

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 417**

51 Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013** **E 16189965 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021** **EP 3138837**

54 Título: **Base libre de Indacaterol en forma sólida**

30 Prioridad:

21.09.2012 WO PCT/EP2012/003961

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

29.04.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 908 417 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

Base libre de Indacaterol en forma sólida

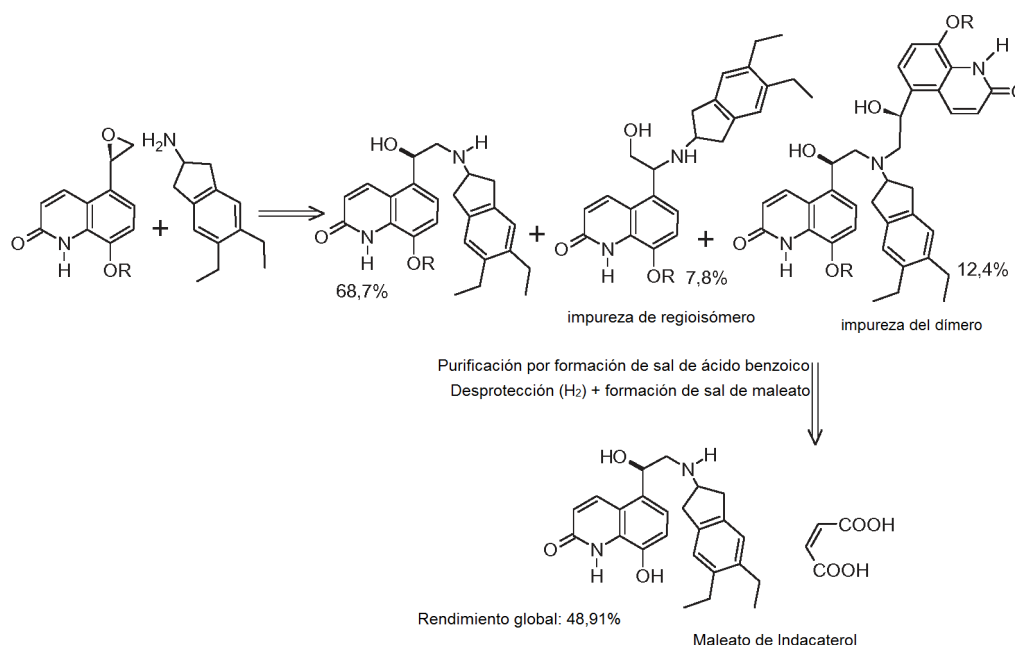
Campo de la invención.

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

Antecedentes de la invención

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

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



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

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

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

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

El documento de Patente WO 2004/076422 divulga además el método para obtener el epóxido de quinolona a partir

del correspondiente α -haloacetil compuesto por reducción en presencia de un catalizador quiral, tal como un compuesto de oxazaborolidina, procediendo través del α -halohidroxi compuesto.

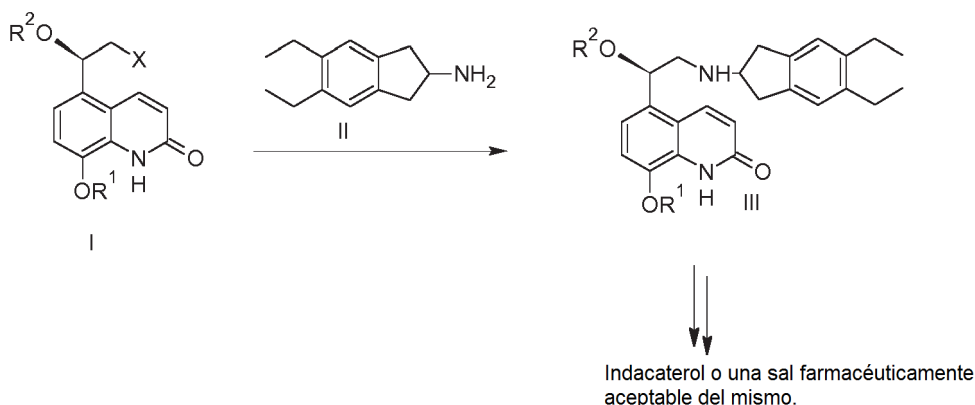
Los documentos de Patente WO 2007/124898 y WO 2004/013578 divulgan 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-{tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi} etil]quinolin-2(1H)-ona, respectivamente. Sin embargo, dichos documentos no tratan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

El artículo de Francois Baur et ál. " The Identification of Indacaterol as an Ultralong-Acting Inhaled β 2-Adrenoceptor Agonist" en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, núm. 9, pág. 3675-3684 y la información de apoyo relacionada con la presente revelan la selección de Indacaterol como candidato de desarrollo para broncodilatadores inhalados de acción ultraprolongada. El artículo describe además un método para producir Indacaterol

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

Sumario de la invención

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



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

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

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

Otro ejemplo de la divulgación se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula III o una de sus sales haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 2-amino-5,6-dietilindano de fórmula II para obtener el compuesto de fórmula III. Opcionalmente, el compuesto de fórmula III se convierte en una de sus sales mediante la adición de un ácido.

En un aspecto de la invención, se trata de un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol obteniendo Indacaterol, aislándolo en forma sólida y haciéndolo reaccionar con un ácido adecuado,

como el ácido maleico.

Aún otro ejemplo de la divulgación se refiere a los compuestos de fórmula I. Todavía otro ejemplo de la divulgación se refiere a los compuestos de fórmula III. Un aspecto adicional de la invención se refiere a la base libre de indacaterol en forma sólida, en la que la base libre de indacaterol tiene una pureza >99 % mediante análisis HPLC.

5 Descripción detallada de la invención

Definiciones

En el contexto de la presente invención, la expresión "arilo C₆₋₂₀" pretende indicar un sistema de anillos o un anillo carbocíclico total o parcialmente aromático opcionalmente sustituido con 6 a 20 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracilo, fenantracilo, pirenilo, benzopirenilo, fluorenilo y xantenilo, entre los que fenilo es un ejemplo preferente.

En el contexto de la presente invención, la expresión "alquilo C₁₋₆" pretende indicar un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

En el contexto de la presente invención, el término "alcoxi C₁₋₆" pretende indicar alquil C₁₋₆-oxi, tal como metoxi, 15 etoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, *iso*-pentoxi, *neo*-pentoxi y *n*-hexoxi.

En el contexto de la presente invención, la expresión "alquenilo C₂₋₆" pretende cubrir grupos hidrocarburo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que comprenden un enlace insaturado. Algunos ejemplos de grupos alquenilo son vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

20 En el contexto de la presente invención, la expresión "cicloalquilo C₃₋₆" pretende indicar un grupo hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

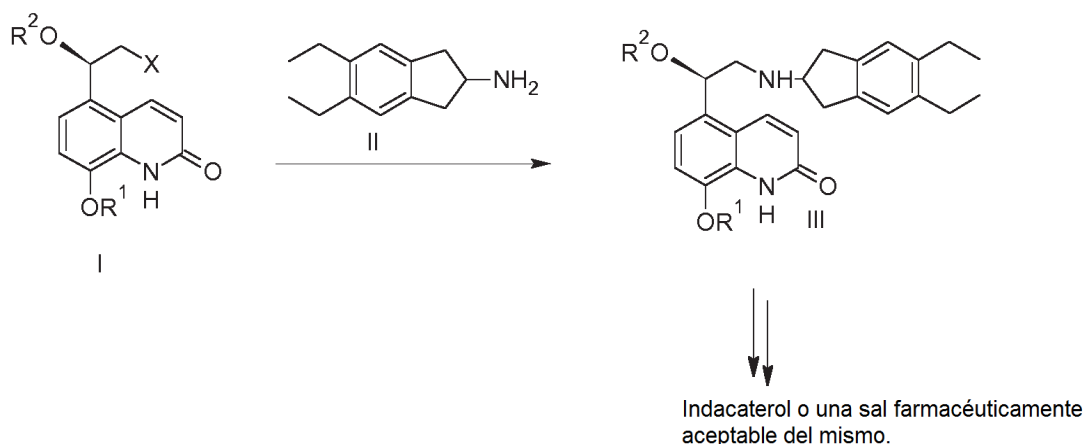
En el contexto de la presente invención, el término "heteroarilo" pretende indicar un anillo o sistema de anillos carbocíclico total o parcialmente aromático donde uno o más de los átomos de carbono se han reemplazado con heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N- o -NH-), azufre, y/u oxígeno.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

En el presente contexto, la expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, preferentemente 1-3 veces, con un grupo o grupos seleccionados entre hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma tautomérica ceto), alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, carboxi, oxo (formando una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquil C₁₋₆)amino, carbamilo, mono y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alcanilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, nitro, alquilitio C₁₋₆ y halógeno.

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

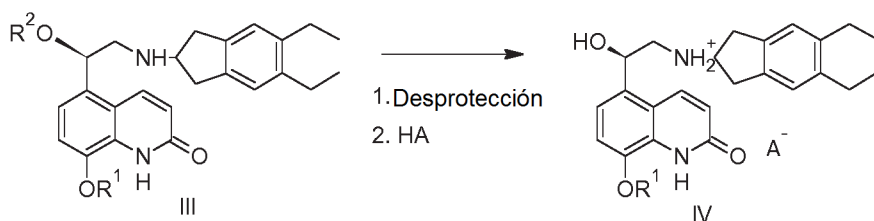
Procesos

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



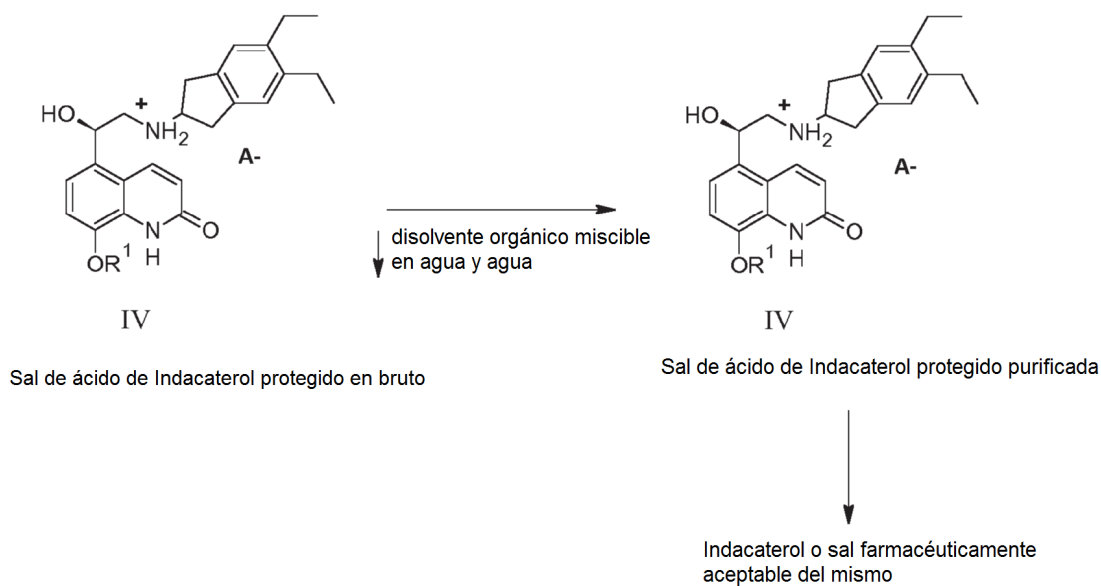
en las que R^1 es un grupo protector, R^2 es un grupo protector, que es estable en condiciones moderadamente alcalinas, y X es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

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



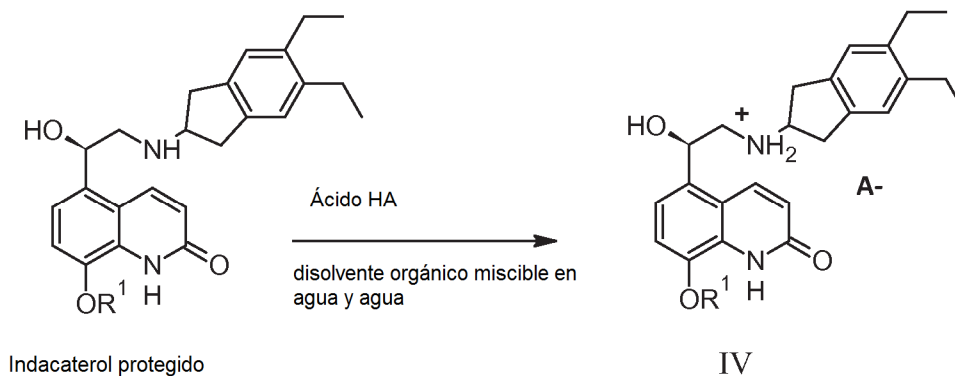
- 10 y a continuación convirtiendo el compuesto de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los procesos para convertir el compuesto de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se divulgan, entre otros, en el documento de Patente WO 2004/076422.

- 15 En otro ejemplo de la divulgación, se trata de un proceso para la preparación de Indacaterol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende precipitar una sal de ácido de Indacaterol protegido de fórmula IV en presencia de agua y un disolvente orgánico miscible en agua y a continuación convertir la sal de ácido de Indacaterol protegido precipitada de fórmula IV en Indacaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



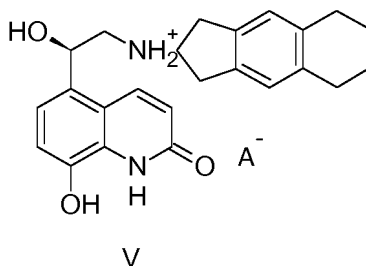
en la que R¹ es un grupo protector como se define en el presente documento y A⁻ es el contraión de un ácido, HA, como se define en el presente documento.

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



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

- a) neutralización del compuesto de fórmula IV, retirada del grupo protector R¹ para obtener la base libre de Indacaterol en solución o suspensión, opcionalmente aislamiento de la base libre de Indacaterol en forma sólida, y, opcionalmente, obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido maleico, a la base libre;
- b) retirada del grupo protector R¹ para obtener un compuesto de fórmula V:



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

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

Compuesto de fórmula III

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

Grupos protectores R^1

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

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

Grupos protectores R^2

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

Algunos ejemplos de grupos protectores acetal adecuados son acetal de 1-(n-butoxi)-etilo y acetal de tetrahidropiran-2-ilo. Por tanto, en un ejemplo, R^2 es 1-(n-butoxi)-etilo o tetrahidropiran-2-ilo, tal como 1-(n-butoxi)-etilo. Algunos ejemplos de grupos protectores éter adecuados son bencil éter, metoximetil (MOM) éter, metiltiometil (MTM) éter, y benciloximetil éter. Por tanto, en otro ejemplo, R^2 es bencilo, metoximetilo, metiltiometil, o benciloximetilo, tal como bencilo. Algunos ejemplos de grupos protectores silil éter adecuados son trimetilsilil éter y *terc*-butildimetilsilil éter. Por tanto, en aún otro ejemplo, R^2 es trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo. Algunos ejemplos de grupos protectores éster adecuados son éster de pivaloilo y éster de acetato. Por tanto, en otro ejemplo más, R^2 es pivaloilo o acetato.

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

Métodos para retirar el grupo protector R^2

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

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

Bases útiles en la reacción de los compuestos I y II

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

Ácido HA

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

En un ejemplo, el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido mandélico, ácido succínico, y ácido benzoico. En otro ejemplo, el ácido HA se selecciona entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido succínico, y ácido benzoico.

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

Mezcla de agua y disolvente orgánico miscible en agua

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

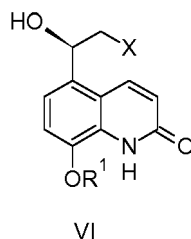
Halógeno X

Los halógenos constituyen generalmente buenos grupos salientes en una reacción de tipo S_N2 , tal como la reacción entre los compuestos de fórmula I y II. En un ejemplo, X se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En otro ejemplo, X es bromo o yodo. En todavía otro ejemplo, X es bromo.

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

Compuesto de partida de fórmula I

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



por reacción con los reactivos conocidos en la técnica por formar los grupos protectores acetal, éter, silil éter, o éster que se definen en el presente documento cuando se hace reaccionar con un alcohol. Por ejemplo, en el caso de grupos protectores acetal, en el caso donde R² es 1-(n-butoxi)-etilo o tetrahidro-piran-2-ilo, el compuesto de fórmula VI se puede hacer reaccionar con butil-vinil éter o dihidro-piran-2-ilo, respectivamente.

El compuesto de fórmula VI se puede preparar por reducción del correspondiente compuesto de haloacetilo usando un catalizador quirál. Los catalizadores quirales adecuados para este método se desvelan en los documentos de Patente WO 2004/076422 y WO 2005/123684, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en el presente documento.

Sales farmacéuticamente aceptables

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

Procedimiento a través de la base de Indacaterol

Como se discutió anteriormente, se sabe en la técnica que la base libre de indacaterol es inestable en disolventes orgánicos. Por lo tanto, la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de Indacaterol procediendo a través de la base libre de Indacaterol no se considera viable a escala industrial. Sin embargo, se ha encontrado que aislando la base libre en forma sólida, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de Indacaterol a escala industrial procediendo a través de la base libre de Indacaterol. Además, esto evita las impurezas asociadas con los métodos conocidos en la técnica para convertir una sal de Indacaterol 8-protégido directamente en una sal de Indacaterol farmacéuticamente aceptable. Se reprodujo el ejemplo 2 del documento WO 2004/076422, hidrogenando la sal de benzoato de fórmula IV utilizando ácido acético como disolvente y luego intercambiando el anión de la sal por maleato mediante la adición de ácido maleico. El sólido obtenido se filtró, lavó y secó al vacío para dar el maleato de indacaterol con impurezas de acetato de indacaterol medidas por RMN (Ejemplo comparativo 13).

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se trata de un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol mediante la obtención de Indacaterol, aislándolo en forma sólida y haciéndolo reaccionar con un ácido adecuado, como el ácido maleico. La base libre de indacaterol puede obtenerse como se desvela en el presente documento o como se conoce en la técnica.

Condiciones de reacción útiles

Formación del compuesto de fórmula III

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

Retirada del grupo protector R²

Cuando se usa un ácido acuoso para retirar el grupo protector R², por ejemplo 1-(n-butoxi)-etilo, del compuesto de fórmula III dicho ácido, tal como ácido clorhídrico, se añade ventajosamente en exceso, tal como de 2 a 6 equivalentes, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo hasta la retirada completa del grupo protector, por ejemplo de 1 a 3 horas para retirar el grupo protector 1-(n-butoxi)-etilo.

Formación del compuesto de fórmula IV

Una vez se ha retirado el grupo protector R², se puede añadir ventajosamente más agua junto con un disolvente adecuado, tal como diclorometano. El compuesto desprotegido se puede neutralizar a un pH de 9 a 11 y a continuación se puede separar las fases resultantes. Después de la separación, el disolvente se puede cambiar a un disolvente adecuado para la precipitación del compuesto de fórmula IV. Algunos disolventes útiles son acetato de etilo, isopropanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, y acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, y siendo actualmente más preferente el etanol. Después de cambiar el disolvente, se puede añadir el ácido HA para formar el compuesto de fórmula IV por precipitación. El acetato de etilo es un disolvente particularmente útil para precipitar las sales de benzoato, succinato, y tartrato. La sal de fórmula IV se puede obtener con un rendimiento de un 65 a un 80 % y una pureza de más de un 93 % en el caso de tartrato precipitado en acetato de etilo, y un rendimiento de un 60 a un 75 % y una pureza de más de un 99 % en el caso de succinato y tartrato precipitados en isopropanol o etanol. La ausencia de impurezas de dímero y regioisómeros como se conoce en la técnica facilita una precipitación más cuantitativa usando acetato de etilo dado que no existe ninguna competición por las moléculas de base.

Formación de la base de Indacaterol

El compuesto de fórmula IV se puede neutralizar antes de la desprotección de R¹. La neutralización se puede conseguir adecuadamente mediante la adición de diclorometano, agua y soda. Cuando R¹ se retira por hidrogenación, se puede conseguir adecuadamente usando una sobrepresión de hidrógeno a temperatura ambiente. Además, se emplea adecuadamente una mezcla de metanol y diclorometano como disolvente en el proceso. Tras la finalización de la hidrogenación, el catalizador se retira y el diclorometano se retira por destilación para dejar el metanol como único disolvente, lo que causa que el Indacaterol precipite después de enfriamiento. Como alternativa, se intercambia la mezcla de metanol/diclorometano con disolvente de isopropanol, que se enfría para conseguir la precipitación de la base de Indacaterol con una pureza > 99 %.

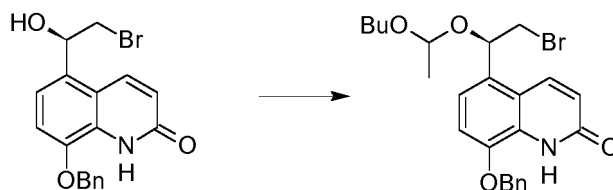
La base de Indacaterol precipitada es un sólido de color blanco, que se puede almacenar a temperatura ambiente durante periodos prolongados de tiempo. Tras disolución se puede usar para preparar una sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal de maleato. Un disolvente adecuado para la adición de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

Compuestos intermedios

El proceso de la divulgación implica nuevos compuestos intermedios, que no se habían usado previamente en la preparación de Indacaterol. Por tanto, un ejemplo adicional de la divulgación se refiere a los compuestos de fórmula I, con la condición de que cuando R¹ es bencilo y X es Br, entonces R² no es *terc*-butil(dimetil)sililo o tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

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

Otro aspecto de la invención se refiere a la base libre de Indacaterol en forma sólida. En una realización, dicha base libre de Indacaterol está en forma cristalina. En otra realización, dicha base libre de Indacaterol se encuentra en forma amorfa.

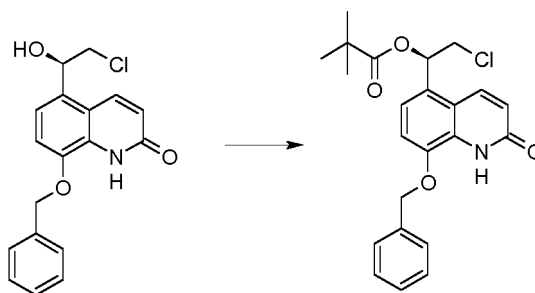
Ejemplos**Ejemplo 1 - protección del α-halohidroxi compuesto de fórmula VI**

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

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ), mezcla 50/50 de diastereómeros: 0,61 y 0,82 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-Pr-O}$), 1,12 y 1,22 (3H, d, $J = 5,6$ Hz, CH_3 cetálico), 0,90-1,40 (4H, m, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 3,20-3,80 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-OAr} + \text{CH}_2\text{-Br}$), 4,51 y 4,82 (1H, c, $J = 5,6$ Hz, CH cetálico), 5,18 y 5,24 (1H, dd, $J = 4,0, 8,0$ Hz, CH-O-acetal), 6,56 y 6,58 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H4), 7,00-7,57 (7H, m), 8,17 y 8,23 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H3), 10,71 (1H, s, NH)

- 5 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ), mezcla 50/50 de diaestereoisómeros: 13,5 y 13,7 (CH_3), 18,5 y 18,8 (CH_2), 19,9 y 20,0 (CH_3 acetálico), 30,9 y 31,4 (CH_2), 36,8 y 37,3 (CH_2), 63,7 y 64,2 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 69,8 y 69,9 ($\text{CH}_2\text{-OAr}$), 73,8 y 75,1 (CHO), 97,5 y 100,4 (CH acetálico), 111,8 (CH), 116,9 y 117,2 (C), 121,2 y 122,4 (CH), 122,3 y 122,6 (CH), 127,7 y 127,8 (C), 127,8 y 127,9 (CH), 128,2 y 128,3 (CH), 128,8 y 129,1 (C), 129,4 y 129,6 (C), 136,1 y 136,5 (CH), 136,5 y 136,6 (C), 144,0 y 144,2 (C), 160,7 y 160,8 (C=O).

10 **Ejemplo 2 - protección del α -halohidroxi compuesto de fórmula VI**



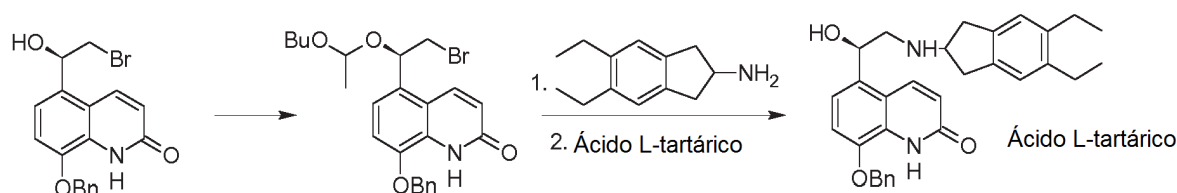
Se añade cloruro de pivaloilo (0,72 g) a una mezcla en agitación de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona (0,74 g), diclorometano (15 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,89 g) a 20/25 °C, y la reacción se agita hasta que desaparezca todo el material de partida. Se añade agua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

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

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,13 (9H, s, CH_3), 3,92 (1H, dd, $J = 4,0, 12,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 4,00 (1H, dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 5,28 (2H, s, $\text{Ph-CH}_2\text{-O}$), 6,25 (1H, dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, CH-OPiv), 6,59 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H4), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H6), 7,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H7), 7,27-7,30 (1H, m, Ph), 7,33-7,37 (2H, m, Ph), 7,54-7,56 (2H, m, Ph), 8,18 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H3), 10,77 (1H, s, NH).

- 20 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ): 26,7 (3 x CH_3), 38,3 (C), 46,4 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 69,8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 71,3 (CH-OPiv), 111,9 (CH), 116,8 (C), 120,5 (CH), 122,9 (CH), 126,0 (C), 127,8 (2 x CH), 127,9 (CH), 128,3 (2 x CH), 129,5 (C), 136,0 (C), 136,5 (CH), 144,5 (C), 160,7 (CON), 176,2 (COO).

Ejemplo 3 - preparación del compuesto de fórmula IV



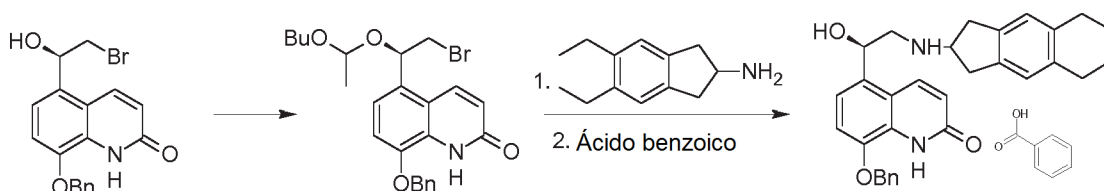
- 25 Un matraz se carga con 2,5 ml de THF y 2,5 ml de tolueno. Se añaden ácido *p*-tolueno sulfónico (5 mg) y tamices moleculares (0,2 g) con agitación durante 30 minutos. Se añaden 1,5 ml de butil-vinil éter y 2 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil)-(*1H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se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

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

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

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

Ejemplo 4 - preparación del compuesto de fórmula IV



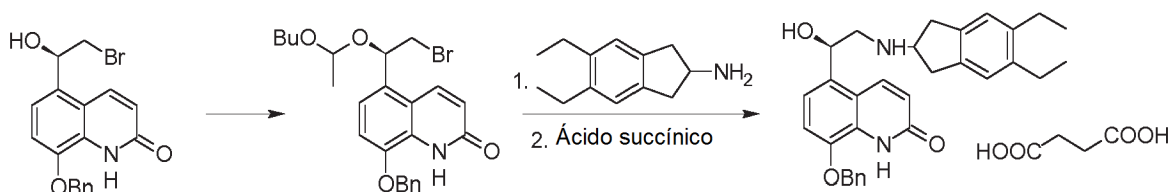
Un matraz se carga con 19 ml de THF y 19 ml de tolueno. Se añaden ácido p-tolueno sulfónico (75 mg) y tamices moleculares (1,5 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 11,2 ml de butil-vinil éter y 15 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción. Se añaden 0,1 ml de diisopropiletil amina, la mezcla se filtra, y el disolvente se retira por destilación.

El residuo se disuelve en 40 ml de butanona, se añaden 14,5 ml de diisopropiletil amina, se añaden 9 g de yoduro sódico, y 11,3 g de 2-amino-5,6-dietilindano y la mezcla se calienta a 90-100 °C. Después de la finalización de la reacción la mezcla se enfría a 20/25 °C, se añaden 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 3 ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 minutos.

El análisis por HPLC muestra el producto esperado con una pureza de un 84% y que está exento de las impurezas de dímero y regioisómero.

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

Ejemplo 5 - preparación del compuesto de fórmula IV



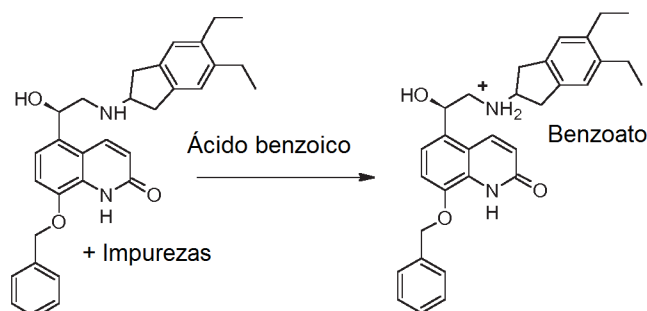
Un matraz se carga con 7,5 ml de THF y 7,5 ml de tolueno. Se añaden ácido p-tolueno sulfónico (30 mg) y tamices moleculares (0,6 g) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 4,5 ml de butil-vinil éter y 6 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(*R*)-2-bromo-1-hidroxi-etil]-(1*H*)-quinolin-2-ona. La mezcla se agita a 20/25 °C hasta la finalización de la reacción. Se añaden 0,040 ml de diisopropiletil amina, la mezcla se filtra, y el disolvente se retira por destilación.

El residuo se disuelve en 18 ml de acetonitrilo (ACN), se añaden 5,8 ml de diisopropiletil amina, se añaden 3,6 g de yoduro sódico, y 4,5 g de 2-amino-5,6-dietilindano y la mezcla se calienta a 80-90 °C. Después de la finalización de la reacción la mezcla se enfría a 20/25 °C, se añaden 1,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1,2 ml de agua, y la mezcla se agita durante 30 minutos. El análisis por HPLC muestra el producto esperado con una pureza de un 89% y que está exento de las impurezas de dímero y regioisómero.

Se añaden 60 ml de agua, 60 ml de cloruro de metileno, y 9 ml de NaOH 6 N con agitación. La fase orgánica se separa y se lava con 60 ml de agua. La fase orgánica se destila y el disolvente se cambia a alcohol isopropílico con un volumen final de 120 ml. La mezcla se calienta a 70 °C, se añaden 1,9 g de ácido succínico, y la agitación continúa durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se enfría lentamente a 20/25 °C, se filtra, y se lava con 12 ml de

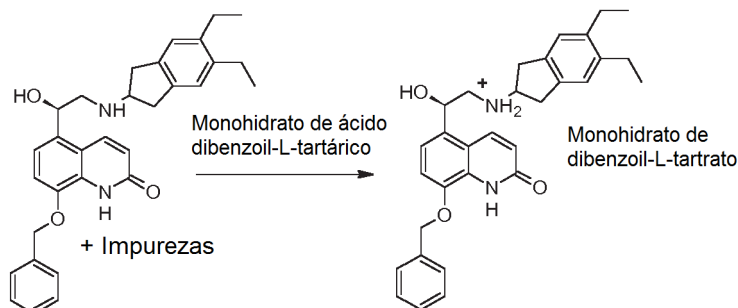
isopropanol para obtener succinato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona con un 56 % de rendimiento. La pureza del producto es > 99 % mediante análisis por HPLC.

Ejemplo 6: purificación con EtOH/agua



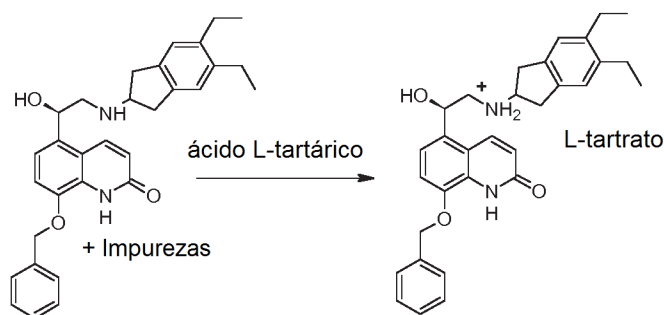
- 5 A 2,0 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona, se añaden una mezcla de 35 ml/g de EtOH y 5 ml/g de agua y se calienta a reflujo. Una vez que se alcanza esta temperatura, se añade ácido benzoico (1,2 equiv.) en forma de una solución en 5 ml/g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

Ejemplo 7: purificación con Acetona/agua



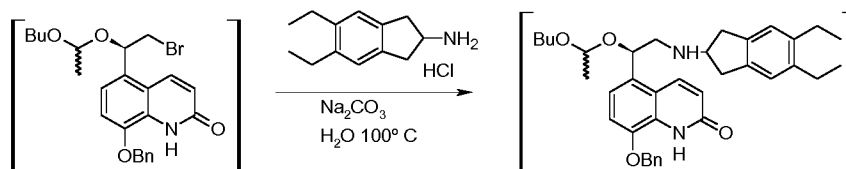
- 15 A 2,0 g de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona, se añaden una mezcla de 35 ml/g de Acetona y 1 ml/g de agua y se calienta a reflujo. Una vez que se alcanza esta temperatura, se añade monohidrato de ácido dibenzoil-L-tartárico (1,2 equiv.) en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

Ejemplo 8: purificación con EtOH/agua



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

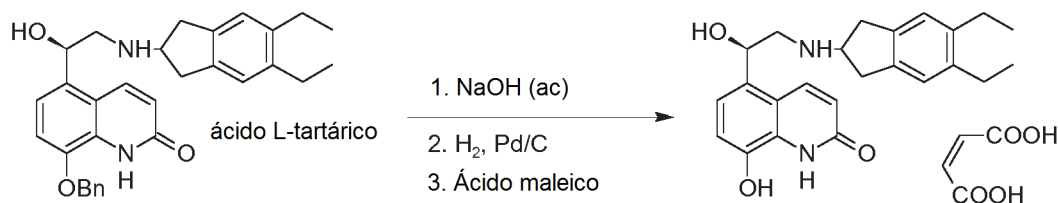
Ejemplo 9: síntesis de Indacaterol protegido con bencilo



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

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

Ejemplo 10 - preparación de maleato de Indacaterol



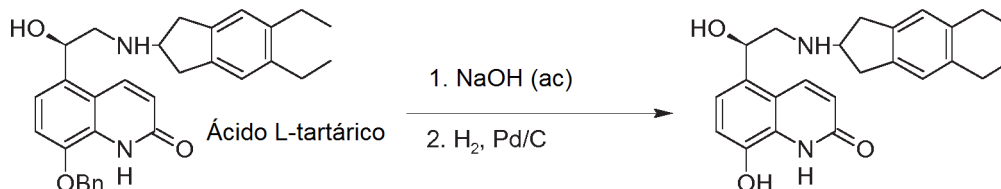
Se disuelven 28 g de tartrato de 8-(fenilmetoxi)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona en una mezcla de 560 ml de diclorometano, 560 ml de agua, y 30 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N con agitación. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con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

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

El catalizador se retira por filtración y el disolvente se cambia a isopropanol ajustando el volumen final a 950 ml. La solución se calienta a 70/80 °C y se añade una solución de 5,4 g de ácido maleico en 140 ml de isopropanol,

manteniendo la temperatura entre 70 y 80 °C. La mezcla se agita a 70/80 °C durante 30 minutos y a continuación se enfría lentamente a 20/25 °C. La suspensión resultante se filtra, el residuo sólido se lava con 90 ml de isopropanol y se seca para obtener 18 g de maleato de Indacaterol (Rendimiento: 79 %). El producto muestra un 99,6 % de pureza mediante análisis por HPLC.

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



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

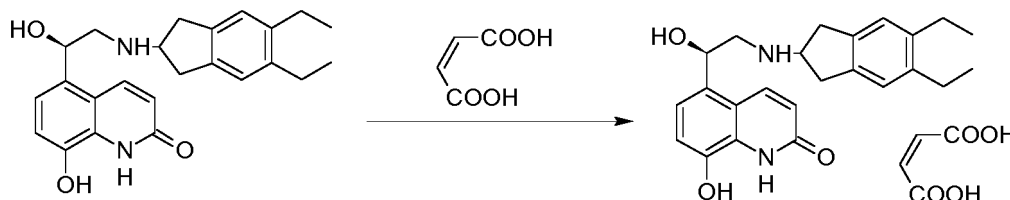
- 10 La fase orgánica se destila hasta un volumen final de 5 ml y se añaden 15 ml de metanol y 0,15 g de Pd/C (5 % - 50 % agua). El sistema se purga con nitrógeno y posteriormente con hidrógeno con una sobrepresión de 0,3 bar y con agitación hasta la finalización de la reacción.

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

- 15

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

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



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

Ejemplo comparativo 13 - conversión directa a maleato de Indacaterol

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

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

El análisis por RMN ¹H del sólido muestra la presencia de ácido acético en un 2-4 % mediante la integración del pico a δ 1,88 (400 MHz, DMSO-d₆) que corresponde al ácido acético.

REIVINDICACIONES

1. Base libre de indacaterol en forma sólida, en la que la base libre de indacaterol tiene una pureza > 99 % por análisis HPLC.
 2. Un proceso para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de Indacaterol, comprendiendo dicho proceso obtener la base libre de Indacaterol de acuerdo con la reivindicación 1, y hacerlo reaccionar con un ácido adecuado, tal como ácido maleico.
- 5