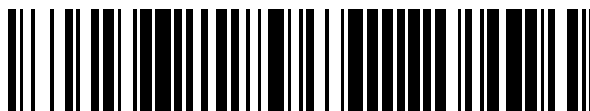


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 367**

51 Int. Cl.:

C07C 209/68 (2006.01)

C07C 211/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2016** **PCT/IB2016/001383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** **WO17055905**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2016** **E 16788192 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3356322**

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

30 Prioridad:

28.09.2015 IT UB20153978

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

24.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COLLI, CORRADO;
AGOSTI, ALESSANDRO;
MAIORANA, STEFANO;
COLOMBO, FEDERICA y
BERTOLINI, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 784 367 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

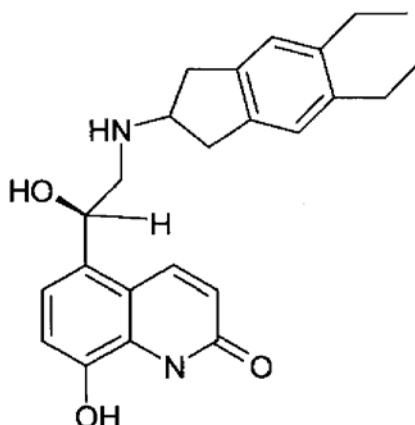
Procedimiento para la preparación de derivados de indanamina y nuevos compuestos intermedios de síntesis

Resumen de la invención

5 Un contenido de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos intermedios clave en la síntesis de indacaterol. Otro contenido de la invención son nuevos compuestos intermedios de síntesis.

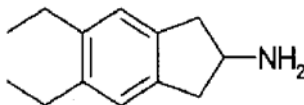
Campo técnico

Indacaterol es el nombre internacional no patentado del compuesto (R)-5-[2-[(5,6-dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-1-hidroxietil]-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 en otras afecciones bronquiales patológicas, como el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Algunas síntesis conocidas del indacaterol hacen uso de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina como compuesto intermedio que tiene la siguiente fórmula



15 o derivados N-sustituídos de la misma, en particular el derivado N-bencílico, como compuestos intermedios clave. Dichos compuestos intermedios suelen producirse partiendo de la indanamina tras 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, cada una seguida 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 individual de reacción, lo que da como resultado una complejidad de procedimiento relacionada con los varios aislamientos de los compuestos intermedios y, obviamente, una pérdida de rendimiento. Además, tal procedimiento requiere el uso generalizado de disolventes clorados, que posteriormente deben ser debidamente eliminados, afectando así a los costes industriales.

25 El documento WO00/75114 describe la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina partiendo de dietilbenceno; el procedimiento da lugar a 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 no sea de interés industrial.

30 El documento Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 461-472 describe la preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina por bromación directa de 1H-inden-2-il-amina con Br₂ y HBr. El solicitante reprodujo el proceso descrito en tal documento y observó que el rendimiento documentado no corresponde realmente al compuesto puro, sino a una mezcla de compuestos de bromuro (principalmente un derivado de monobromuro), que luego tienen que ser purificados. En último término, reproduciendo el proceso presentado en el documento anteriormente citado, se obtiene en realidad un precipitado con el peso indicado, pero el rendimiento del producto deseado, después de la purificación, es solo aproximadamente el 25%. Por lo tanto, está claro que el procedimiento descrito en tal documento no es selectivo para formar el dibromo en la posición orto —es decir, la 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-

amina—, dado que se obtienen diferentes compuestos bromados de diversas maneras que deben experimentar purificación, proporcionando así, según se ha mencionado, un rendimiento muy bajo.

Francois Baur y otros, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, nº 9, 13 de mayo de 2010, páginas 3675-3684, dan a conocer la preparación de trifluoroacetamida de 5-n-propil- y 5-n-butil-6-bromo-2-aminoindano por bromación de la correspondiente trifluoroacetamida de 5-alkil-2-aminoindano con N-bromosuccinimida (véase el Esquema 2), en ausencia de agua y ácidos.

Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar una síntesis de la 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina y de la 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina, que sea de implementación simple y no requiera etapas complejas de aislamiento y purificación de los compuestos intermedios.

Objetos de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina que proporcione rendimientos y pureza excelentes, a la que no requiera la purificación de los subproductos de síntesis.

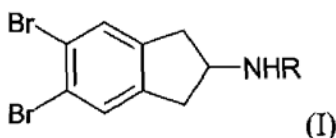
Es otro objeto de la invención proporcionar una síntesis nueva y conveniente para la preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina o de un N-derivado de la misma.

Es otro objeto de la invención proporcionar nuevos productos intermedios de síntesis en la preparación de indacaterol.

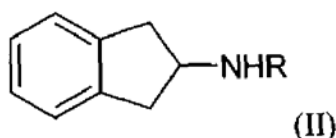
Descripción de la invención

Ahora se ha descubierto que es posible preparar 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina por medio de una síntesis simple, partiendo de 1H-inden-2-il-amina con un procedimiento de bromación que, a diferencia de lo que se describe en la bibliografía, proporciona el compuesto con un rendimiento y una pureza excelentes.

Por lo tanto, es objeto de la invención, según uno de los aspectos de la misma, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o de las sales del mismo, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo protector o activador de amina que comprende hacer reaccionar la 1H-inden-2-il-amina de fórmula (II)



o una sal de la misma, siendo R según se ha definido anteriormente, con N-bromosuccinimida (NBS) en agua y, opcionalmente, desalificar el compuesto de bromuro así obtenido y/o convertirlo en otra sal y/o en un derivado del mismo protegido en la amina. De forma ventajosa, el compuesto (II) de partida está salificado, siendo, preferiblemente, la sal bromhidrato o clorhidrato, prefiriéndose este.

Según una realización preferida, R es hidrógeno.

El "grupo protector de la amina" es un grupo protector seleccionado entre los grupos adecuados para proteger la amina, grupo que, sin embargo, no está bromado durante la reacción; por ejemplo, el grupo acetilo o trifluoroacetilo.

La relación molar entre el compuesto de fórmula (II) y la NBS es aproximadamente 1:2; preferiblemente, la NBS se usa en un exceso ligero con respecto al doble de los moles del compuesto de fórmula (II); por ejemplo, una relación molar preferida es 1:1,8-2,5, ventajosamente 1:2,2.

Según una realización preferida, la reacción se produce en presencia de un ácido, ventajosamente un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado. Dado que la reacción se produce en agua, la concentración del ácido usado no es crítica.

Se ha observado que la presencia del ácido cataliza la reacción y permite una mayor conversión del producto de fórmula (II) en el compuesto deseado, que la reacción avanza más rápidamente y se pasa a completarse. Sin embargo, es posible efectuar la reacción también sin ácido; en cualquier caso, se obtiene el producto deseado.

El ácido también se usa en un exceso ligero con respecto al compuesto de fórmula (II); por ejemplo, una relación molar preferida compuesto (II):ácido es aproximadamente 1:2.

La reacción se efectúa en agua. El solicitante pudo observar que el uso de otros disolventes o el curso de la reacción sin ningún disolvente no conduce a resultados equivalentes, según se expondrá posteriormente cuando se comenten los ejemplos y los ejemplos comparativos documentados en la sección experimental de la presente descripción. El uso de agua es claramente una ventaja en términos de costes y de impacto medioambiental. Además, el uso de agua permite obtener directamente el compuesto de fórmula (I) puro, dado que es el único producto de reacción que se precipita mientras los pocos subproductos permanecen en la solución. Esta es una ventaja adicional de la invención. El compuesto de fórmula (I) puede ser aislado por filtración de la mezcla de reacción con rendimientos superiores al 70% y con pureza superior al 98%, incluso al 99% (medida por procedimientos cromatográficos tales como UPLC o HPLC).

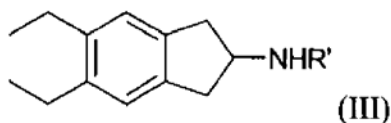
La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, ventajosamente a una temperatura entre 40 y 80°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C. Sin embargo, se ha observado que la temperatura no es crítica para la reacción que avanza sin la generación de subproductos también añadiendo, desde el comienzo, una cantidad molar de NSB al menos dos veces el compuesto de fórmula (II) y siempre proporciona el producto deseado, como se destacará mejor con los ejemplos documentados más abajo.

La reacción se completa en unas horas y el experto en la técnica puede seguir su evolución usando técnicas bien conocidas; por ejemplo, cromatografía. Según se ha mencionado, el uso de un ácido facilita el curso de la reacción.

El compuesto de fórmula (I) es aislado de la mezcla de reacción por filtración, en forma de su sal bromhidrato y, si es necesario o se desea, puede ser convertida en la base o en otra sal según técnicas conocidas.

Un contenido de la invención, según otro de los aspectos de la misma, es el uso del compuesto de fórmula (I), o de sales de la misma, para la preparación de indacaterol.

Según una realización preferida, para la preparación de indacaterol, el compuesto de fórmula (I) experimenta una doble reacción de alquilación simultánea para obtener la 3,5-dietil-1H-inden-2-il-amina de fórmula (III)



o las sales de la misma, siendo R' un grupo protector de amina e incluyendo acetilo, trifluoroacetilo, bencilo y bencilo sustituido; el bencilo insustituido es un grupo protector preferido.

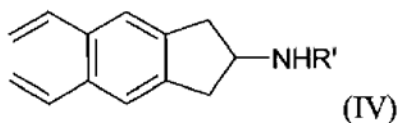
La reacción de alquilación puede efectuarse llevando a cabo, por ejemplo, un acoplamiento de Suzuki o Kumada.

Según una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) experimenta una reacción de acoplamiento de Suzuki uniendo inicialmente dos grupos vinilo y reduciendo luego los dobles enlaces para proporcionar el compuesto deseado. Alternativamente, es posible efectuar el acoplamiento de Kumada, tanto con grupos vinilo y la siguiente reducción, como unir directamente los dos grupos etilo.

Las reacciones de acoplamiento a las que se acaba de hacer referencia son conocidas en la técnica, aunque no es común un doble acoplamiento de Kumada. Además, el solicitante observó que es posible llevar a cabo un acoplamiento de Kumada a partir del reactivo de Grignard en la molécula alifática en lugar de en la molécula aromática, como suele llevarse a cabo.

En la sección experimental de la presente descripción se proporcionan ejemplos detallados de estas reacciones de acoplamiento.

Según otro de los aspectos de la misma, un contenido de la invención es un compuesto de fórmula (IV)



o una sal del mismo, siendo R' según se ha definido anteriormente, así como su uso como compuesto intermedio de síntesis en la preparación de indacaterol.

Cuando se desea la preparación de los compuestos de fórmula (III) y/o (IV), siendo diferentes los grupos protectores R y R' —por ejemplo, cuando se usa un R' = grupo bencilo—, es posible eliminar el grupo R y sustituirlo con el grupo R' antes o después de la reacción de alquilación.

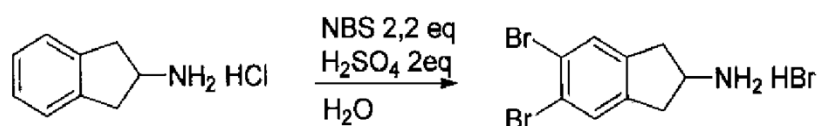
- 5 Un contenido de la invención, según otro de los aspectos de la misma, es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), definido anteriormente, con NBS en agua, ventajosamente en presencia de un ácido y, a continuación, convertir un compuesto de fórmula (I) así obtenido en un compuesto de fórmula (III).

Según una realización preferida, las reacciones se llevan a cabo en las condiciones favorables y preferidas especificadas anteriormente.

10 Sección experimental

Ejemplo 1

Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) por medio de dos etapas de bromación.



- 15 En un matraz de dos bocas equipado con reflujo, se cargan 5,26 g (31 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 45 ml de H₂O. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añaden 5,52 g (31 mmol, 1 eq) de NBS y 3,52 ml (62 mmol, 2 eq) de H₂SO₄ concentrado. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se añaden otros 6,62 g (37,2 mmol, 1,2 eq) de NBS y se calienta hasta 60°C durante 2 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre un embudo Buchner lavando el sólido con 40 ml de H₂O. Se suspende en 16 ml de EtOH y se deja en agitación durante 15 minutos y se filtra sobre un embudo Buchner. Se obtienen 8,49 g del producto deseado (rendimiento=73% pureza 98-99%). La reacción es monitorizada por UPLC/MS.
- 20

En este caso, se forma inicialmente el derivado de monobromuro (a temperatura ambiente), luego se añade el segundo equivalente de NBS y se calienta para desencadenar la segunda bromación, que ocurre en la posición orto con respecto a la primera.

Ejemplo 2

- 25 Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) con una única etapa de bromación

- En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de H₂O. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS y 335 µl (5,9 mmol, 2 eq) de H₂SO₄ concentrado. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calienta hasta 60°C durante 1,5 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre un embudo Buchner lavando el sólido con 4 ml de H₂O y se obtienen 770 mg del producto deseado (rendimiento=70% pureza 98-99%).
- 30

- Este ensayo demostró que la NBS no es cargada necesariamente al comienzo para la estequiometría del bromo y luego la restante para la segunda bromación. Sin embargo, se mantuvo el perfil térmico del ensayo estándar inicial, en el que la primera bromación se produce en condiciones moderadas, a temperatura ambiente, mientras que la segunda se produce calentando hasta 60°C.
- 35

Ejemplo 3

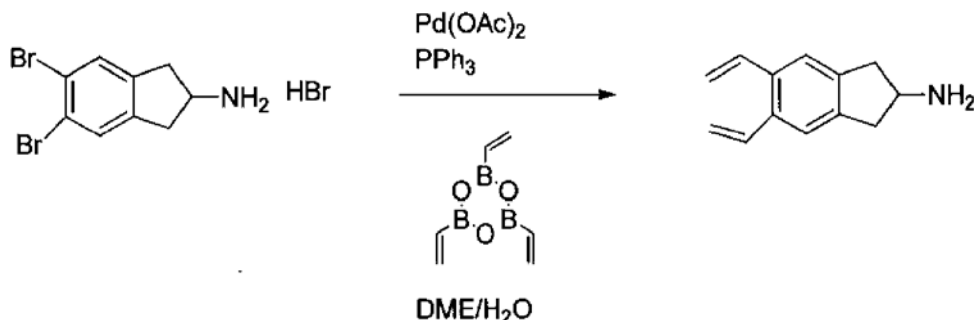
Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) con una única etapa de bromación

- 40 En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de H₂O. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS y 335 µl (5,9 mmol, 2 eq) de H₂SO₄ concentrado. A continuación, se calienta hasta 60°C durante 3,5 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre un embudo Buchner lavando el sólido con 4 ml de H₂O. Se obtienen 775mg del producto deseado (rendimiento=71% pureza 98-99%).

- 45 Este ensayo demostró que la temperatura no es crucial para la invención, dado que los dos átomos de bromo se unen inmediatamente en las posiciones deseadas.

Ejemplo 4

Preparación de 4,5-divinil-1H-inden-2-il-amina mediante la reacción de Suzuki

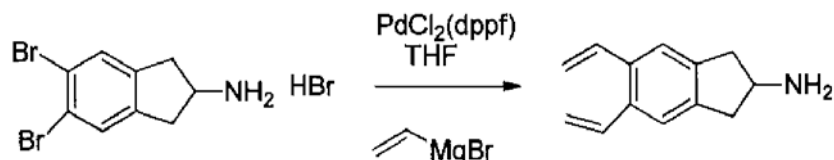


En un matraz equipado con reflujo, se cargan 200 mg de bromhidrato dibromico de indanamina, 12 mg de Pd(OAc)_2 , 35 ml de PPh_3 , 193 mg de complejo 2,4,6-trivinil-ciclo triboroxano piridina y aproximadamente 300 mg de K_2CO_3 . Se añaden 9 ml de dimetoxietano y 2,6 ml de agua. Se calienta hasta 90°C durante 2 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añaden 10 ml de tolueno y 5 ml de HCl 2M. Se separan las fases y la fase acuosa se basifica con NaOH . Se extrae con DCM y se obtienen 90 mg de producto (rendimiento=90%).

Reduciendo el compuesto base —por ejemplo, por hidrogenación catalítica—, se prepara la 4,5-dietil indanamina.

Ejemplo 5

Preparación de 4,5-divinil-1H-inden-2-il-amina mediante la reacción de Kumada

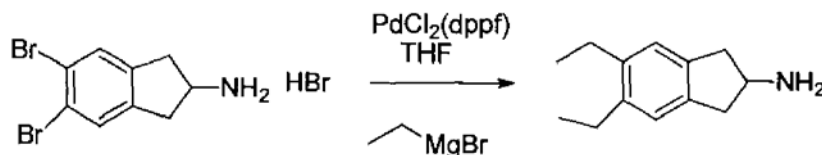


- 10 Se suspenden 100 mg del producto en 2 ml de THF a temperatura ambiente y se añade PdCl_2 (0,05 eq.). Se añade el compuesto de Grignard (10 eq.) gota a gota durante 5 minutos y se calienta a reflujo durante 4,5 horas. Se obtienen 45 mg del producto.

Reduciendo el compuesto base —por ejemplo, por hidrogenación catalítica—, se prepara la 4,5-dietil indanamina.

Ejemplo 6

- 15 Preparación de 4,5-dietil-1H-inden-2-il-amina mediante la reacción de Kumada



Se suspenden 100 mg de bromhidrato dibromico de indanamina en 2 ml de THF y se añade PdCl_2 (0,05 eq.). Se añade el compuesto de Grignard (10 eq.) gota a gota y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se obtienen aproximadamente 46 mg de indanamina dietilica.

Ejemplo comparativo A

- 20 Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) sin disolvente

En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS y 335 μl (5,9 mmol, 2 eq) de H_2SO_4 concentrado. A continuación, se calienta hasta 60°C durante 5 horas y se produce un problema de solubilidad, dado que se obtiene una pasta no agitable.

- 25 Un control de UPLC/MS ya después de 1 hora mostró que se produjo un 18% de producto monobromico, un 69% de compuesto dibromico, un 9,5% de producto con 3 bromos y un 3% de producto con 4 bromos.

Ejemplo comparativo B

Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) en acetonitrilo

- 5 En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de CH₃CN. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS y 335 µl (5,9 mmol, 2 eq) de H₂SO₄ concentrado. A continuación, se calienta hasta 60°C durante 4,5 horas, comprobando la reacción con UPLC/MS. Después de 4,5 horas se produjo una mezcla, formada por un 36% de producto monobromado, un 50% de una mezcla de compuestos dibromados (con un 66% del deseado), más otros compuestos no deseados que contenían bromo.

Ejemplo comparativo C

Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) en acetonitrilo sin ácido

- 10 En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de CH₃CN. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS. Se calienta hasta 60°C durante 4,5 h, comprobando la reacción con UPLC/MS. Después de 1 hora, comprobando con UPLC/MS, se encuentra un 51% del compuesto de partida, un 10% de mezcla monobromada y un 40% de una mezcla de 3 productos con la misma masa que no contienen bromo.

- 15 Ejemplo comparativo D

Preparación de 4,5-dibromo-1H-inden-2-il-amina (compuesto de fórmula (I) en el que R es hidrógeno) en etanol

- 20 En un matraz de una sola boca equipado con reflujo, se cargan 500 mg (2,95 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de EtOH. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 1,155 g (6,49 mmol, 2,2 eq) de NBS y 335 µl (5,9 mmol, 2 eq) de H₂SO₄ concentrado. A continuación, se calienta hasta 60°C durante 4,5 horas, comprobando la reacción con UPLC/MS. La mezcla de reacción después de 1 hora contiene ahora un 70% del compuesto de partida, un 21% de mezclas de monobromación y otras impurezas y permanece sustancialmente inalterada en el tiempo.

Ejemplo comparativo E

Reproducción de la reacción documentada en Adv.Synth.Catal 2001,343,461-472

- 25 El procedimiento descrito puede ser usado para preparar la indanamina monobromada y se especifica que para la preparación del derivado dibromado, solo es necesario doblar la cantidad de bromo.

Ensayo llevado a cabo doblando únicamente el Br₂

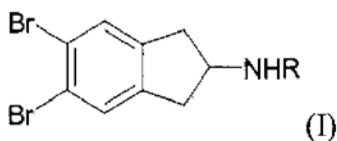
- 30 En un matraz de tres bocas equipado con reflujo y un termómetro, se cargan 1 g (5,89 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de H₂O. Se calienta hasta 60°C hasta su disolución. Se añaden 760 µl de Br₂ (14,72 mmol, 2,5 eq) y se calienta durante 1 hora a 60°C. A continuación, se añaden 916 µl de HBr (8,25 mmol, 1,4 eq) y se calienta hasta 60°C durante 15 minutos más. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre un embudo Buchner, y el sólido se lava con 10 ml de isopropanol. Se obtienen 1,5 g de producto que contiene un 51% de una mezcla de derivados monobromados y un 49% de una mezcla de derivados dibromados (con un 57% del isómero deseado).

Ensayo llevado a cabo doblando el Br₂ y también el HBr

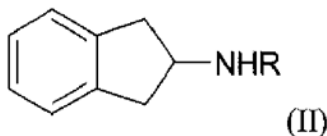
- 35 En un matraz de tres bocas equipado con reflujo y un termómetro, se cargan 1 g (5,89 mmol, 1 eq) de clorhidrato de indanamina y 5 ml de H₂O. Se calienta hasta 60°C hasta su disolución y se añaden 760 µl de Br₂ (14,72 mmol, 2,5 eq). Se calienta durante 1 hora a 60°C y, a continuación, se añaden 1,82 ml de HBr (16,5 mmol, 2,8 eq) y se calienta hasta 60°C durante 15 minutos más. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra sobre un embudo Buchner, y el sólido se lava con 10 ml de isopropanol. Se obtienen 1,5 g de producto que contiene un 54% de una mezcla de derivados monobromados y un 46% de una mezcla de derivados dibromados (con un 74% del isómero deseado).
- 40

REIVINDICACIONES

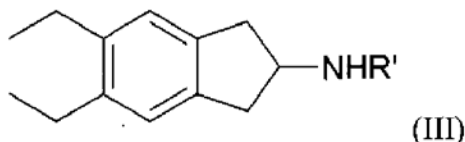
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o de sales del mismo, en el que R es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amina, que comprende hacer reaccionar 1H-inden-2-il-amina de fórmula (II)

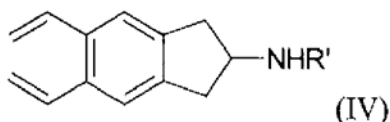


- 5 o una sal de la misma, con N-bromosuccinimida (NBS) en agua, y, opcionalmente, desalificar el compuesto de bromuro así obtenido y/o convertirlo en otra sal y/o en un derivado en el que R es un grupo protector de amina.
2. El procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) está en forma de su sal bromhidrato o clorhidrato.
3. El procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) está en forma de su sal clorhidrato.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque la relación molar entre el compuesto de fórmula (II) y la NBS es 1:1,8-2,5.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque la reacción se produce en presencia de un ácido.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque dicho ácido es ácido sulfúrico.
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III)



o de sales del mismo, en el que R' es un grupo protector de amina, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) definido en la reivindicación 1 o de una sal del mismo, con NBS en agua, en presencia de un ácido y, a continuación, convertir el compuesto de fórmula (I) así obtenido en un compuesto de fórmula (III) por alquilación.

- 20 8. El procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) experimenta una doble alquilación simultánea por medio de una reacción de acoplamiento.
9. Un compuesto de fórmula (IV)



o una sal del mismo, en el que R' se selecciona entre hidrógeno, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo y bencilo sustituido.

10. El compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 9 o sales del mismo, en el que R' es hidrógeno.
- 25 11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de sales del mismo y/o de un compuesto de fórmula (IV) o de una sal del mismo, para la preparación de indacaterol.