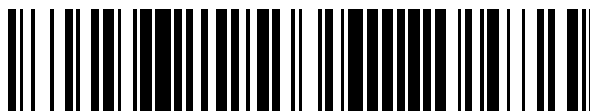


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 677**

51 Int. Cl.:

C07C 35/27 (2006.01)

C07C 211/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2016 PCT/IB2016/050249**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16116857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2016 E 16709126 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3247693**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de indanamina y nuevos compuestos intermedios de síntesis**

30 Prioridad:

20.01.2015 IT MI20150045

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

06.05.2020

73 Titular/es:

**OLON S.P.A. (100.0%)
Strada Rivoltana km. 6/7
20090 Rodano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BERTOLINI, GIORGIO;
CERA, PAOLANGELO;
COLLI, CORRADO;
FELICIANI, LAZZARO;
GASSA, FEDERICO;
BIANCHI, ALDO;
COLOMBO, FEDERICA;
MAIORANA, STEFANO y
NISIC, FILIPPO**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 758 677 T3

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

DESCRIPCIÓN

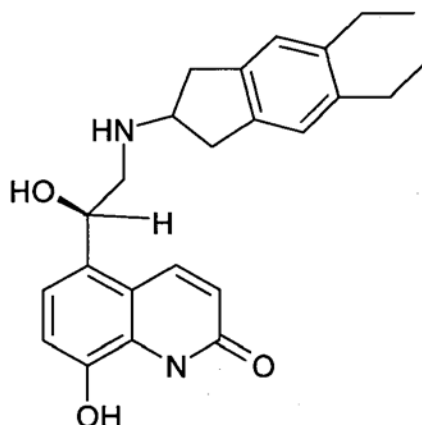
Procedimiento para la preparación de derivados de indanamina y nuevos compuestos intermedios de síntesis

Resumen de la invención

5 El contenido de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio clave en la síntesis de indacaterol. También son contenido de la invención nuevos compuestos intermedios de síntesis.

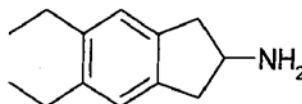
Campo técnico

Indacaterol es el nombre internacional no patentado del compuesto (R)-5-[2-[(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que tiene la fórmula siguiente:



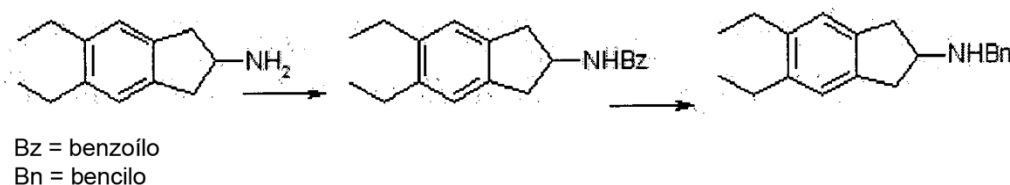
10 El indacaterol es un fármaco que actúa como agonista selectivo de los receptores beta-2 y está recomendado en el broncoespasmo y otras afecciones patológicas bronquiales como el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se conocen algunas síntesis del indacaterol que hacen uso de la 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina con la siguiente fórmula



15 o derivados N sustituidos de la misma, en particular el derivado N-bencilo, como compuestos intermedios clave. Dichos compuestos intermedios suelen producirse partiendo de la indanamina después de la protección del grupo amina. Por ejemplo, el documento WO03/076387 describe la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina partiendo de la indanamina protegida con trifluoroacetilo, por medio de dos reacciones consecutivas de Friedel-Crafts, seguida cada una de ellas por la reducción del grupo cetona introducido. El procedimiento anteriormente indicado tiene el inconveniente de requerir el aislamiento y la purificación de los compuestos obtenidos después de cada etapa de
20 reacción individual, resultando así en una complejidad de procedimiento relacionada con varios aislamientos de los compuestos intermedios y, obviamente, en una pérdida de rendimiento.

Además, la preparación del derivado en el que R es un grupo bencilo es descrita partiendo de la 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina, a cuyo grupo amina se hace reaccionar con cloruro de bencilo y luego se lo somete a reducción, según el siguiente esquema:



25 Como se puede notar, la preparación del derivado de bencilo recién documentado requiere dos etapas adicionales de reacción, que afectan a la economía de la síntesis y determina costes mayores, en particular en caso de producción industrial.

El documento WO 00/75114 describe la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina a partir de dietilbenceno; el procedimiento da como resultado rendimientos muy bajos y, además, el compuesto de partida (dietilbenceno) es particularmente costoso. Estos inconvenientes hacen que el procedimiento descrito en el documento WO00/75114 carezca de interés industrial.

- 5 Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar una síntesis de los compuestos de fórmula (I) que sea de realización simple y no requiera etapas complejas de aislamiento y purificación de los compuestos intermedios. También puede hacerse referencia al documento WO03/076387.

Objetos de la invención

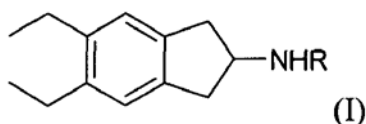
- 10 Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina o de un N-derivado de la misma que proporciona unos rendimientos y una pureza excelentes, a la vez que no requiere necesariamente el aislamiento y la purificación de todos los compuestos intermedios.

Es otro objeto de la invención proporcionar nuevos derivados intermedios versátiles que pueden ser usados en la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina o de un N-derivado de la misma, o como compuestos intermedios en la síntesis de otros compuestos químicos.

- 15 Descripción de la invención

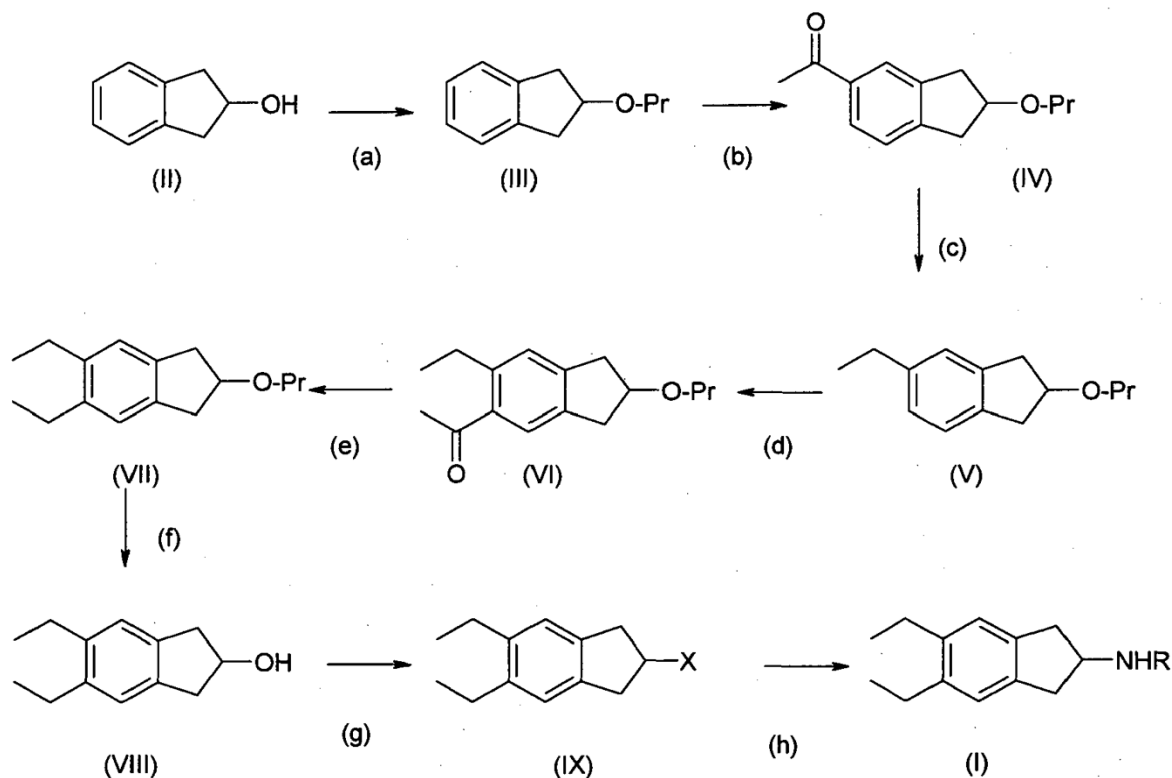
Se ha descubierto que es posible preparar la 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina o los N-derivados de la misma o las sales de la misma por medio de una síntesis simple que parte del indanol.

Por lo tanto, según uno de sus aspectos, el contenido de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

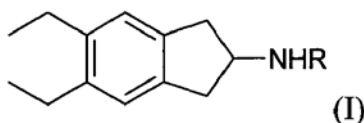


- 20 o de sales del mismo, en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector o activador de amina que comprende las siguientes etapas (a) a (g) según el siguiente Esquema (I):

Esquema (I)



en el que R es según se ha definido anteriormente, Pr es un grupo protector del oxígeno que no es escindible por hidrogenación y X es un grupo saliente para una sustitución nucleófila. En particular, es un contenido de la invención un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o de las sales del mismo, en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector o activador de amina que comprende:

- (a) proteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (III);
- (b) efectuar una reacción de Friedel-Crafts sobre el compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV);
- (c) reducir el compuesto de fórmula (IV) para obtener el compuesto de fórmula (V);
- (d) efectuar una reacción de Friedel-Crafts sobre el compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (VI);
- (e) reducir el compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula (VII);
- (f) desproteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII);
- (g) introducir el grupo saliente X en lugar del hidroxilo para obtener el compuesto de fórmula (IX);
- (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula R-NH₂ para obtener el compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, convertirlo en una sal del mismo.

En la presente memoria, se pretende que "grupo protector del oxígeno que no es escindible por hidrogenación" denote un grupo protector que no es eliminado por la reacción de reducción del primer grupo cetona introducido con la reacción de Friedel-Crafts. Tales grupos protectores incluyen acetilo, trifluoroacetilo y benzoilo y benzoilos sustituidos con sustituyentes desactivantes para la reacción de Friedel-Crafts.

Un grupo protector preferido según la presente invención es el grupo acetilo. En la presente memoria, se pretende que "grupo saliente X para una sustitución nucleófila" denote un grupo que permite la sustitución nucleófila en el compuesto (VIII). Tales grupos incluyen metanosulfonato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, trifluorometanosulfonato y halógenos; por ejemplo, cloro y bromo. Un grupo X preferido según la presente invención es el grupo metanosulfonato (también denominado grupo mesilato).

El "grupo protector o activador de amina" incluye bencilo y bencilo sustituido, estando este sustituido, por ejemplo, grupos donadores de electrones, siendo el bencilo sustituido un grupo preferido.

En la etapa (a) la protección del hidroxilo se puede llevar a cabo según técnicas conocidas para un experto en la especialidad, ventajosamente con un haluro de acilo; por ejemplo cloruro de acetilo, que no es costoso y resulta fácilmente eliminable. Además, el uso del cloruro de acetilo evita el aislamiento del compuesto de fórmula (III) y permite llevar a cabo la etapa (a) y la etapa (b) —es decir, la reacción de Friedel-Crafts— como una reacción en un único crisol, sin aislar, por lo tanto, el compuesto intermedio.

La reacción de Friedel-Crafts de la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un haluro de acilo —ventajosamente cloruro de acilo— y un ácido de Lewis —por ejemplo, AlCl₃— según técnicas conocidas. Preferiblemente, las proporciones molares de acetilo-indanol/haluro de acilo/ácido de Lewis son aproximadamente 1/2-4/1,5-3,5, más preferiblemente 1/3/2,5. La temperatura de reacción puede oscilar entre -15°C y +10°C, ventajosamente entre -10°C y +0°C; por ejemplo, aproximadamente -10°C.

Cuando las reacciones de las etapas (a) y (b) se llevan a cabo como una reacción en un único crisol, las proporciones molares de acetilo-indanol/haluro de acilo/ácido de Lewis son, preferiblemente, 1/4/2,5.

La disolución del volumen de reacción en la etapa (b) puede variar de 4 a 11 volúmenes, preferiblemente 4-6 volúmenes de disolvente, con respecto al producto de partida. Se ha observado de forma inesperada que la realización de la reacción a baja temperatura —por ejemplo, inferior a 0°C, ventajosamente inferior a -5°C; por ejemplo, aproximadamente -10°C—, y reduciendo la cantidad de disolvente usada, es posible reducir a la mitad la formación de los isómeros no deseados (es decir, los compuestos en los que el grupo introducido por la reacción de Friedel-Crafts está en las posiciones 3 y 6). De hecho, se ha observado que una disolución de 4-6 volúmenes (con respecto al compuesto de partida) permite obtener una mejora en la producción del compuesto deseado con

respecto al que se obtiene usando mayores volúmenes de disolvente. Puede comprenderse fácilmente que, además de un significativo aumento en el rendimiento de la reacción, esto implica también un uso reducido de disolvente que, desde un punto de vista industrial, lleva a un ahorro significativo, al reducir los costes de la materia prima y de eliminación. Este resultado es excepcional e inesperado.

5 La reacción de reducción de la etapa (c) se puede llevar a cabo según cualquier técnica posible conocida; por ejemplo, la hidrogenación catalítica de la cetona en un disolvente adecuado; por ejemplo, en un alcohol o en ácido acético —por ejemplo, en etanol, opcionalmente con la adición de ácido acético—, y usando Pd/C como catalizador. En la Sección Experimental que sigue se proporciona un ejemplo de una hidrogenación preferida de la etapa (c).

10 En la etapa (d), se repite la reacción de Friedel-Crafts de la etapa (b) para introducir el segundo sustituyente, preferiblemente en las condiciones descritas anteriormente.

A no ser que se desee, no es necesario aislar el compuesto intermedio de fórmula (VI), y la siguiente reacción de reducción de la etapa (e), efectuada ventajosamente según los procedimientos descritos en la etapa (c), puede llevarse a cabo en el producto en bruto de la reacción de la etapa (d).

15 Además, el compuesto (VII) puede no ser aislado y la reacción de desprotección de la etapa (f) se puede llevar a cabo en el producto en bruto de la reacción según cualquier procedimiento conocido en la técnica; por ejemplo, en un disolvente tal como un alcohol, en un entorno débilmente básico. A título de ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo calentando una mezcla del producto en bruto de la reacción de la etapa (e) en etanol, en presencia de un carbonato de un metal alcalino.

20 Como alternativa a la etapa (f), es posible llevar a cabo la etapa (e) de hidrogenación en un pH ácido —por ejemplo, en presencia de ácido acético— a temperaturas de aproximadamente 60-70°C. En este caso, el compuesto de fórmula (VI) es reducido y desprotegido al mismo tiempo, proporcionando directamente el compuesto de fórmula (VIII). El compuesto (VIII) obtenido a partir de la reacción de la etapa (e) en las condiciones anteriormente descritas, o a partir de la etapa (f), cuando se lleva a cabo, puede no estar aislado y purificado, y es posible proseguir a la reacción de la etapa (g) directamente con el producto en bruto de la reacción.

25 La etapa (g) puede llevarse a cabo según los procedimientos conocidos en la técnica; por ejemplo, a partir de la mezcla del compuesto (VIII) en un disolvente adecuado en un entorno básico —por ejemplo, por la adición de una amina, como la diisopropiletilamina— y añadiendo el reactivo deseado para obtener el grupo X. A título de ejemplo, si se desea obtener el compuesto (VIII), en el que X es un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato y similares, es posible usar un haluro de metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, bencenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, siendo el haluro preferiblemente cloruro.

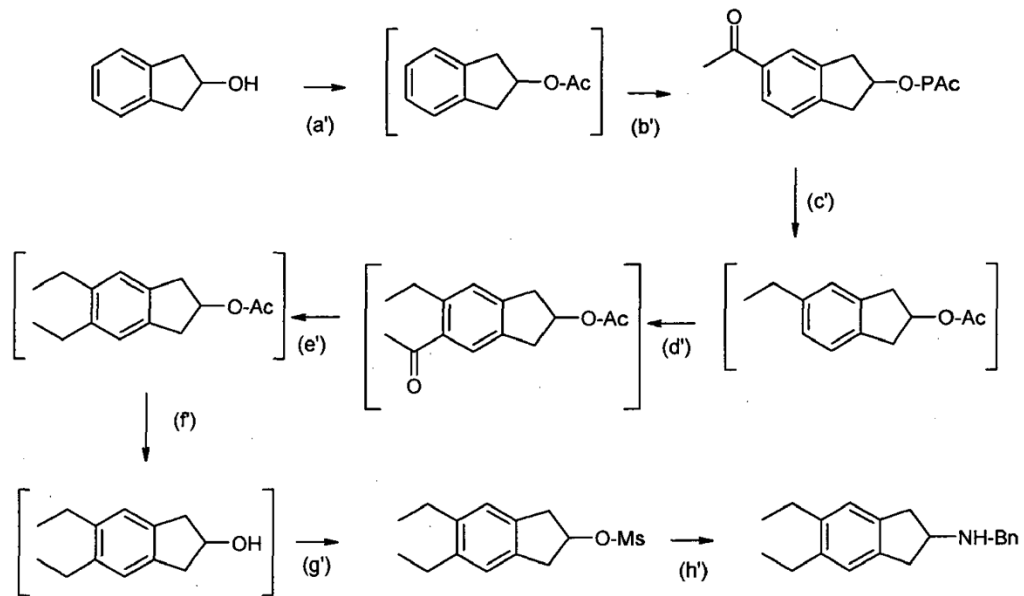
30 Alternativamente, si se desea obtener el compuesto (VIII), en el que X es un átomo de halógeno, será posible usar agentes halogenantes convencionales, incluyendo HX; por lo tanto, en el caso del cloro, será posible usar un agente clorante convencional, tal como HCl, SOCl₂, PCl₃, PCl₅ y similares.

35 Según una realización preferida, X se selecciona entre metanosulfonato y p-toluenosulfonato, ventajosamente metanosulfonato.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IX) es aislado y purificado según procedimientos conocidos y es convertido en el compuesto de fórmula (I) haciéndolo reaccionar con la amina deseada de fórmula NH₂R en la etapa (h). Cuando la reacción se efectúa con amoníaco o bencilamina, se lleva a cabo preferiblemente sin ningún disolvente, simplemente calentando la mezcla del compuesto de fórmula (IX) y de la amina.

40 Según una realización preferida, el procedimiento de la invención se lleva a cabo según el siguiente Esquema (II):

Esquema (II)

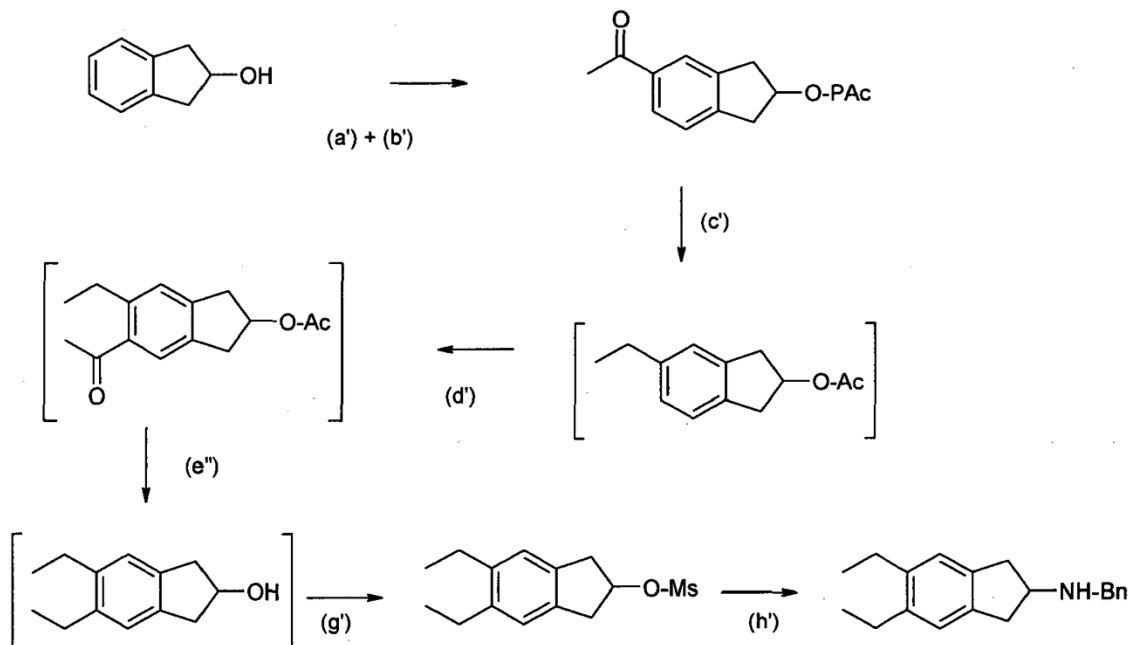


en el que

Ac = acetilo, Ms = mesilo y Bn = bencilo.

- 5 Según una realización particularmente preferida, el procedimiento del Esquema (II) se lleva a cabo combinando conjuntamente las etapas (a') y (b') y llevando a cabo la reacción de la etapa (e') en un entorno ácido y a una temperatura de aproximadamente 60-70°C para evitar la etapa (f) según el siguiente Esquema (III):

Esquema (III)

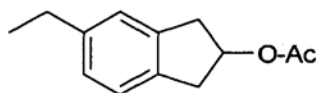


10 Con respecto a la síntesis conocida —por ejemplo la síntesis descrita en el documento WO03/076387—, el procedimiento de la invención permite obtener los compuestos de fórmula (I) de una manera original y aun más fácil, usando la secuencia específica en las reacciones descritas anteriormente que implican reactivos económicos y no requieren el aislamiento ni la purificación de los compuestos intermedios individuales. De hecho, al efectuar el

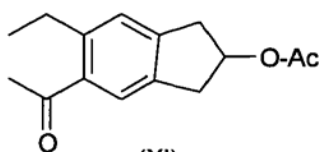
5 procedimiento descrito en el documento WO03/076387, es necesario aislar y cristalizar casi todos los compuestos intermedios obtenidos de las diversas etapas, mientras que en el contenido de síntesis de la invención es necesario aislar los compuestos (IV) y (IX) (véase el Esquema (I)). Estos tratamientos adicionales afectan significativamente el rendimiento y los costes industriales, y también por estas razones el procedimiento de la invención es un avance técnico con respecto a la técnica conocida.

Sin embargo, si se desea, obviamente, tales compuestos intermedios también pueden ser aislados y purificados.

Los compuestos de fórmula (VII), (VIII), (IX), (X) y (XI)



(X)



(XI)

en los que Ac es un grupo acetilo son nuevos y representan un contenido adicional de la presente invención.

10 Según una realización preferida, en el compuesto de fórmula (IX), X se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato, un grupo bencenosulfonato y un grupo trifluorometanosulfonato.

Según una realización particularmente preferida, X se selecciona entre un átomo de cloro, un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato, un grupo bencenosulfonato y un grupo trifluorometanosulfonato.

Un compuesto particularmente preferido de fórmula (IX) es el compuesto en el que X es un grupo metanosulfonato.

15 El contenido de la invención, según otro de los aspectos de la misma, es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) que comprende la realización de las reacciones de las etapas (a) a (f) definidas anteriormente.

20 El contenido de la invención, según otro de los aspectos de la misma, es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) que comprende la realización de las reacciones de las etapas (a) a (g) definidas anteriormente.

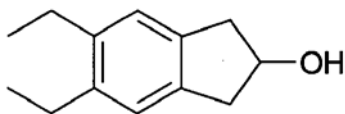
Si se desea, es posible convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo —por ejemplo, en su clorhidrato— según los procedimientos conocidos en la técnica.

Un contenido adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo obtenidos por el procedimiento descrito en la presente memoria y reivindicado para la preparación del indacaterol.

25 También es un contenido de la invención el uso de al menos un compuesto seleccionado entre los compuestos de fórmula (VII), (VIII), (IX), (X) y (XI) según se definen anteriormente para la preparación del indacaterol.

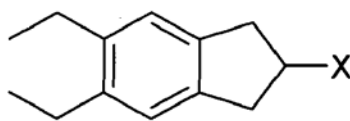
Es un contenido adicional de la invención un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, o de una sal del mismo, que comprende:

introducir el grupo de fórmula Pr' en el hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

30 para obtener el compuesto de fórmula (IX)



(IX)

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula R-NH₂, en la que R es según se ha definido anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, convertirlo en una sal del mismo.

Según una realización preferida, en el anterior procedimiento, X se selecciona entre metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato y trifluorometanosulfonato y un átomo de halógeno, ventajosamente cloro.

- 5 Según otra realización preferida, en el procedimiento anteriormente descrito R es hidrógeno o bencilo.

Sección experimental

Definiciones

UPLC/MS cromatografía líquida de altísima eficacia acoplada a un detector de espectrometría de masas

- 10 DIPEA diisopropiletilamina

DCM diclorometano

iPrOAc acetato isopropílico

- 15

IPA alcohol isopropílico

CG cromatografía de gases

- 20 Etapas (a) + (b)

Se cargan en un matraz 21,2 ml (298,32 mmoles) de AcCl, enfriado a 0°C y se añaden 10 g (74,58 mmoles) de indanol durante aproximadamente 10 minutos. El baño se retira y se deja en agitación durante 1 hora. Se cargan 24,8 g (186,45 mmoles) de AlCl₃ en un matraz de tres bocas, se añaden 70 ml de DCM seguido por enfriamiento a 0°C. A continuación, se añade gota a gota la solución de indanol en la suspensión de AlCl₃ en DCM. Se agita durante 45 minutos. El control se realiza mediante UPLC/MS. La reacción es añadida gota a gota en 200 ml de agua y 35 ml de HCl concentrado, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 25°C. Se agita durante 45 minutos. Las fases se separan, la fase acuosa es extraída una vez con 100 ml de DCM. Se lava con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta obtener un volumen pequeño. La recristalización se lleva a cabo partiendo de heptano/iPrOAc: 4/1 (50 ml).

- 30 Etapa (c)

Se disuelven 50,3 g (230,5 mmoles) del producto en bruto obtenido en la reacción precedente en 522 g de etanol, se carga el hidrogenador y se añaden 5 g de Pd/C. Se lleva a 2,5 MPa a temperatura ambiente. La hidrogenación se lleva a cabo hasta la finalización de la reacción (control por GC) seguido por filtración de catalizador sobre celulosa. Se concentra al vacío hasta obtener un volumen pequeño.

- 35 Etapa (d)

Se cargan 18,22 g (133,6 mmoles) de AlCl₃ en un matraz y se añaden 55 ml de DCM. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 11,65 ml (161 mmoles) de AcCl mientras se mantiene la temperatura a 0°C. Se agita durante 15 minutos; a continuación, se añaden 11 g del producto en bruto obtenido en la reacción precedente (53,44 mmoles) mientras se mantiene la temperatura a 0°C. Se agita durante aproximadamente 1 hora comprobando la evolución mediante UPLC/MS. La reacción es añadida gota a gota en 160 ml de agua fría y 35 ml de HCl concentrado mientras se mantiene la temperatura por debajo de 25°C y se agita durante 45 minutos. Las fases se separan, la fase acuosa es extraída una vez con 80 ml de DCM. Se lava con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta obtener un volumen pequeño.

- 40

Etapa (e)

- 45 Se disuelven 12,4 g (50,35 mmoles) del producto en bruto obtenido en la reacción precedente en 350 ml de etanol, se carga el hidrogenador y se añaden 1,33 g de Pd/C. Se lleva a 50°C y 2,5 MPa y la hidrogenación se lleva a cabo hasta la finalización de la reacción.

Etapa (f)

5 Se cargan en un matraz 10,4 g (44,76 mmoles) del producto en bruto obtenido en la reacción precedente y se añaden 85 ml de metanol y 35 ml de agua. Se añaden 12,4 g (89,52 mmoles) de K_2CO_3 y se deja en agitación durante la noche. La finalización de la reacción se comprueba por medio de UPLC/MS. Se diluye con 35 ml de agua, se extrae 2 veces con 80 ml de DCM, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta obtener un volumen pequeño.

Etapa (g)

10 Se cargan en un matraz 3,508 g (18,43 mmoles) de sustrato y se añaden 30 ml de DCM. Se enfría a $0^\circ C$ y se añaden gota a gota 3,852 ml (22,11 mmoles) de DIPEA. Se añaden gota a gota 1,570 ml (20,27 mmoles) de MsCl y se agita hasta la finalización de la reacción, que es comprobada por medio de UPLC. Se lava con 20 ml de HCl 2M, se separan las fases, la fase orgánica se lava con 30 ml de $NaHCO_3$ y luego con 30 ml de HCl. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta obtener un volumen pequeño. La cristalización se lleva a cabo partiendo de iPrOAc/heptano 1:10 (35 ml). Rendimiento: 62% de un sólido blanco.

Etapa (h)

15 Se cargan 2,285 ml (20,9 mmoles) de bencilamina en un matraz que es calentado hasta $80^\circ C$. Se añaden en porciones 1,871 g (6,97 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa (g) seguido por calentamiento hasta $80^\circ C$. La reacción es comprobada por UPLC/MS. La disolución se lleva a cabo con 35 ml de DCM seguido por lavado con 15 ml de ácido cítrico al 5% para eliminar la bencilamina que no ha reaccionado. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con 15 ml de NaOH 1M. Se anhidrifica y se concentra hasta obtener un volumen pequeño, se diluye con 10 ml de acetona y se añaden gota a gota 700 ml de HCl concentrado. El precipitado se filtra sobre un filtro Buchner. Se obtienen 1,7 g de un sólido blanco (rendimiento molar = 80%). El producto puede cristalizarse, por ejemplo, en IPA, para su purificación adicional. El producto contiene menos del 0,7-0,2% (análisis por GC) de regioisómero.

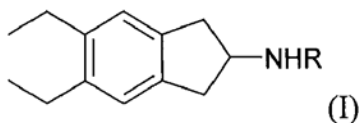
20

Rendimiento global de (a) a (h): 50%.

25

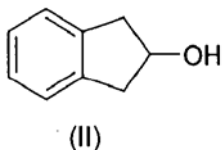
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

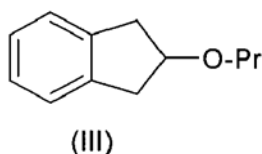


o sales del mismo, en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector o activador de amina que comprende:

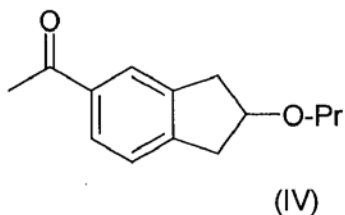
(a) proteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (II)



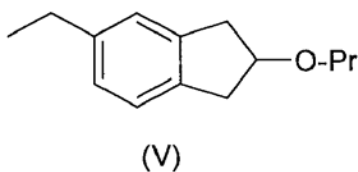
5 para obtener el compuesto de fórmula (III)



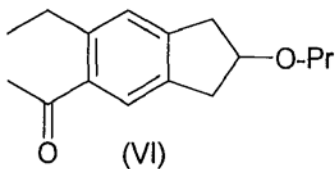
(b) efectuar una reacción de Friedel-Crafts sobre el compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV)



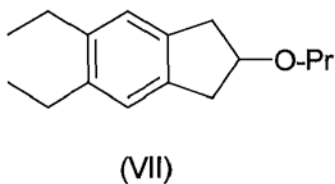
(c) hidrogenar el compuesto de fórmula (IV) para obtener el compuesto de fórmula (V)



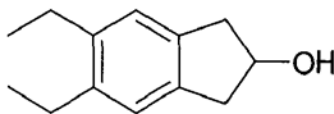
10 (d) efectuar una reacción de Friedel-Crafts sobre el compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (VI)



(e) hidrogenar el compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula (VII)

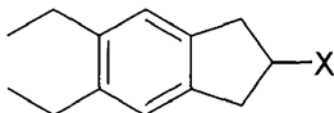


(f) desproteger el hidroxilo del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

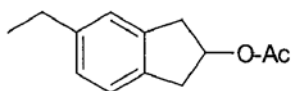
(g) introducir el grupo de fórmula X para obtener el compuesto de fórmula (IX)



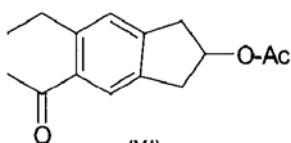
(IX)

(h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula R-NH₂ para obtener el compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, convertirlo en una sal del mismo,

- 5 en las que R es según se ha definido más arriba, Pr es un grupo protector del oxígeno que no es escindible por hidrogenación y X es un grupo saliente para una sustitución nucleófila seleccionado de un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, trifluorometanosulfonato y un átomo de halógeno.
2. El procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque Pr se selecciona entre acetato, trifluoroacetato y benzoato y X se selecciona entre metanosulfonato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, trifluorometanosulfonato y un átomo de cloro.
- 10 3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque las etapas (a) y (b) se llevan a cabo con un haluro de acilo y se llevan a cabo en una reacción en un único crisol y la etapa (c) y la etapa (e) se llevan a cabo por hidrogenación, en presencia de un disolvente y de un catalizador.
- 15 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque la etapa (f) no se lleva a cabo y en la etapa (e) la cetona se reduce y, al mismo tiempo, se desprotege el grupo hidroxilo para obtener directamente el compuesto de fórmula (VIII).
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque en la etapa (g) se usa un haluro de mesilo o de tosilo o un agente clorante.
- 20 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque en la etapa (h) se usa un compuesto de fórmula R-NH₂, en la que R es según se ha definido en la reivindicación 1.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque las etapas (b) y (d) se llevan a cabo a temperaturas inferiores a cero y con disoluciones de 4-6 volúmenes de disolventes con respecto al compuesto de partida.
- 25 8. Un compuesto seleccionado entre el compuesto de fórmula (VII), el compuesto de fórmula (VIII), el compuesto de fórmula (IX), el compuesto de fórmula (X), el compuesto de fórmula (XI)



(X)



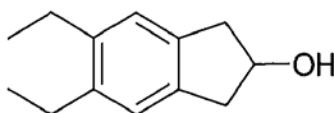
(XI)

en las que Ac es un grupo acetilo y un compuesto de fórmula (IX), en la que X se selecciona entre un átomo de halógeno y un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, trifluorometanosulfonato.

9. El uso de al menos un compuesto seleccionado entre un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo obtenido por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un compuesto de fórmula (VII), un compuesto de fórmula (VIII), un compuesto de fórmula (IX), un compuesto de fórmula (X) y un compuesto de fórmula (XI) según se define en la reivindicación 8, para la preparación de indacaterol.

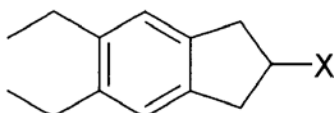
5 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, o de una sal del mismo, que comprende:

- introducir el grupo de fórmula X en el hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en la que X es según se definió en la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (IX);



(IX)

10 - hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula R-NH₂ para obtener el compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, convertirlo en una sal del mismo.

11. El procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado porque X se selecciona entre un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato y un átomo de cloro.

12. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11 caracterizado porque R se selecciona entre hidrógeno y bencilo.

15 13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) que comprende la realización de las reacciones de las etapas (a) a (f) según se define en las reivindicaciones 1 a 7.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IX) que comprende la realización de las reacciones de las etapas (a) a (g) según se define en las reivindicaciones 1 a 7.

15. El procedimiento según la reivindicación 14 caracterizado porque X es un grupo metanosulfonato.