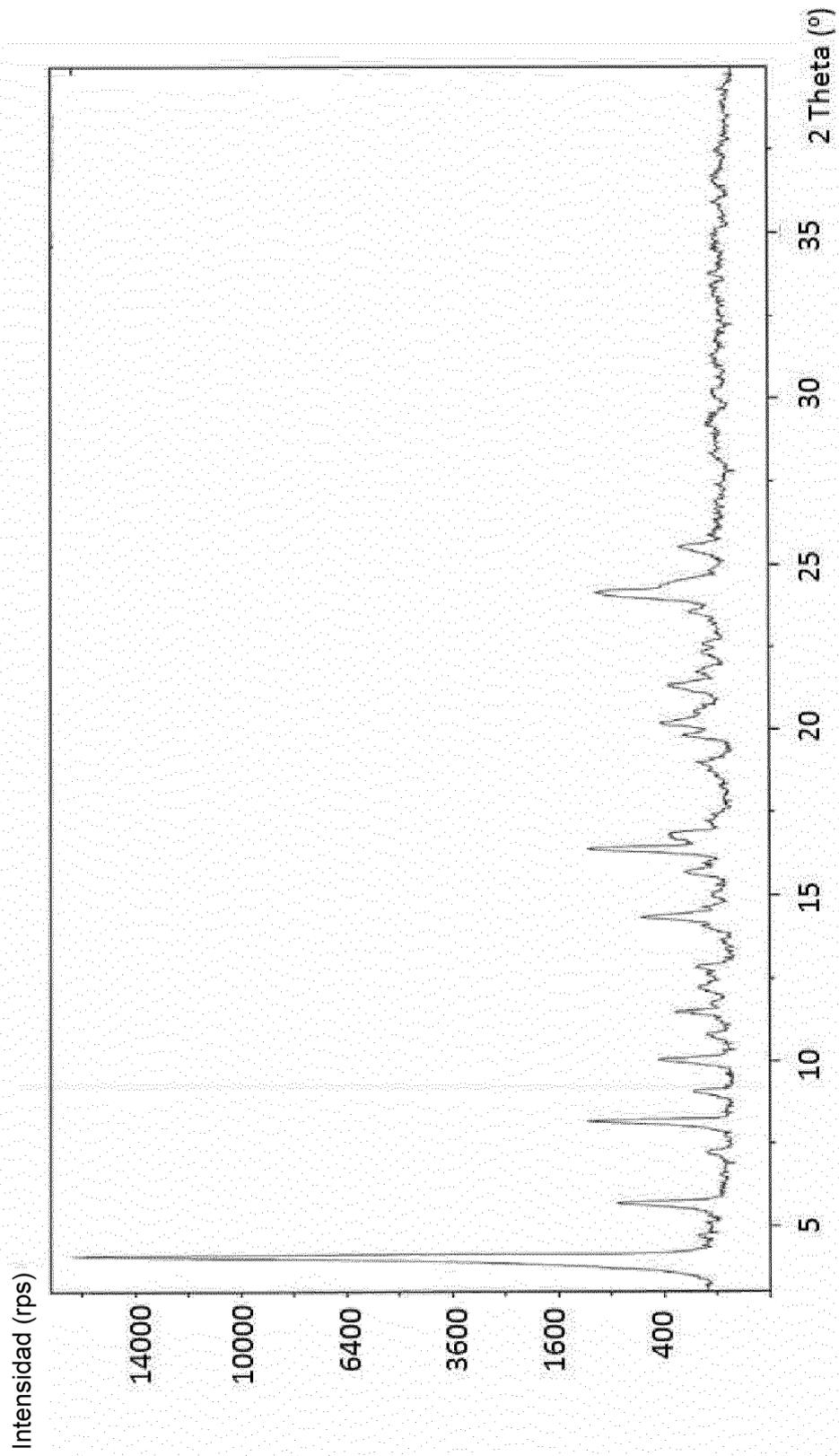


FIG.5