

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 916 845**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2018 PCT/US2018/017347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2018 WO18148361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2018 E 18706147 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022 EP 3580219**

54 Título: **Proceso para la preparación de remimazolam y formas en estado sólido de sales de remimazolam**

30 Prioridad:

09.02.2017 IN 201711004706

20.09.2017 IN 201711033273

27.12.2017 IN 201711046934

18.01.2018 IN 201811002128

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

06.07.2022

73 Titular/es:

**ASSIA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (100.0%)
5 Basel St.
4951033 Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**BEN-ZION, DOLITZKY;
MARIOARA, MENDELOVICI;
RAJARAM, BODKHE ARJUN;
SHIVAJI, MANE GANESH;
SRIHARI, SAMALA RAJAMOULI;
VIJAY, JOSHI ASHUTOSH;
LUTHRA, PARVEN KUMAR;
SINGH, AMIT y
MUTHUSAMY, ANANTHA RAJMOHAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 916 845 T3

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

DESCRIPCIÓN

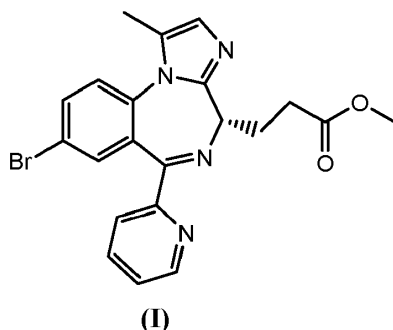
Proceso para la preparación de remimazolam y formas en estado sólido de sales de remimazolam

Campo de la invención

- 5 La presente divulgación se refiere a procesos novedosos para la preparación de benzodiazepinas de acción corta, así como a productos intermedios novedosos de este proceso. Más particularmente, la divulgación se refiere a procesos y productos intermedios para la preparación de 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato de metilo, comúnmente conocido como remimazolam.

Antecedentes

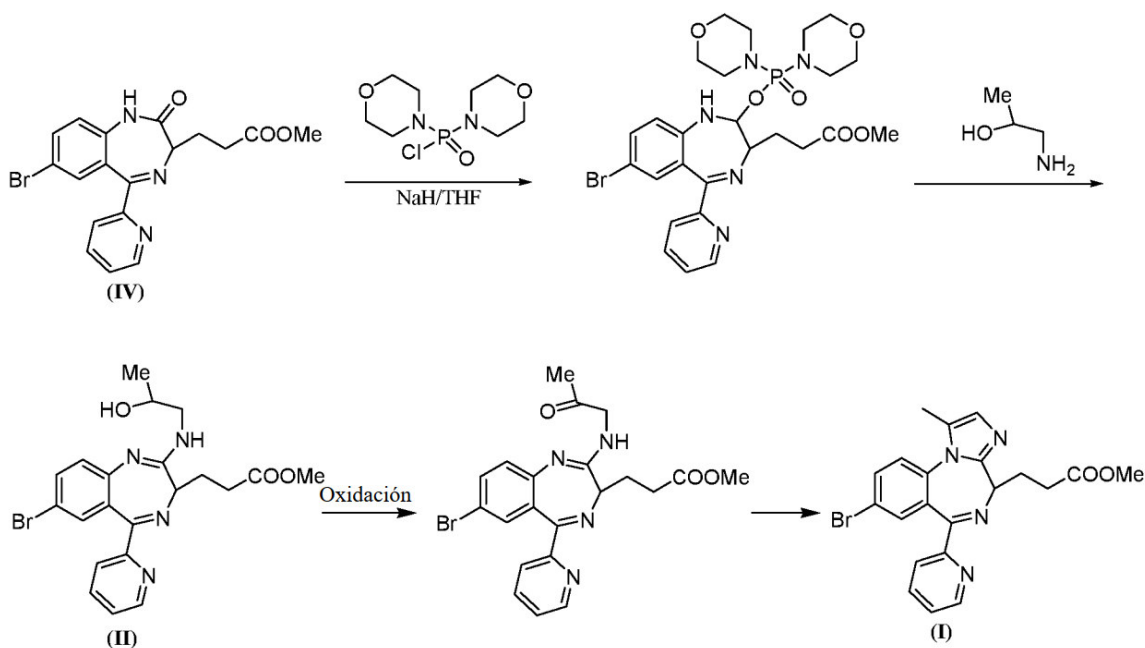
- 10 El 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato de metilo se conoce comúnmente como remimazolam (se puede mencionar en el presente documento como Fórmula-I, Fórmula I, compuesto de la Fórmula I o Compuesto I). El remimazolam tiene la siguiente estructura química:



El remimazolam está desarrollado para su uso en la inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores.

- 15 La patente estadounidense número 7.485.635 (mencionada en el presente documento como '635) divulga el remimazolam y el proceso para su preparación. El proceso se describe en el Esquema-1.

Esquema: 1



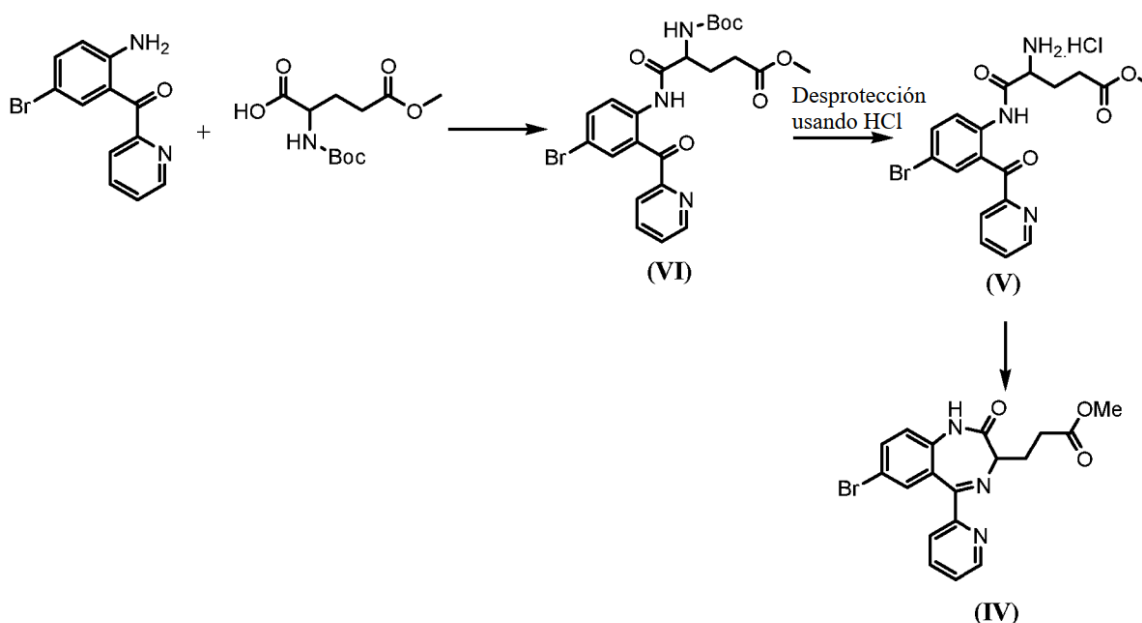
El proceso divulgado en la patente '635 implica la oxidación de Swern, que se necesita llevar a cabo en presencia de

dimetilsulfóxido (DMSO) y cloruro de oxalilo y requiere una temperatura extremadamente baja de aproximadamente -78 °C, por lo tanto, este proceso no se puede adoptar para la fabricación a escala industrial. Además, el proceso utiliza los reactivos peligrosos hidruro de sodio, bismorfolinofosfoclorhidrato y reactivo de Lawesson. El rendimiento indicado de este proceso, del Producto intermedio IV al Producto intermedio II, es de aproximadamente el 37 % (en p/p) y el rendimiento global es de aproximadamente el 33 %.

La patente estadounidense número 9.156.842 (mencionada en el presente documento como '842) divulga un proceso para la preparación de remimazolam que utiliza peryodinato de Dess-Martin (DMP, por sus siglas en inglés) para la oxidación del Compuesto II, un producto intermedio en la síntesis de remimazolam. El rendimiento global indicado es de aproximadamente el 34-35 % (en p/p). No se prefiere el uso de DMP debido a su potencial naturaleza explosiva, su alto coste y la necesidad de usar una gran cantidad de reactivo para igualar su alto peso molecular.

La patente '842 también divulga un proceso para la preparación de compuestos del Compuesto-IV, un producto intermedio en la síntesis de remimazolam, que incluye la protección con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) y la posterior desprotección usando ácido clorhídrico. Este proceso se describe en el Esquema 2.

Esquema: 2



La patente estadounidense número 9656987 (mencionada en el presente documento como '987) enseña un proceso adicional para la preparación de remimazolam, que incluye la oxidación del Compuesto-II en presencia del catalizador de oxidación de N-óxido. El rendimiento indicado de este proceso, del Producto intermedio IV al Producto intermedio II, es de aproximadamente el 56 % (en p/p) y el rendimiento global es de aproximadamente el 33 %. Este proceso utiliza los reactivos peligrosos diisopropilamida de litio (LDA, por sus siglas en inglés) y clorhidrato de bismorfolinofosforilo y requiere un tiempo de reacción relativamente largo.

La patente estadounidense número 9.193.730 (mencionada en el presente documento como '730) divulga la preparación de sal de besilato y polimorfos de remimazolam.

Tal como se indica, los procesos descritos en la técnica anterior experimentan un rendimiento deficiente e implican productos químicos peligrosos, condiciones de reacción extremadamente duras y reactivos caros. Al menos por estas razones, existe la necesidad de desarrollar un proceso para la preparación de remimazolam, que proporcione el producto final con un rendimiento y una pureza altos, evite los productos químicos peligrosos y se pueda utilizar a escala industrial.

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas de cristal, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un compuesto individual, como el remimazolam o una sal del mismo, puede dar lugar a una diversidad de polimorfos que tengan distintas estructuras de cristal y propiedades físicas, como el punto de fusión, los comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos mediante análisis termogravimétrico, "TGA", por sus siglas en inglés, o calorimetría de barrido diferencial, "DSC", por sus siglas en inglés), el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), la identificación de absorción de infrarrojo, la identificación de absorción de Raman

y el espectro de RMN (en ^{13}C) en estado sólido. Se pueden usar una o más de estas técnicas para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

5 Las diferentes sales y formas en estado sólido (incluyendo las formas solvatadas) de un principio farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para la mejora de la formulación, por ejemplo, mediante la facilitación de mejores características de procesamiento o manipulación, la mejora del perfil de disolución o la mejora de la estabilidad (la estabilidad polimórfica, así como química) y la vida útil. Estas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido también pueden proporcionar mejoras a la forma farmacéutica final, por ejemplo, si estas sirven para mejorar la biodisponibilidad. Las diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos de un principio farmacéutico activo también pueden dar lugar a una diversidad de polimorfos o formas cristalinas, lo que a su vez puede proporcionar oportunidades adicionales para usar variaciones en las propiedades y características de un principio farmacéutico activo sólido para la provisión de un producto mejorado.

15 El desarrollo de nuevas sales y formas en estado sólido y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tengan propiedades de procesamiento deseables, tales como la facilidad de manipulación, la facilidad de procesamiento, la estabilidad en almacenamiento y la facilidad de purificación o formas de cristal intermedias deseables que faciliten la conversión en otras sales o formas polimórficas. Las nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar la oportunidad de mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico (el perfil de disolución, la biodisponibilidad, etc.). Esto amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para la optimización de la formulación, por ejemplo, mediante la provisión de un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, un hábito de cristal diferente, una mayor cristalinidad o estabilidad polimórfica que pueda ofrecer mejores características de procesamiento o manipulación, un perfil de disolución mejorado o una vida útil mejorada. Por al menos estas razones, existe la necesidad de formas en estado sólido adicionales (incluyendo las formas solvatadas) de sales de remimazolam.

Sumario de la invención

25 La presente divulgación proporciona productos intermedios novedosos, su preparación y su uso en la preparación de benzodiazepinas. Particularmente, la presente divulgación proporciona productos intermedios útiles para la preparación de remimazolam.

La presente divulgación proporciona procesos para la preparación de remimazolam.

30 La presente divulgación también proporciona procesos para los productos intermedios iniciales en la síntesis de benzodiazepinas, particularmente, remimazolam, en concreto, el compuesto de producto intermedio de la Fórmula III-A, III, particularmente III-S y III-13S.

La presente divulgación también se refiere a las sales de remimazolam y las formas en estado sólido de las mismas, que no forman parte de la invención.

35 Particularmente, esta se refiere a formas cristalinas de clorhidrato de remimazolam, monobromhidrato de remimazolam, dibromhidrato de remimazolam, fumarato de remimazolam, oxalato de remimazolam, sulfato de remimazolam, metano sulfonato de remimazolam, alcanfor sulfonato de remimazolam y dibesilato de remimazolam.

Las formas en estado sólido de las sales de remimazolam se pueden usar para la preparación de otras sales y formas en estado sólido de remimazolam.

40 Las formas en estado sólido de las sales de remimazolam descritas anteriormente se pueden usar para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, composiciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido de las sales de remimazolam descritas anteriormente.

45 En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, formulaciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido de las sales de remimazolam descritas anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, procesos para preparar dichas formulaciones farmacéuticas de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam que comprenden combinar una cualquiera de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam descritas anteriormente o composiciones farmacéuticas que las comprenden y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Las formas en estado sólido de las sales de remimazolam definidas en el presente documento, así como las

composiciones y formulaciones farmacéuticas de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam, se pueden usar como medicamentos, particularmente para la inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores. En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, un método de inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam de la presente divulgación o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, a un sujeto que necesita la inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores o que necesita el tratamiento de otro modo.

En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, los usos de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam de la presente divulgación o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, para la fabricación de medicamentos para la inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores.

En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, las formas en estado sólido anteriores de las sales de remimazolam para su uso en medicina, preferentemente para la inducción de la anestesia y la sedación consciente en procedimientos invasivos menores.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los espectros de masas del compuesto de la Fórmula III-S.

La Figura 2 muestra los espectros de RMN en ^1H del compuesto de la Fórmula III-S.

La Figura 3 muestra los espectros de RMN en ^{13}C del compuesto de la Fórmula III-S.

La Figura 4 muestra los espectros de IR del compuesto de la Fórmula III-S.

La Figura 5 muestra los espectros de masas del compuesto de la Fórmula III-13S.

La Figura 6 muestra los espectros de RMN en ^1H del compuesto de la Fórmula III-13S.

La Figura 7 muestra los espectros de RMN en ^{13}C del compuesto de la Fórmula III-13S.

La Figura 8 muestra los espectros de IR del compuesto de la Fórmula III-13S.

La Figura 9 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de clorhidrato de remimazolam.

La Figura 10 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de dibromhidrato de remimazolam.

La Figura 11 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de fumarato de remimazolam.

La Figura 12 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de oxalato de remimazolam.

La Figura 13 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de sulfato de remimazolam.

La Figura 14 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de metano sulfonato de remimazolam.

La Figura 15 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de alcanfor sulfonato de remimazolam.

La Figura 16 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de dibesilato de remimazolam.

La Figura 17 muestra un patrón de XRPD de la Forma 2 de alcanfor sulfonato de remimazolam.

La Figura 18 muestra un patrón de XRPD de la Forma 1 de monobromhidrato de remimazolam.

La Figura 19 muestra un patrón de XRPD de la Forma 2 de metano sulfonato de remimazolam.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a procesos novedosos para la preparación de benzodiazepinas de acción corta, así como a productos intermedios novedosos de este proceso. Más particularmente, la divulgación se refiere a procesos

y productos intermedios para la preparación de 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato de metilo, comúnmente conocido como remimazolam.

5 El proceso de la presente divulgación proporciona el producto final, remimazolam, con un rendimiento y una pureza excelentes, evita el uso de reactivos peligrosos, tales como el clorhidrato de bismorfolinofosforilo, y se realiza en un entorno y unas condiciones convenientes, por lo tanto, resulta adecuado para su uso a escala industrial.

La presente divulgación se refiere también a las formas en estado sólido de las sales de remimazolam, a procesos para la preparación de las mismas y a composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden estas formas en estado sólido y/o combinaciones de las mismas que no forman parte de la invención.

10 Las formas en estado sólido de las sales de remimazolam de acuerdo con la presente divulgación (no reivindicadas) pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito de cristal, estabilidad, tal como estabilidad química, así como estabilidad térmica y mecánica, con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad en almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, un bajo contenido de disolventes residuales, tendencias adhesivas y características ventajosas de procesamiento y manipulación, tales como compresibilidad y densidad aparente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aislada", en referencia a las formas en estado sólido de productos intermedios novedosos y remimazolam de la presente invención, corresponde a una forma en estado sólido de productos intermedios novedosos y remimazolam que se separa físicamente de la mezcla de reacción en la que esta se forma.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "aislada", en referencia a las formas en estado sólido de sales de remimazolam de la presente divulgación, corresponde a una forma en estado sólido de sal de remimazolam que se separa físicamente de la mezcla de reacción en la que esta se forma.

25 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, se puede caracterizar en el presente documento por estar a o dejarse llegar hasta "temperatura ambiente", a menudo abreviada "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana a, o la misma que, la del espacio, por ejemplo, la sala o campana de humos, en la que se localiza la cosa. Típicamente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C o de aproximadamente 25 °C.

30 En el presente documento, se puede hacer referencia a un proceso o una etapa como que se lleva a cabo "durante una noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o la etapa, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o esa etapa no se puede observar activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas o de aproximadamente 10 a 18 horas, típicamente de aproximadamente 16 horas.

35 Se puede hacer referencia en el presente documento a la cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o cristalización, como número de "volúmenes" o "vol." o "V". Por ejemplo, se puede hacer referencia a un material como que está suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol. o 10 V) de un disolvente. En este contexto, esta expresión se entendería que significa mililitros del disolvente por gramo del material que se suspende, de tal manera que la suspensión de 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se suspende o, en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto, la expresión "en v/v" se puede usar para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añade a una mezcla líquida basándose en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de *terc*-butil éter de metilo (MTBE, por sus siglas en inglés) (1,5 en v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se añadieron 150 ml de *terc*-butil éter de metilo (MTBE).

45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 1 kPa (10 mbar) a aproximadamente 50 kPa (500 mbar) o de aproximadamente 1 kPa (10 mbar) a aproximadamente 5 kPa (50 mbar).

50 En el presente documento, se puede hacer referencia a una forma de cristal como que se caracteriza mediante datos gráficos "tal como se representa en" una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN en estado sólido. Tal como se conoce bien en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir adicionalmente la respectiva forma en estado sólido (la denominada "identificación") que no se puede describir necesariamente mediante la referencia a valores numéricos o posiciones de pico solamente. En cualquier caso, la persona experta comprenderá que tales representaciones gráficas de datos se pueden someter a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas de pico y posiciones de pico debido a factores, tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por parte de la persona experta. No obstante, la persona experta podría

comparar fácilmente los datos gráficos en las Figuras del presente documento con los datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes.

5 Una forma de cristal de la sal de remimazolam, a la que se hace referencia en el presente documento como que se caracteriza mediante datos gráficos "tal como se representa en" una Figura, por tanto, se entenderá que incluye cualquier forma de cristal de la sal de remimazolam, caracterizada con los datos gráficos que tienen tales variaciones pequeñas, tal como son bien conocidas por parte de la persona experta, en comparación con la Figura.

10 Se puede hacer referencia a una forma en estado sólido (o polimorfo) en el presente documento como polimórficamente pura o como sustancialmente libre de cualquier otra forma en estado sólido (o polimórfica). Tal como se usa en el presente documento en este contexto, se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" significa que la forma en estado sólido contiene aproximadamente el 20 % (en p/p) o menos, aproximadamente el 10 % (en p/p) o menos, aproximadamente el 5 % (en p/p) o menos, aproximadamente el 2 % (en p/p) o menos, aproximadamente el 1 % (en p/p) o menos o aproximadamente el 0 % (en p/p) de cualquier otra forma del compuesto objeto, tal como se mide, por ejemplo, mediante XRPD.

15 Por tanto, se entendería que la forma en estado sólido de la sal de remimazolam descrita en el presente documento como sustancialmente libre de cualquier otra forma en estado sólido contiene más de aproximadamente el 80 % (en p/p), más de aproximadamente el 90 % (en p/p), más de aproximadamente el 95 % (en p/p), más de aproximadamente el 98 % (en p/p), más de aproximadamente el 99 % (en p/p) o aproximadamente el 100 % de la forma en estado sólido objeto de la sal de remimazolam.

20 En algunas realizaciones de la divulgación, las formas en estado sólido descritas de la sal de remimazolam pueden contener de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % (en p/p), de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % (en p/p) o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % (en p/p) de una o más formas en estado sólido de la sal de remimazolam.

25 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, los picos de XRPD indicados en el presente documento se miden preferentemente usando radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, preferentemente, los picos de XRPD indicados en el presente documento se miden usando radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, a una temperatura de $25 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$.

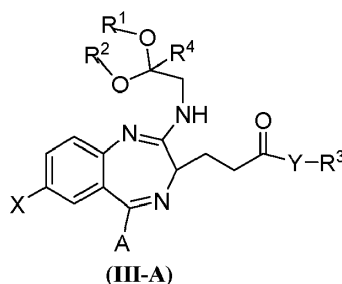
30 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "anhidro", en relación con una sal de remimazolam cristalina, se refiere a una sal de remimazolam cristalina que no incluye ningún agua cristalina (ni otros disolventes) en una cantidad estequiométrica definida dentro del cristal. Además, una forma "anhidra" no contiene más de aproximadamente el 1 % (en p/p) de ya sea agua o de disolventes orgánicos, tal como se mide, por ejemplo, mediante TGA.

35 El término "solvato", tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, se refiere a una forma de cristal que incorpora un disolvente en la estructura de cristal. Cuando el disolvente es agua, se hace referencia, a menudo, al solvato como "hidrato". El disolvente en un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión no higroscópica, en relación con una forma cristalina de la sal de remimazolam, se refiere a menos de aproximadamente el 1,0 % (en p/p) de absorción de agua a aproximadamente $25 \text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente el 80 % de humedad relativa (HR), mediante la forma cristalina de la sal de remimazolam, tal como se determina, por ejemplo, mediante TGA. El agua puede ser, por ejemplo, agua atmosférica.

La presente divulgación proporciona un proceso eficaz para la preparación de remimazolam y de productos intermedios de remimazolam.

45 En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto novedoso de la Fórmula III-A, sus sales, solvatos o hidratos del mismo.



en donde, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁-C₈ o estos se conectan a través de una cadena de carbono C₁ a C₈ que puede estar saturada, insaturada o sustituida,

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo,

5 X es cualquier halógeno,

Y es O u S; o Y es NR⁵, en donde R⁵ es H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo; y

A es alquilo o un anillo alifático, aromático o heterocíclico.

Preferentemente, tal como se usa en el presente documento, alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada, específicamente C₁-C₈; preferentemente C₁-C₃; más preferentemente C₁, es decir, metilo.

10 Preferentemente, tal como se usa en el presente documento, el anillo incluye C₁-C₁₂, específicamente C₁-C₈.

Preferentemente, A es 2-piridinilo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula-III-A y sus sales, solvatos o hidratos del mismo. El proceso comprende preparar el compuesto de la Fórmula-IV-A y convertirlo en el compuesto de la Fórmula-III-A.

15 En otra realización más, la presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula-III-A en la preparación del compuesto de la Fórmula-I-A, así como un proceso de preparación del compuesto de la Fórmula-I-A que comprende preparar el compuesto de la Fórmula-III-A o sus sales, solvatos e hidratos del mismo y convertirlo en el compuesto de la Fórmula-I-A.

20 En una realización específica, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de benzodiazepinas de la Fórmula I-A, que comprende:

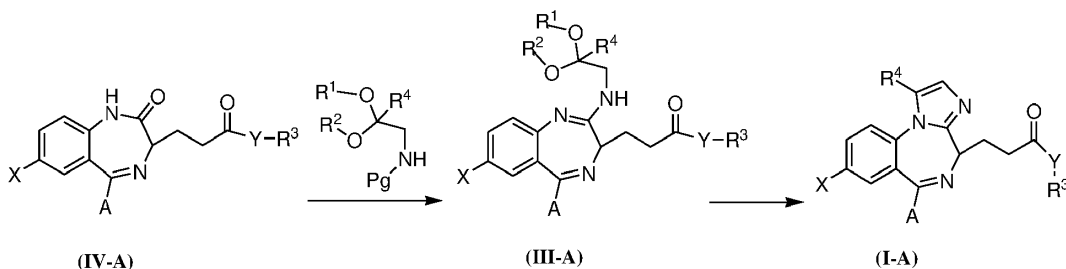
- a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV-A y un compuesto de aminocetal en presencia de un grupo activador carbonilo para obtener el compuesto de la Fórmula III-A; y
- b. convertir el compuesto de la Fórmula III-A en el compuesto de la Fórmula I-A mediante la desprotección del cetal, seguida de la ciclación en condiciones ácidas.

25 Los compuestos de aminocetal se pueden preparar a partir de la aminocetona y los dioles correspondientes, en donde los dioles que tienen grupos funcionales hidroxilo separados mediante cadenas de carbono C₁ a C₈ pueden estar saturados, insaturados o sustituidos. Los ejemplos preferidos de compuestos de aminocetal son (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanamina; (2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)metanamina, 1-amino-2,2-dimetoxipropano, etc.

30 El grupo activador carbonilo se puede seleccionar del grupo que comprende anhídrido trifílico, ácido trifílico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y similares.

El proceso se puede resumir en el siguiente Esquema-3:

Esquema: 3



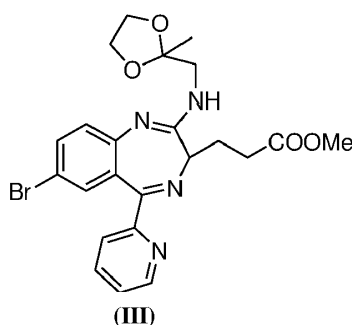
en donde, R¹ y R² son independientemente alquilo o estos se conectan para formar un anillo cíclico,

35 R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo, acilo, vinilo o alilo,

X es cualquier halógeno,
 Y es O, S o N o Y es NR⁵, en donde R⁵ es H, alquilo, acilo, vinilo o alilo,
 A es alquilo o un anillo alifático, aromático o heterocíclico; y
 Pg es H o un grupo protector amino.

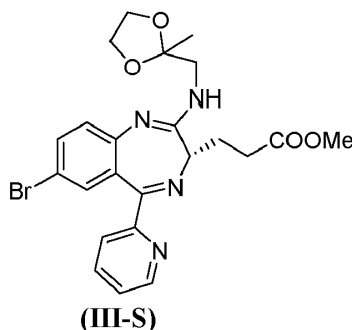
- 5 El proceso anterior se puede realizar en forma de una reacción de un solo recipiente, lo que significa que el compuesto de la Fórmula I-A se puede preparar a partir del compuesto de la Fórmula IV-A sin el aislamiento del compuesto de la Fórmula III-A. Como alternativa, el compuesto de la Fórmula III-A se puede aislar antes de su conversión en el compuesto de la Fórmula I-A. Preferentemente, el Compuesto III-A se obtiene en una forma cristalina.

- 10 En una realización específica, la presente divulgación proporciona un compuesto novedoso de la Fórmula III, sus sales, solvatos o hidratos del mismo:



El compuesto de la Fórmula III se puede aislar, ya sea en forma cristalina o no cristalina. Preferentemente, el Compuesto III es cristalino.

- 15 El compuesto de la Fórmula III puede ser una mezcla racémica o enantioméricamente pura. Preferentemente, el compuesto de la Fórmula III está en configuración S, es decir, el compuesto de la Fórmula III-S:



El compuesto de la Fórmula III-S se caracteriza, típicamente, mediante espectros de masas, tal como se muestra en la Figura 1, o mediante RMN en ¹H, tal como se muestra en la Figura 2, o mediante una combinación de los mismos.

- 20 El compuesto cristalino de la Fórmula III-S se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: espectros de RMN en ¹³C del compuesto de la Fórmula III-S, tal como se muestra en la Figura 3; espectros de IR del compuesto de la Fórmula III-S, tal como se muestra en la Figura 4; y combinaciones de estos datos.

El compuesto de la Fórmula-III, sus sales, solvatos o hidratos del mismo se pueden preparar mediante un proceso que comprende preparar el compuesto de la Fórmula-IV y convertirlo en el compuesto de la Fórmula-III.

- 25 El compuesto de la Fórmula-III, sus sales, solvatos o hidratos del mismo son útiles en la preparación de remimazolam, el compuesto de la Fórmula I.

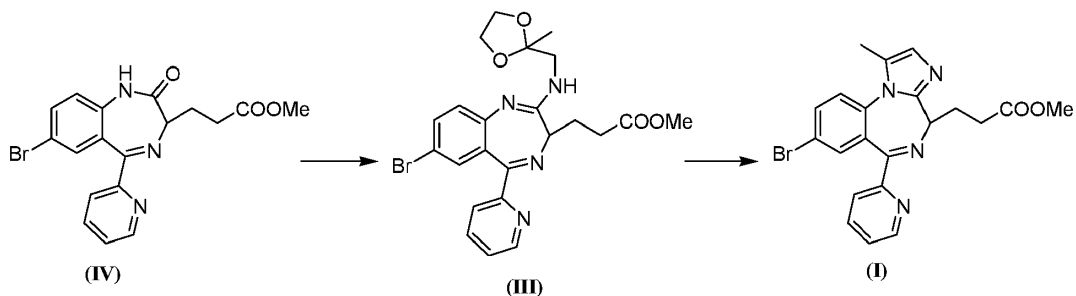
En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de remimazolam, que comprende:

- 30 a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV y un compuesto de aminocetal en presencia de un grupo activador carbonilo para obtener el compuesto de la Fórmula III; y
 b. convertir el compuesto de la Fórmula III en el compuesto de la Fórmula I, mediante la desprotección del cetal,

seguida de la ciclación en condiciones ácidas.

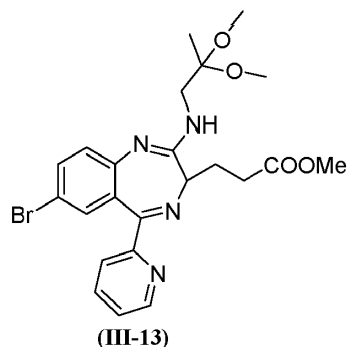
El compuesto de aminocetal y el grupo activador carbonilo son tal como se han definido anteriormente, preferentemente, el aminocetal es (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanamina. El proceso se puede resumir en el siguiente Esquema-4:

5 **Esquema: 4**



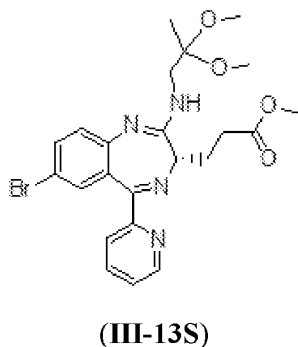
10 El proceso anterior se puede realizar en forma de una reacción de un solo recipiente, lo que significa que el compuesto de la Fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de la Fórmula IV sin el aislamiento del compuesto de la Fórmula III. Como alternativa, el compuesto de la Fórmula III se puede aislar antes de su conversión en el compuesto de la Fórmula I.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, el compuesto de la Fórmula III-13, sus sales, solvatos, hidratos o isómeros del mismo:



15 El compuesto de la Fórmula III-13 se puede aislar, ya sea en forma cristalina o no cristalina. Preferentemente, el Compuesto III-13 es cristalino.

El compuesto de la Fórmula III-13 puede ser una mezcla racémica o enantioméricamente pura. La invención también se refiere al compuesto de la Fórmula III-13 que está en configuración S, es decir, el compuesto de la Fórmula III-13S:



20 El compuesto de la Fórmula III-13S se caracteriza, típicamente, mediante espectros de masas, tal como se muestra en la Figura 5, o mediante RMN en ¹H, tal como se muestra en la Figura 6, o mediante una combinación de los mismos.

El compuesto cristalino de la Fórmula III-13S se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de

los siguientes: espectros de RMN en ^{13}C del compuesto de la Fórmula III-13S, tal como se muestra en la Figura 7; espectros de IR del compuesto de la Fórmula III-13S, tal como se muestra en la Figura 8; y combinaciones de estos datos.

5 El compuesto de la Fórmula-III-13, sus sales, solvatos, hidratos o isómeros del mismo se pueden preparar mediante un proceso que comprende preparar el compuesto de la Fórmula-IV y convertirlo en el compuesto de la Fórmula-III-13.

El compuesto de la Fórmula-III-13, sus sales, solvatos o hidratos del mismo son útiles en la preparación de remimazolam, el compuesto de la Fórmula I.

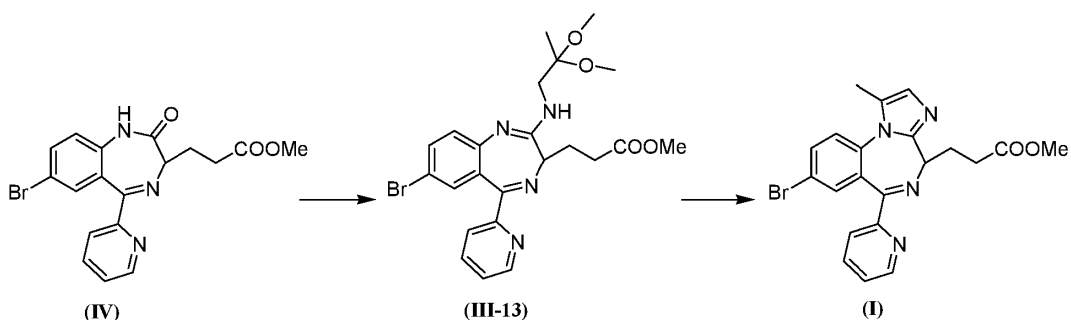
10 En otra realización, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de remimazolam, que comprende:

- a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV y un compuesto de aminocetal (tal como 1-amino-2,2-dimetoxipropano) en presencia de un grupo activador carbonilo para obtener el compuesto de la Fórmula III-13; y
- 15 b. convertir el compuesto de la Fórmula III-13 en el compuesto de la Fórmula I, mediante la desprotección del cetal, seguida de la ciclación en condiciones ácidas.

El compuesto de aminocetal y el grupo activador carbonilo son tal como se han definido anteriormente.

El proceso se puede resumir en el siguiente Esquema-4a:

Esquema: 4a

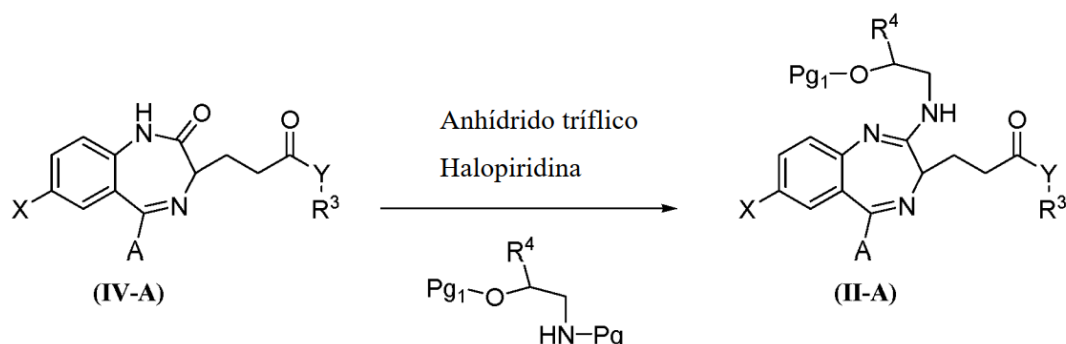


20 El proceso anterior se puede realizar en forma de una reacción de un solo recipiente, lo que significa que el compuesto de la Fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de la Fórmula IV sin el aislamiento del compuesto de la Fórmula III-13. Como alternativa, el compuesto de la Fórmula III-13 se puede aislar antes de su conversión en el compuesto de la Fórmula I.

25 En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, procesos adicionales para la preparación de remimazolam, que comprenden hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV-A y amino-alcohol, tal como 1-aminopropan-2-ol, en presencia de anhídrido triflico y halopiridina, para formar el compuesto de la Fórmula II-A. Este proceso evita el uso de reactivos peligrosos, se puede realizar en un tiempo de reacción relativamente corto y proporciona el compuesto de la Fórmula II-A con un rendimiento alto, de al menos el 80 % (en p/p).

El proceso se puede resumir en el siguiente Esquema-5:

30 **Esquema: 5**



en donde como R^3 y R^4 son independientemente H, alquilo, acilo, vinilo o alilo,
 X es cualquier halógeno,
 Y es O, S o N o Y es NR^5 , en donde R^5 es H, alquilo, acilo, vinilo o alilo,
 A es alquilo o un anillo alifático, aromático o heterocíclico, y
 Pg_1 es H o cualquier grupo protector hidroxilo.

5

10

Preferentemente, tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Se pueden hallar ejemplos de grupos protectores en Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed., 1991) y Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("BOC"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililetanosulfonilo, ("SES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxy-carbonilo ("NVOC") y similares.

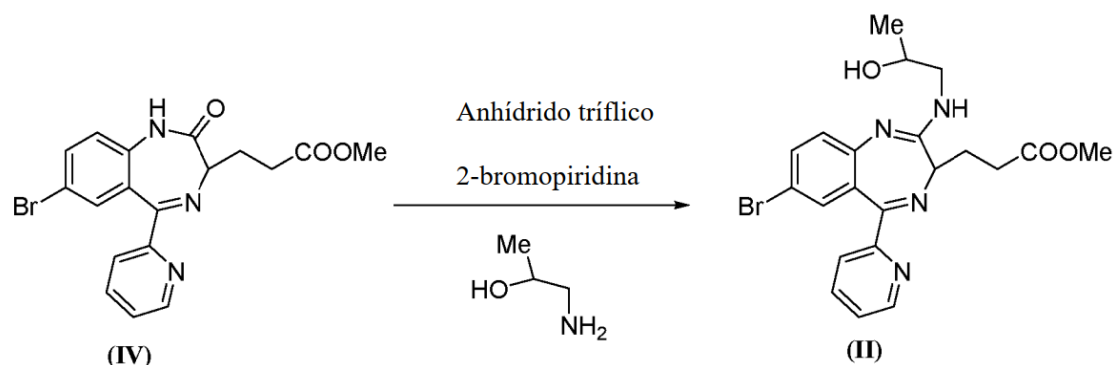
15

Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tal como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniolo, éteres de trialquilsililo y éteres de alilo.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, el proceso de preparación del compuesto de la Fórmula II a partir del compuesto de la Fórmula-IV, tal como se describe en el Esquema-6.

20

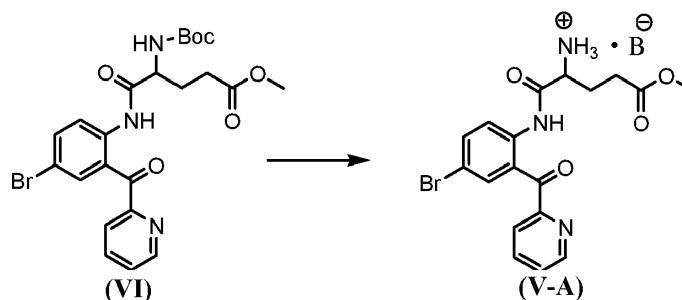
Esquema: 6



25

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, la preparación de productos intermedios iniciales en la síntesis de remimazolam, en concreto, la preparación del compuesto de la Fórmula-V-A. El proceso comprende la desprotección del compuesto de la Fórmula VI usando un ácido adecuado, excluyendo el ácido clorhídrico. El proceso se puede resumir en el siguiente Esquema-7:

Esquema: 7



en donde B⁻ es el anión del ácido correspondiente que es suficiente para la desprotección de -Boc con la condición de que B⁻ no sea Cl⁻. Preferentemente, el ácido es ácido trifílico y B⁻ es CF₃SO₃⁻.

5 El remimazolam preparado mediante los procesos descritos anteriormente se puede usar para preparar formas en estado sólido de remimazolam, sales de remimazolam y sus formas en estado sólido de las mismas.

10 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de clorhidrato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de clorhidrato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 9,0, 12,5, 13,5, 20,8 y 25,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 9; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de clorhidrato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 9,0, 12,5, 13,5, 20,8 y 25,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 16,0, 19,1, 19,8, 21,7 y 27,7 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

15 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de dibromhidrato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de dibromhidrato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 8,1, 10,3, 12,7, 15,1, 17,0, 20,6, 22,7 y 25,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 10; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de dibromhidrato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 8,1, 10,3, 12,7, 15,1, 17,0, 20,6, 22,7 y 25,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos adicionales seleccionados de 13,7, 16,6, 17,6, 21,1, 23,5 y 26,6 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

25 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de monobromhidrato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de monobromhidrato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,1, 8,7, 13,6, 22,2 y 24,9 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 18; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de monobromhidrato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,1, 8,7, 13,6, 22,2 y 24,9 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 15,4, 19,6, 20,0, 20,4 y 22,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

35 La Forma 1 cristalina de monobromhidrato de remimazolam puede tener propiedades ventajosas, tal como se ha detallado anteriormente. Particularmente, la Forma 1 cristalina de monobromhidrato de remimazolam es estable durante un período de al menos 24 horas a una humedad relativa (HR) del 80 % a temperatura ambiente (TA) en una placa de Petri abierta; y tiene una solubilidad en agua cinética mejorada, así como una solubilidad mejorada en diversos intervalos de pH.

40 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de fumarato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de fumarato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,0, 9,0, 10,2, 12,4, 14,1, 17,3, 20,2, 24,1 y 26,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 11; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de fumarato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,0, 9,0, 10,2, 12,4, 14,1, 17,3, 20,2, 24,1 y 26,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 9,6, 11,9, 14,8, 16,7 y 20,6 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de oxalato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de oxalato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 6,7, 8,7, 11,3, 13,3, 15,2, 16,9, 20,9 y 25,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 12; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de oxalato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 6,7, 8,7, 11,3, 13,3, 15,2, 16,9, 20,9 y 25,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 7,5, 12,5, 19,7, 20,0 y 20,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de sulfato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de sulfato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 10,2, 13,7, 15,7, 16,5, 21,1, 22,3 y 27,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 13; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de sulfato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 10,2, 13,7, 15,7, 16,5, 21,1, 22,3 y 27,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales seleccionados de 15,0, 21,7, 23,6 y 24,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de metano sulfonato de remimazolam (es decir, mesilato) designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de metano sulfonato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 4,3, 5,6, 8,7, 13,3, 16,3, 19,8 y 22,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 14; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de metano sulfonato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 4,3, 5,6, 8,7, 13,3, 16,3, 19,8 y 22,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos adicionales seleccionados de 5,9, 8,2, 16,8, 18,8, 22,9 y 24,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de metano sulfonato de remimazolam (es decir, mesilato) designada como Forma 2. La Forma 2 cristalina de metano sulfonato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,0, 9,5, 10,1, 20,9 y 27,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 19; o combinaciones de estos datos. La Forma 2 cristalina de metano sulfonato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,0, 9,5, 10,1, 20,9 y 27,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales seleccionados de 16,3, 18,5, 18,9 y 20,5 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

La Forma 2 cristalina de metano sulfonato de remimazolam puede ser un hidrato, preferentemente un monohidrato.

La Forma 2 cristalina de metano sulfonato de remimazolam metano tener propiedades ventajosas, tal como se ha detallado anteriormente. Particularmente, la Forma 2 cristalina de metano sulfonato de remimazolam es estable durante un periodo de al menos 24 horas a una humedad relativa (HR) del 80 % a temperatura ambiente (TA) en una placa de Petri abierta; y tiene una solubilidad en agua cinética mejorada, así como una solubilidad mejorada en diversos intervalos de pH.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam (es decir, camsilato) designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 6,5, 11,8, 12,9, 15,1, 17,7, 19,3, 21,2 y 24,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 15; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 6,5, 11,8, 12,9, 15,1, 17,7, 19,3, 21,2 y 24,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales seleccionados de 14,3, 16,5, 19,6 y 21,5 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam (es decir, camsilato) designada como Forma 2. La Forma 2 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,7, 10,0, 15,4, 16,3 y 18,1 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 17; o combinaciones de estos datos. La Forma 2 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,7, 10,0, 15,4, 16,3 y 18,1 grados dos theta \pm 0,2 grados

dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 11,4, 14,9, 19,3, 20,6 y 25,1 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

La Forma 2 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam puede ser un hidrato, preferentemente un hemihidrato.

5 La Forma 2 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam puede tener propiedades ventajosas, tal como se ha detallado anteriormente. Particularmente, la Forma 2 cristalina de alcanfor sulfonato de remimazolam es estable durante un período de al menos 24 horas a una humedad relativa (HR) del 80 % a temperatura ambiente (TA) en una placa de Petri abierta; posee una mayor densidad aparente y propiedades de compresibilidad mejoradas, en comparación con el besilato de remimazolam. Las propiedades de compresibilidad mejoradas pueden indicar mejores propiedades de flujo.

10 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, una forma cristalina de dibesilato de remimazolam designada como Forma 1. La Forma 1 cristalina de dibesilato de remimazolam se puede caracterizar mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,2, 12,5, 20,4, 21,8 y 22,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente tal como se representa en la Figura 16; o combinaciones de estos datos. La Forma 1 cristalina de dibesilato de remimazolam se puede caracterizar, adicionalmente, mediante datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 7,2, 12,5, 20,4, 21,8 y 22,9 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 14,6, 15,0, 17,6, 18,3 y 24,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; o combinaciones de estos datos.

20 En el presente documento, se describen, pero no se reivindican, los usos de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam de la presente divulgación, para la preparación de otras formas en estado sólido de remimazolam, sales de remimazolam y formas en estado sólido de las mismas.

25 En el presente documento, se describe, pero no se reivindica, el proceso para la preparación de formas en estado sólido de remimazolam, sales de remimazolam o formas en estado sólido de las mismas, comprendiendo dicho proceso preparar una cualquiera o una combinación de las formas en estado sólido de las sales de remimazolam, de acuerdo con la presente divulgación, y convertirla en remimazolam o formas en estado sólido del mismo o en sal de remimazolam y formas en estado sólido de la misma. La conversión se puede realizar, por ejemplo, mediante la reacción de la forma en estado sólido de la sal de remimazolam descrita en el presente documento con una base adecuada para obtener la base de remimazolam y puede comprender, además, hacer reaccionar la base de remimazolam con un ácido adecuado para preparar la correspondiente sal de adición de ácido.

30 Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define, además, mediante la referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la invención. Resultará evidente para aquellos expertos en la materia que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto en materiales como métodos, sin alejarse del alcance de la invención que se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Herramientas analíticas:

- 40 1) RMN: Bruker 400 MHz, Avance-III, preparación de muestras: aproximadamente 10 mg en solución de DMSO-D₆.
2) IR: Bruker Tensor 27, preparación de muestras: pella de KBr (1:100 = relación de muestra:KBr).
3) Masas: Shimadzu LCMS-IT-TOF, preparación de muestras = 5 mg en 5 ml de metanol.

Métodos analíticos

Patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD"). Método 1:

45 La difracción de rayos X se realizó en un difractómetro de rayos X en polvo: X'Pert PRO PANalytical; radiación CuK α (λ = 1,5418 Å); detector PIXcel; con una temperatura de laboratorio de 22-25 °C; las muestras se trituraron suavemente por medio de un mortero y un triturador con el fin de obtener un polvo fino.

Parámetros de medición:

Intervalo de barrido (°):	3,000 - 40,001
Tamaño de etapa (°):	0,0131
Tiempo por etapa/s:	66,3
N.º de etapas:	2818

Modo de barrido: Continuo
 Rotación de muestras: Sin rotación
 Portamuestras: Soporte de anillo PW1811/16 con una placa de fondo cero

Patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD"). Método 2:

5 La difracción de rayos X se realizó en un difractómetro de rayos X en polvo: Bruker D8 Advance; radiación CuK α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$); detector ojo de lince; con una temperatura de laboratorio de 22-25 °C; con anillo portamuestras de PMMA. Antes del análisis, las muestras se trituraron suavemente por medio de un mortero y un triturador con el fin de obtener un polvo fino. La muestra triturada se ajustó en una cavidad del portamuestras y la superficie de la muestra se alisó por medio de un cristal de protección.

Parámetros de medición:

10 Intervalo de barrido: 2-40 grados 2-theta;
 Modo de barrido: continuo;
 Tamaño de etapa: 0,05 grados;
 Tiempo por etapa: 0,5 s;
 Rotación de muestras: 30 rpm;
 Portamuestras: anillo portamuestras de PMMA.

Ejemplos:

15 La presente invención se ejemplificará, a continuación, mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1a: preparación del compuesto de la Fórmula-III a partir del compuesto de la Fórmula-IV

20 El compuesto de la Fórmula-IV (5 g) se disolvió en diclorometano (80 ml) y se enfrió de -5 °C a -10 °C y se formó una solución. A esta solución se le añadió 2-bromopiridina (4 g) y, a continuación, se le añadió lentamente anhídrido trifílico (3,9 g), al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de -5 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -5 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, una mezcla de (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanamina (2,93 g) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción y la mezcla combinada se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después de eso, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. El disolvente se retiró para obtener un residuo. Después de la retirada del disolvente, se obtuvieron 5,1 g (rendimiento del 80 %, pureza mediante HPLC del 93 %) de producto en forma de aceite.

Ejemplo 1-b: preparación del compuesto de metil-3-((S)-2-(22-dimetoxipropilamino)-7-bromo-5-(piridin-2-il)-3H-benzofe[1,4]diazepin-3-il)propanoato) (Fórmula-III-13) a partir del compuesto de la Fórmula-IV

30 Se cargaron metil éster de ácido (3S)-(7-bromo-2-oxo-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-propiónico (compuesto de la Fórmula IV, enantiómero S, 25,0 g) y diclorometano ("MDC", 375 ml) en un RBF de 4 bocas limpio y seco. La mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos a una temperatura de 20-25 °C y se obtuvo una solución transparente. Se añadió 2-bromopiridina (29,46 g) a la solución y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 5-10 minutos. La masa de reacción obtenida se enfrió hasta una temperatura de -15 °C a -20 °C. A continuación, se añadió lentamente anhídrido trifílico (26,32 g), durante un período de 30-45 minutos, a la masa de reacción enfriada, a la misma temperatura de -15 °C a -20 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30-45 minutos, a la misma temperatura de -15 °C a -20 °C. El avance de la reacción se controló mediante HPLC (control de la formación del producto intermedio trifluorometanosulfonato de (S)-3-(2-(metoxicarbonil)etil)-7-bromo-5-(piridin-2-il)-3H-benzofe[1,4]diazepin-2-ilo). Después de eso, se añadió lentamente una solución de 1-amino-2,2-dimetoxipropano (14,81 g) en diclorometano (2 vol., 50 ml) durante un período de aproximadamente 30 minutos a la mezcla de reacción a una temperatura de -15 °C a -20 °C. Después de la adición completa, se añadió lentamente trietilamina (31,44 g) durante un período de aproximadamente 30 minutos a la misma temperatura de -15 °C a -20 °C y la mezcla obtenida se agitó a una temperatura de -15 °C a -20 °C durante 60-120 minutos. El avance de la reacción se controló mediante HPLC. Una vez se completó la reacción, se añadió una solución de cloruro de amonio (20 %, 125 ml) y la temperatura se elevó hasta 15-20 °C; la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua DM (125 ml) y se volvió a separar. A continuación, la capa orgánica se concentró hasta un volumen de 1-1,5 vol., a una temperatura por debajo de 45 °C. Se añadió tolueno (50 ml) a la masa de reacción y, a continuación, se extrajo 1 vol. al vacío a una temperatura por debajo de 60 °C. A continuación, se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla obtenida se calentó hasta una temperatura de 60-65 °C y se agitó a esta temperatura durante 30-45 minutos. Se interrumpió el calentamiento y la masa de reacción se enfrió lentamente hasta una temperatura de 0-10 °C y se agitó durante 3-4 horas (se produjo la cristalización). La suspensión obtenida se agitó a una temperatura de 0-10 °C durante 30-45 minutos. El sólido obtenido se filtró y se lavó dos veces con tolueno enfriado previamente (a una temperatura de aproximadamente 5-10 °C) (12,5 ml x 2 veces)

y se secó por succión durante 20-30 minutos. El sólido húmedo se secó adicionalmente al vacío a una temperatura de 40-45 °C durante 6-8 horas. Rendimiento (en seco): 26,5 g (85 %)

Ejemplo 2: aislamiento del compuesto de la Fórmula-III en forma de sal de HCl

5 El producto obtenido en el Ejemplo-1 se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se añadió gota a gota acetato de etilo:HCl (4 ml) a la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 10 °C a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se produjo la precipitación. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Finalmente, se obtuvo el producto seco (5,2 g).

Ejemplo 3: aislamiento del compuesto de la Fórmula-III en forma de sal sulfónica de benceno

10 El producto obtenido en el Ejemplo-1 se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y, a continuación, se añadió gota a gota a la reacción una mezcla de ácido bencenosulfónico (1,6 g) y acetato de etilo (10 ml) a una temperatura de 10 °C a 15 °C a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se produjo la precipitación. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Finalmente, se obtuvo el producto seco (5,4 g).

15 **Ejemplo 4: preparación del compuesto de la Fórmula-I a partir de la sal de HCl del compuesto de la Fórmula-III**

20 La sal de HCl del compuesto de la Fórmula-III (5 g) se disolvió en HCl metanólico (20 ml) y la temperatura se mantuvo entre 25 °C y 30 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 10 a 12 horas. Después de eso, el disolvente se retiró para obtener un residuo. El residuo obtenido se neutralizó con trietilamina (8 g). Se añadió acetato de etilo (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (25 ml). Se destiló acetato de etilo y se obtuvo un residuo (4,4 g).

Ejemplo 5a: preparación del compuesto de la Fórmula-I a partir del compuesto de la Fórmula-III

25 El compuesto de la Fórmula-III (5,1 g) se disolvió en HCl metanólico (20,4 ml) y la temperatura se mantuvo entre 25 °C y 30 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 10 a 12 horas. Después de eso, el disolvente se retiró para obtener un residuo. El residuo obtenido se neutralizó con trietilamina (8 g). Se añadió acetato de etilo (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (25 ml). Se destiló acetato de etilo y se obtuvo un residuo (4,4 g).

Ejemplo 5b: preparación del compuesto de la Fórmula-I a partir del compuesto de la Fórmula III-13

30 El compuesto de la Fórmula III-13 (3-((S)-2-(2,2-dimetoxipropilamino)-7-bromo-5-(piridin-2-il)-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)propanoato de metilo) (20,0 g) se disolvió en metanol (40 ml) con agitación durante 4-10 minutos a 20-25 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 15 °C y se cargó lentamente con una solución metanólica de HCl al 10 % (87,0 g), a continuación, se elevó lentamente la temperatura hasta 20-25 °C y se mantuvo con agitación durante 3-6 horas para completar la reacción. La masa de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y se inactivó con una solución acuosa de carbonato de sodio (13,0 g de carbonato de sodio en 200 ml de agua) y se añadió diclorometano (100 ml) y se agitó durante 15-20 minutos. La capa orgánica se extrajo en diclorometano (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se cargó con carbón activado (2,0 g) y se mantuvo durante 30 minutos a 35-40 °C. La masa de reacción se filtró a través de un lecho Hyflo y se lavó con diclorometano caliente (20 ml). La solución transparente se separó por destilación al vacío por debajo de 45 °C hasta que quedaron 40-60 ml de masa de reacción en el interior. A continuación, se añadió acetato de metilo (60 ml) y se extrajeron 20-30 ml de disolvente atmosféricamente por debajo de 65 °C. La solución obtenida fue una base de remimazolam (rendimiento: 14,8-16,6 g)

40 con una pureza mediante HPLC por encima del 95 %.

Los siguientes ejemplos se dan como referencia.

Ejemplo 6: preparación del compuesto de la Fórmula-I sal de besilato

45 El residuo obtenido en el Ejemplo-4 (4,4 g) se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se añadió gota a gota una mezcla de ácido bencenosulfónico (1,5 g) y metanol (4 ml) a una temperatura de 10 °C a 15 °C a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 a 4 horas y, a continuación, se produjo la precipitación. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Finalmente, se obtuvo el producto seco (4,7 g).

Ejemplo 7: preparación del compuesto de la Fórmula-II a partir del compuesto de la Fórmula-IV

El compuesto de la Fórmula-IV (2 g) se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución obtenida se enfrió de -5 °C a -

- 10 °C. Se añadió 2-bromopiridina (1,58 g) a la mezcla de reacción. Se añadió lentamente anhídrido triflico (1,6 g) a la mezcla de reacción a una temperatura de por debajo de -5 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -5 °C durante 30 min. A continuación, se añadieron lentamente a la mezcla 1-aminopropan-2-ol (0,75 g) y diclorometano (4 ml), al tiempo que la temperatura se mantenía por debajo de -5 °C durante aproximadamente 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa orgánica se retiró por destilación para obtener un residuo. El residuo se purificó con cromatografía en columna de sílice en disolventes de hexano y acetato de etilo. Se aisló el producto (2,2 g, rendimiento = 96 %; pureza mediante HPLC = 93 %).

Ejemplo 8: preparación del compuesto de la Fórmula-II sal de clorhidrato a partir del compuesto de la Fórmula-IV

- 10 El compuesto de la Fórmula-IV (2 g) se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución obtenida se enfrió de -5 °C a -10 °C. Se añadió 2-bromopiridina (1,58 g) a la mezcla de reacción. Se añadió lentamente anhídrido triflico (1,6 g) a la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de -5 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -5 °C durante 30 min. A continuación, se añadieron lentamente 1-aminopropan-2-ol (0,75 g) y diclorometano (4 ml) a la mezcla y la temperatura se mantuvo por debajo de -5 °C durante aproximadamente 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa orgánica se retiró por destilación para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se añadió lentamente clorhidrato metanólico (aproximadamente 23 ml). El producto precipitado se filtró y se secó para obtener 2,1 g (85 %) en forma de producto sólido.

Ejemplo 9: preparación del compuesto de la Fórmula-V-A a partir del compuesto de la Fórmula-VI

- 20 El compuesto de la Fórmula-VI (9,4 g) se disolvió en 100 ml de tolueno a temperatura ambiente y la solución obtenida se enfrió hasta una temperatura por debajo de 20 °C. A esta solución se le añadió ácido triflico (6,4 ml), al tiempo que se mantenía la mezcla de reacción a una temperatura de 15 a 10 °C. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 45 °C a 50 °C. El disolvente se retiró por destilación de la mezcla de reacción y el producto se aisló en forma de sólido (9 g, rendimiento del 90 %).

25 **Ejemplo 10: preparación de la Forma 1 de clorhidrato de remimazolam**

- Se disolvió remimazolam (4,0 g) en acetato de etilo (36,0 ml) y, a continuación, se añadió lentamente a 3,5 ml de una solución de acetato de etilo-ácido clorhídrico (9,0 %) con agitación durante 10 minutos a 20-30 °C, lo que conduce a la cristalización inmediata. La masa de suspensión se agitó durante 60-90 minutos a 20-30 °C. Esta se filtró, se lavó con acetato de etilo (6,0 ml) y se mantuvo en succión en una atmósfera inerte durante 5-10 minutos a 25 ± 5 °C. A continuación, la torta húmeda se secó a 40 ± 5 °C al vacío durante 3 horas. El sólido obtenido fue la sal de clorhidrato de remimazolam (rendimiento: 2,5 g).

El difractograma de XRPD del producto obtenido se muestra en la Figura 9.

Ejemplo 11: preparación de la Forma 1 de dibromhidrato de remimazolam

- 35 Se disolvió remimazolam (5,0 g) en acetona (75,0 ml) y, a continuación, se añadieron lentamente 2,0 ml de una solución de HBr (48 %) con agitación a 20-25 °C y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetona (20,0 ml) y se secó por succión en atmósfera de nitrógeno. La torta húmeda se secó al vacío a 40 ± 5 °C durante 3 horas. El sólido obtenido fue la sal de dibromhidrato de remimazolam (rendimiento: 5,3 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 10.

Ejemplo 12: preparación de la Forma 1 de fumarato de remimazolam

- 40 Se disolvió remimazolam (5,0 g) en etanol (25 ml) a 20-30 °C y, a continuación, se añadió ácido fumárico (1,3 g) con agitación y se mantuvo durante 10-15 minutos. La solución transparente se enfrió hasta 0-5 °C en 20-30 minutos y se observó la cristalización después de 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo durante 8-10 horas con agitación a 0-5 °C, se filtró y se secó por succión en una atmósfera de nitrógeno durante 5-10 minutos. La torta húmeda se secó al vacío a 40 ± 5 °C durante 4 horas. El sólido obtenido fue la sal de monofumarato de remimazolam (rendimiento: 1,5 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 11.

Ejemplo 13: preparación de la Forma 1 de oxalato de remimazolam

Se disolvió remimazolam (4,0 g) en acetona (80 ml) y, a continuación, se añadió ácido oxálico (0,819 g) con agitación

a 20-30 °C y se mantuvo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se enfrió hasta 0-10 °C y se mantuvo durante 60-90 minutos. La cristalización se observó a 0-5 °C después de 30 minutos. El sólido obtenido se filtró, se lavó con acetona (20 ml) y se secó por succión en una atmósfera de nitrógeno. La torta húmeda se secó a 40 ± 5 °C al vacío durante 3 horas. El sólido obtenido fue la sal de oxalato de remimazolam. (Rendimiento: 3,1 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 14: preparación de la Forma 1 de sulfato de remimazolam

Se disolvió remimazolam (4,0 g) en acetona (80,0 ml) y, a continuación, se añadió lentamente ácido sulfúrico (0,910 g) concentrado con agitación a 20-30 °C, lo que conduce a la cristalización inmediata en 10 minutos. La masa de suspensión se mantuvo a 20-30 °C con agitación durante 60-90 minutos. Esta se filtró, se lavó con acetona (20,0 ml) y se secó por succión en una atmósfera de nitrógeno. La torta húmeda se secó al vacío a 40 ± 5 °C durante 3 horas. El sólido obtenido fue la sal de monosulfato de remimazolam (rendimiento: 4,4 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 15: preparación de la Forma 1 de metano sulfonato de remimazolam

Se disolvió remimazolam (3,0 g) en acetona (60,0 ml) y, a continuación, se añadió lentamente ácido metanosulfónico (0,656 g) con agitación a 20-30 °C durante 10 minutos, lo que conduce a una cristalización inmediata. La masa de suspensión se mantuvo a 20-30 °C con agitación durante 60-90 minutos. Esta se filtró, se lavó con acetona (15,0 ml) y se secó por succión en una atmósfera de nitrógeno. La torta húmeda se secó a 40 ± 5 °C al vacío durante 4 horas. El sólido obtenido fue la sal de metano sulfonato de remimazolam (rendimiento: 3,1 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 14.

Ejemplo 16: preparación de la Forma 1 de alcanfor sulfonato de remimazolam

Se disolvió remimazolam (3,0 g) en acetona (45 ml) y, a continuación, se añadió ácido R(-)-alcanforsulfónico (1,6 g) con agitación a 20-30 °C, lo que conduce a una cristalización inmediata. La masa de suspensión se mantuvo a 20-30 °C con agitación durante 60-90 minutos. Esta se filtró, se lavó con acetona (20 ml) y se secó por succión en una atmósfera de nitrógeno. La torta húmeda se secó al vacío a 40 ± 5 °C durante 4 h. El sólido obtenido fue la sal de monoalcanfor sulfonato de remimazolam (rendimiento: 3,5 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 15.

Ejemplo 17: preparación de la Forma 1 de dibesilato de remimazolam

Se tomó la Forma 1 de besilato de remimazolam (1,0 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se disolvió en etanol (14 ml) a 40-45 °C. La mezcla de reacción se filtró para retirar cualquier partícula no disuelta y se obtuvo una solución transparente. Posteriormente, se añadió una solución etanólica de ácido bencenosulfónico (0,34 g de ácido bencenosulfónico en 7,0 ml de etanol) con agitación y se mantuvo a 40-45 °C durante 1 hora. La solución transparente se enfrió lentamente hasta 20-25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta 0-10 °C en 1 hora y se mantuvo con agitación durante 16-18 horas, a continuación, se filtró y se secó por succión durante 5-10 minutos. El sólido obtenido fue la sal de dibesilato de remimazolam (rendimiento: 0,65 g). La Forma 1 de sal de dibesilato de remimazolam es hidratada.

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 16.

Ejemplo 18: preparación de la Forma 2 de alcanfor sulfonato de remimazolam

Se disolvió remimazolam (20,0 g) en acetona (300 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y, a continuación, se añadió ácido R(-)-alcanforsulfónico (10,5 g) a 20 °C-25 °C. La masa de suspensión obtenida se mantuvo en agitación durante 2 horas en 20-25 °C a 200-300 rpm. La mezcla de reacción se filtró, se lavó dos veces con acetona (60 ml) y el material se secó por succión al vacío mediante su recubrimiento con una atmósfera de nitrógeno durante 15 min a 20-25 °C. La torta húmeda se secó al vacío a 45 °C durante 8 horas. El sólido obtenido fue la sal de monoalcanfor sulfonato de remimazolam (rendimiento: 18 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 17.

Ejemplo 19: preparación de la Forma 1 de HBR de remimazolam

5 Se disolvió remimazolam (20,0 g) en acetona (300 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la solución obtenida se agitó a 200-300 rpm durante 5 a 10 minutos a 20-25 °C y, a continuación, se añadió una solución acuosa de HBr (48 %) en 20 min con agitación a 20-25 °C y se mantuvo durante 2 horas a 20-25 °C. La mezcla de reacción se filtró, se lavó dos veces con acetona (40 ml) y se secó por succión al vacío mediante su recubrimiento con una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos a 20-25 °C. La torta húmeda se secó al vacío a 45 °C durante 8 horas. El sólido obtenido fue la sal de monobromhidrato de remimazolam (rendimiento: 17,8 g).

El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 18.

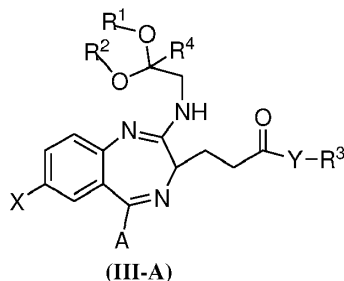
Ejemplo 20: preparación de la Forma 2 de metano sulfonato de remimazolam

10 Se disolvió remimazolam (20,0 g) en acetona (400 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, a continuación, se añadió ácido metanosulfónico (4,3 g) y la masa de suspensión obtenida se mantuvo con agitación a 20-25 °C durante 2 horas a 200-300 rpm. La mezcla de reacción se filtró, se lavó dos veces con acetona (50 ml) y se secó por succión al vacío mediante su recubrimiento con una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos a 20-25 °C. La torta húmeda se secó al vacío a 45 °C durante 8 horas. El sólido obtenido fue la sal de ácido metanosulfónico de remimazolam (rendimiento: 18,5 g).

15 El difractograma de XRPD del sólido obtenido se muestra en la Figura 19.

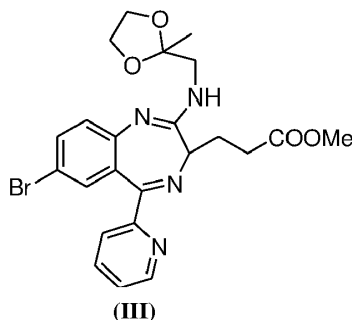
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula III-A, sus sales, solvatos o hidratos del mismo



5 en donde, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁-C₈ o estos se conectan a través de una cadena de carbono C₁ a C₈ que puede estar saturada, insaturada o sustituida;
 R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo,
 X es cualquier halógeno,
 Y es O u S; o Y es NR⁵, en donde R⁵ es H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo, y
 A es alquilo C₁-C₈ o un anillo alifático, aromático o heterocíclico.

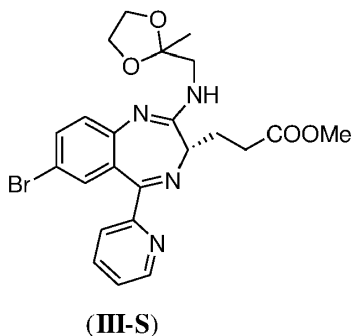
10 2. El compuesto de la Fórmula III-A de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² se conectan para formar un anillo cíclico y el compuesto es el compuesto de la Fórmula III, sus sales, solvatos o hidratos del mismo.



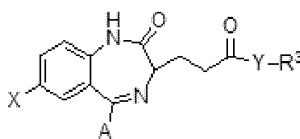
3. El compuesto de la Fórmula III-A, de acuerdo con la reivindicación 1, o el compuesto de la Fórmula III, de acuerdo con la reivindicación 2, en donde este se aísla.

15 4. El compuesto de la Fórmula III-A, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o el compuesto de la Fórmula III, de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde este es cristalino.

5. El compuesto de la Fórmula III de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde este está en configuración S:



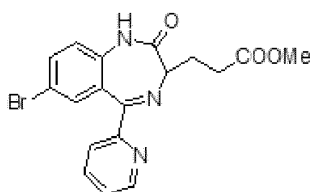
20 6. Un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula III-A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, que comprende preparar el compuesto de la Fórmula IV-A:



(IV-A)

en donde X, Y, A y R³ son tal como se han definido anteriormente, y convertirlo en el compuesto de la Fórmula-III-A.

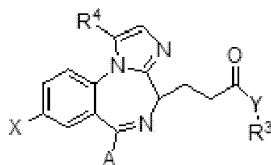
7. El proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula III-A de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de la Fórmula III-A es un compuesto de la Fórmula III, tal como se define en la reivindicación 2, el compuesto de la Fórmula IV-A es un compuesto de la Fórmula IV y, opcionalmente, el compuesto de la Fórmula III está en configuración S, tal como se define en la reivindicación 5



(IV)

8. Un proceso para la preparación de remimazolam o una sal del mismo, que comprende preparar un compuesto de la Fórmula III, tal como se define en las reivindicaciones 2 a 4, o un compuesto de la Fórmula III-S, tal como se define en la reivindicación 5, y convertirlo en remimazolam o una sal del mismo.

9. Un proceso para la preparación del Compuesto I-A de la siguiente Fórmula:

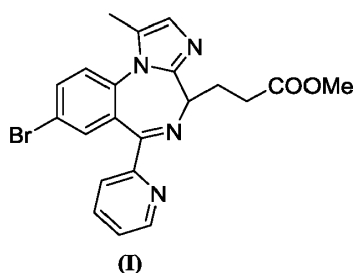


(I-A)

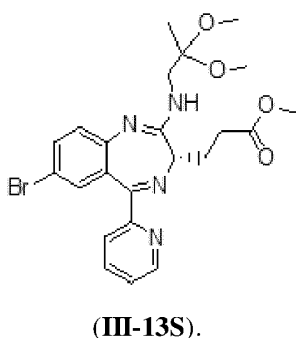
en donde R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo,
X es cualquier halógeno,
Y es O u S o Y es NR⁵, en donde R⁵ es H, alquilo C₁-C₈, vinilo o alilo, y
A es alquilo C₁-C₈ o un anillo alifático, aromático o heterocíclico;
comprendiendo dicho proceso:

- hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV-A, tal como se define en la reivindicación 6, y un compuesto de aminocetal en presencia de un grupo activador carbonilo para obtener el compuesto de la Fórmula III-A, tal como se define en la reivindicación 1; y
- convertir el compuesto de la Fórmula III-A en el compuesto de la Fórmula I-A mediante la desprotección del cetal, seguida de la ciclación en condiciones ácidas.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto de la Fórmula I-A es un compuesto de la Fórmula I, el compuesto de la Fórmula IV-A es un compuesto de la Fórmula IV, tal como se define en la reivindicación 7, y el compuesto de la Fórmula III-A es un compuesto de la Fórmula III, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5

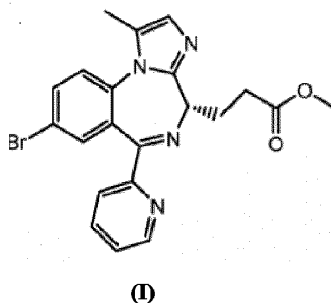


11. El compuesto de la Fórmula III-A de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de la Fórmula III-13S:



12. El compuesto de la Fórmula III-13S de acuerdo con la reivindicación 11 en forma cristalina.

5 13. Un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula I (remimazolam) o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9,



comprendiendo dicho proceso:

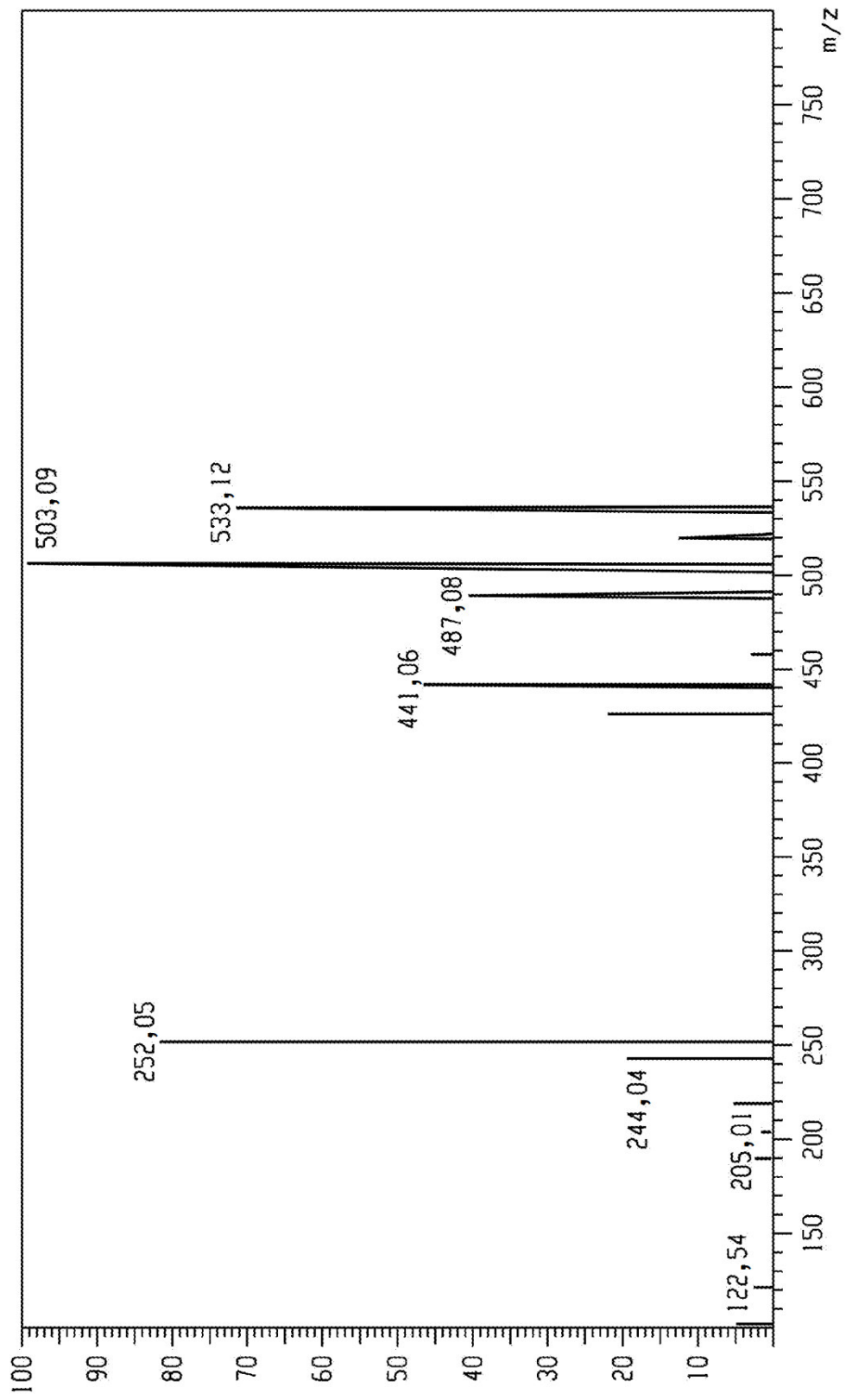
10 a. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV, tal como se define en la reivindicación 7, y un compuesto de aminocetal en presencia de un grupo activador carbonilo para obtener el compuesto de la Fórmula III-13S, tal como se define en la reivindicación 14; y
 b. convertir el compuesto de la Fórmula III-13S en el compuesto de la Fórmula I mediante la desprotección del cetal, seguida de la ciclación en condiciones ácidas.

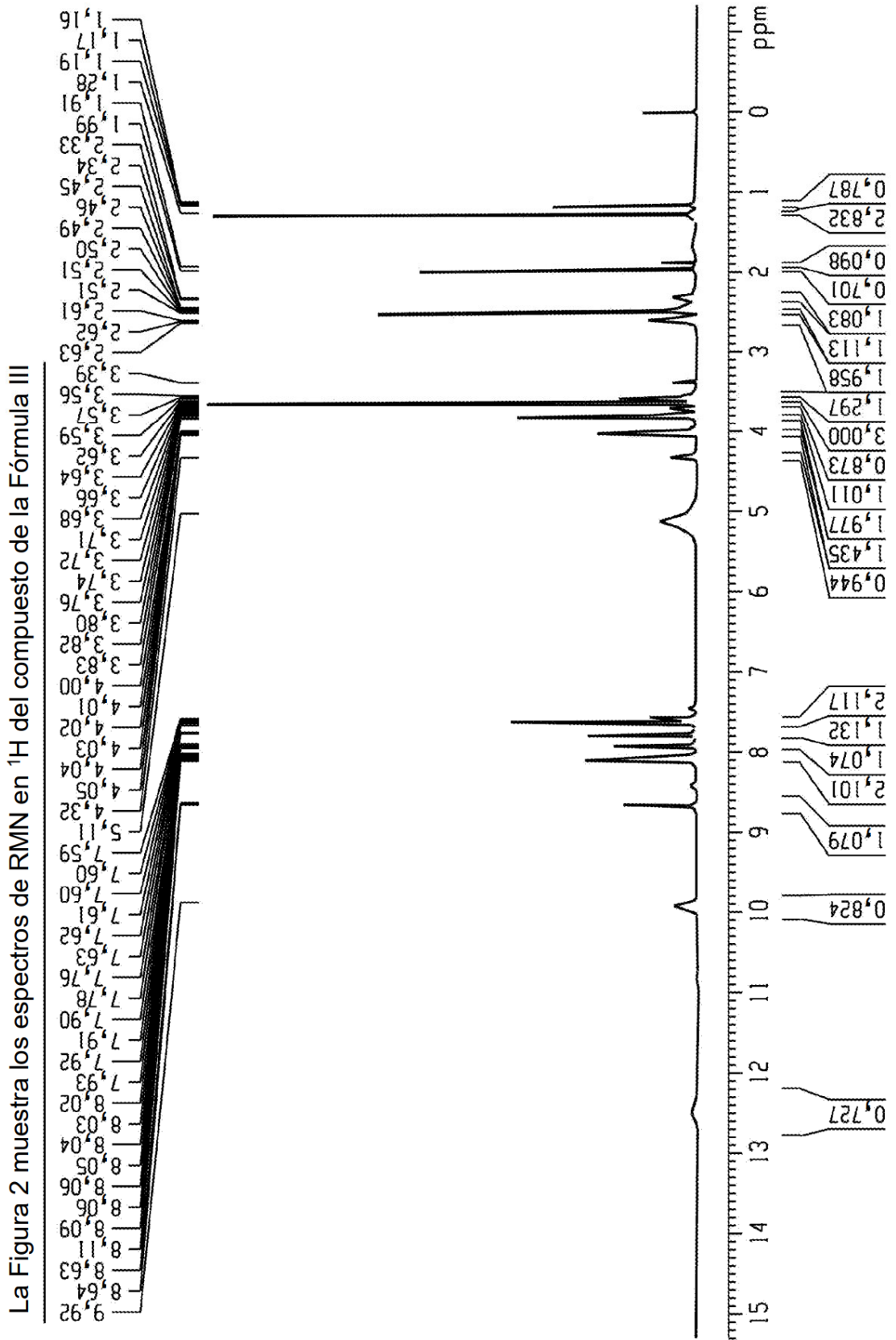
14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 o 13, en donde:

15 a. el compuesto de aminocetal se selecciona de (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metanamina; (2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)metanamina y 1-amino-2,2-dimetoxipropano; y/o
 b. el grupo activador carbonilo se selecciona de anhídrido trifílico, ácido trifílico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido metanosulfónico.

20 15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 13 o 14, en donde el proceso es un proceso en un solo recipiente.

Figura 1: espectros de masas del compuesto de la Fórmula III-S:





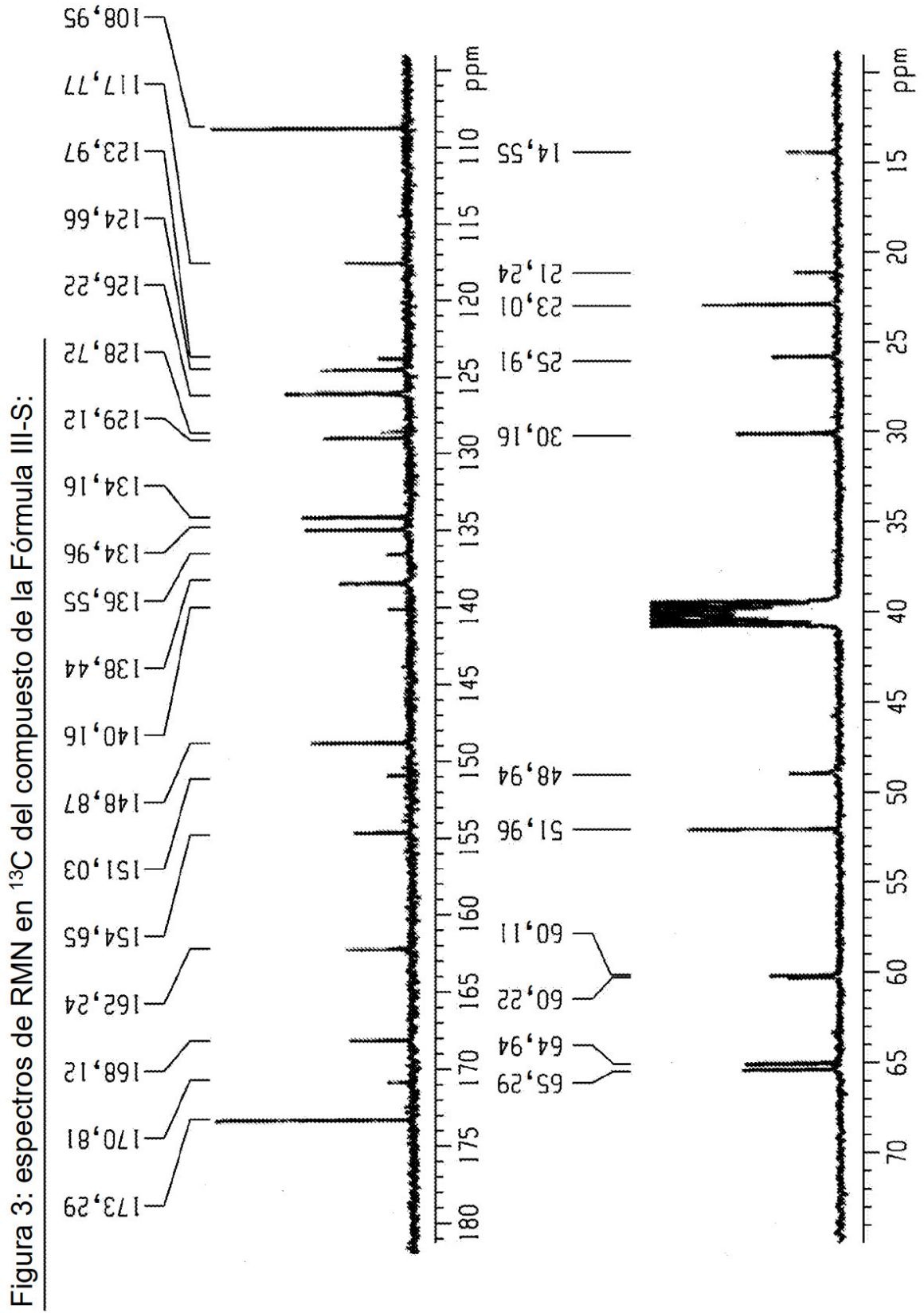


Figura 4: espectros de IR del compuesto de la Fórmula III-S

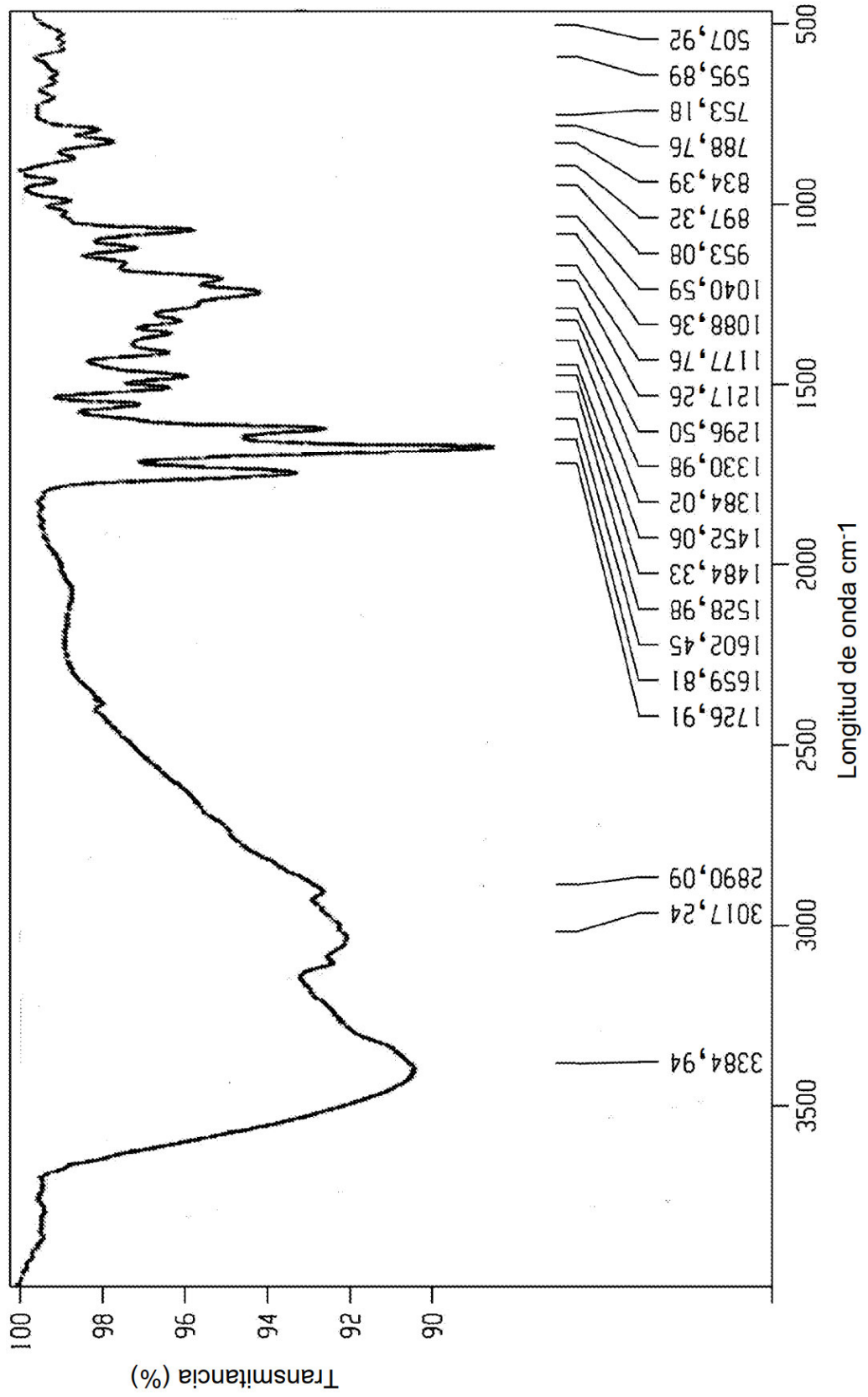
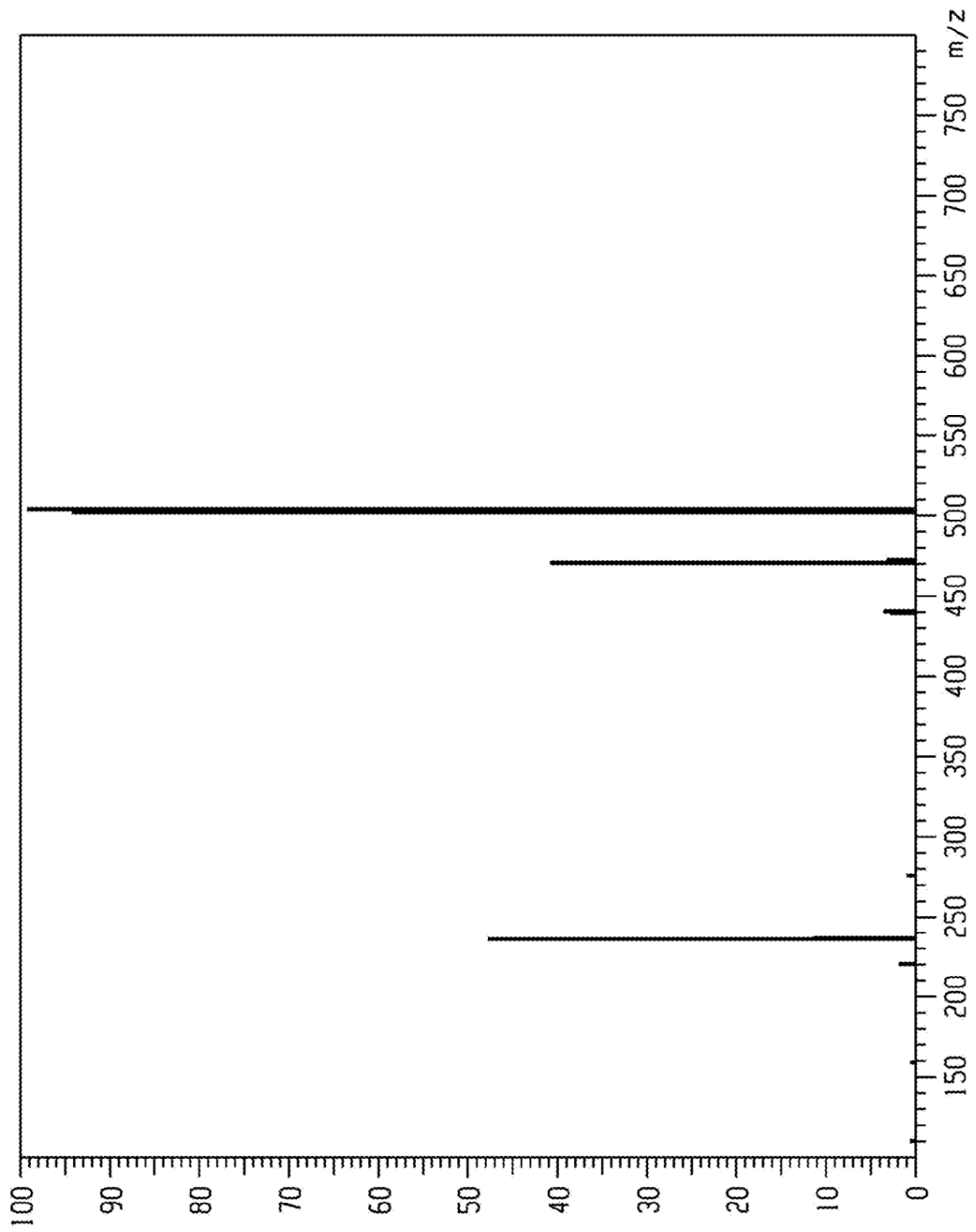
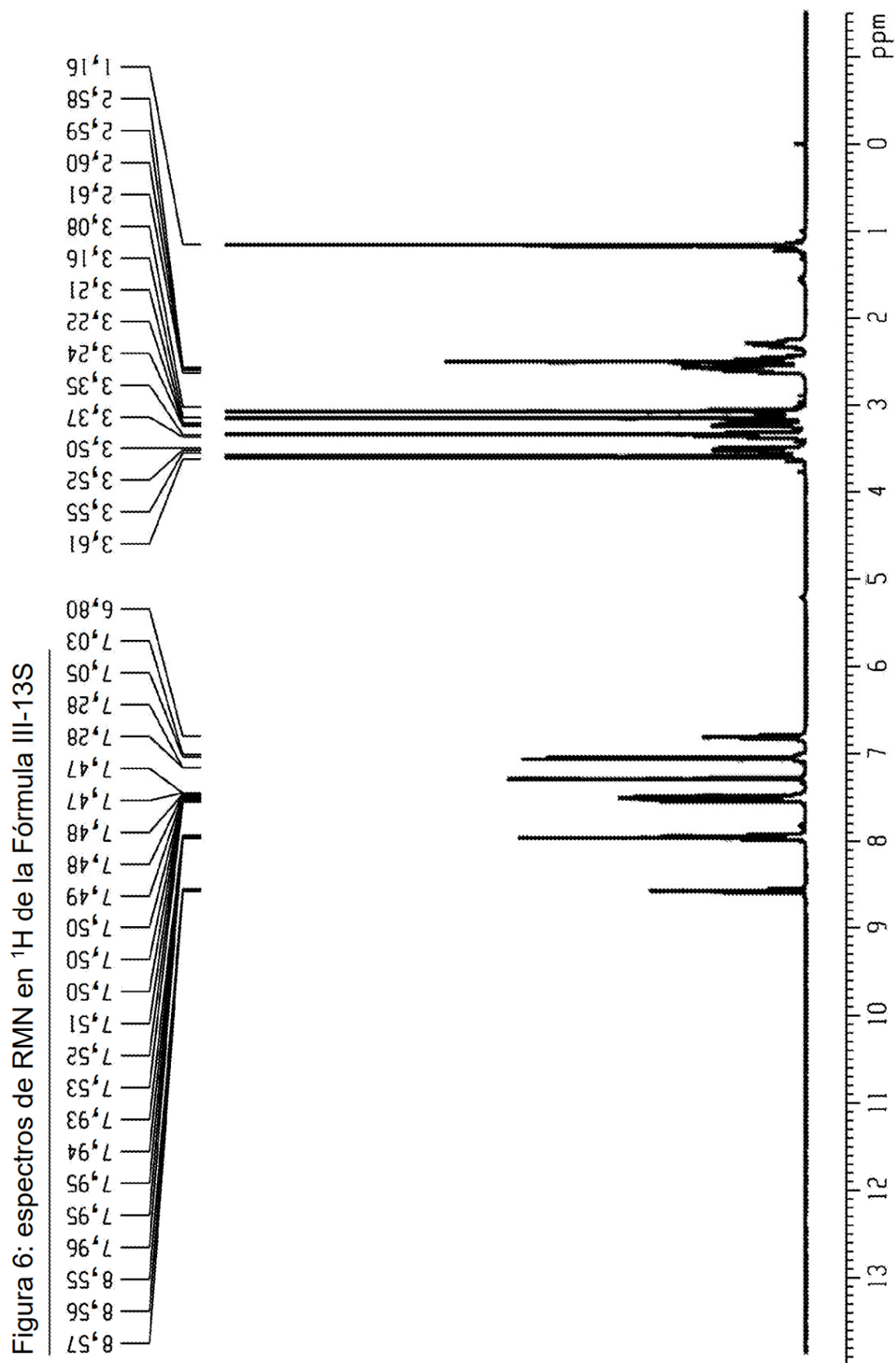


Figura 5: espectros de EM de la Fórmula III-13S





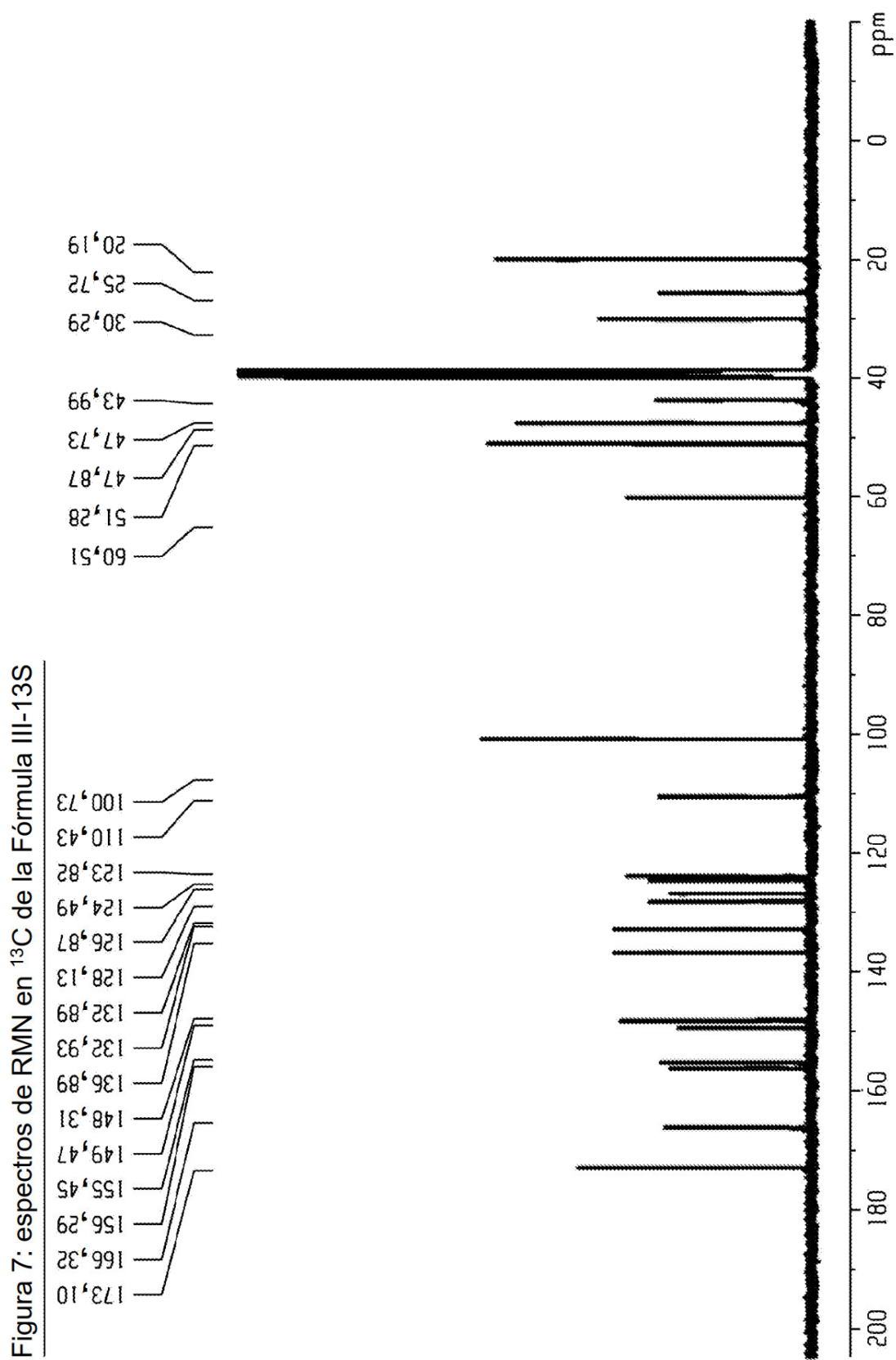


Figura 8: espectros de IR de la Fórmula III-13S

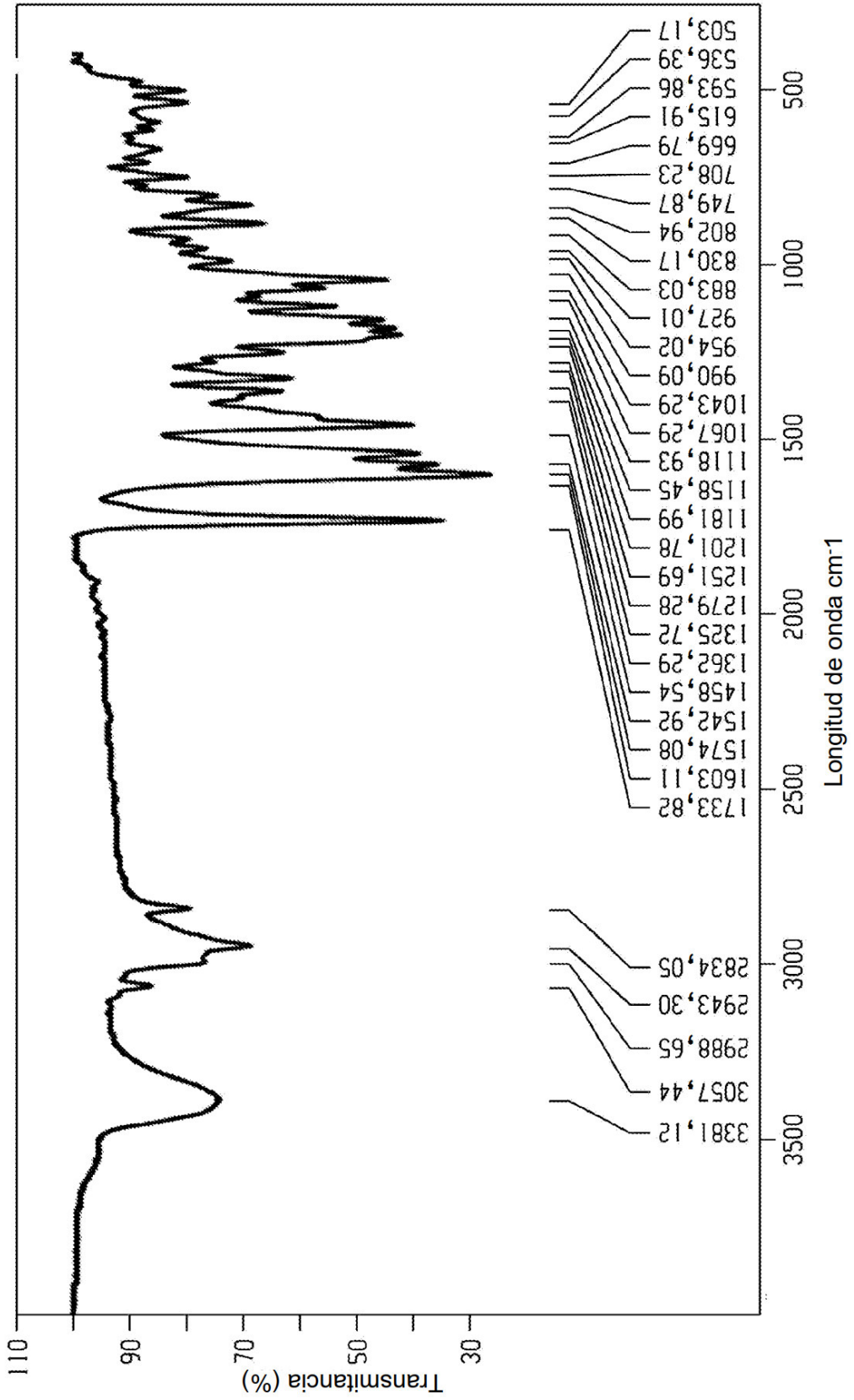


Figura 9: Forma 1 de clorhidrato de remimazolam

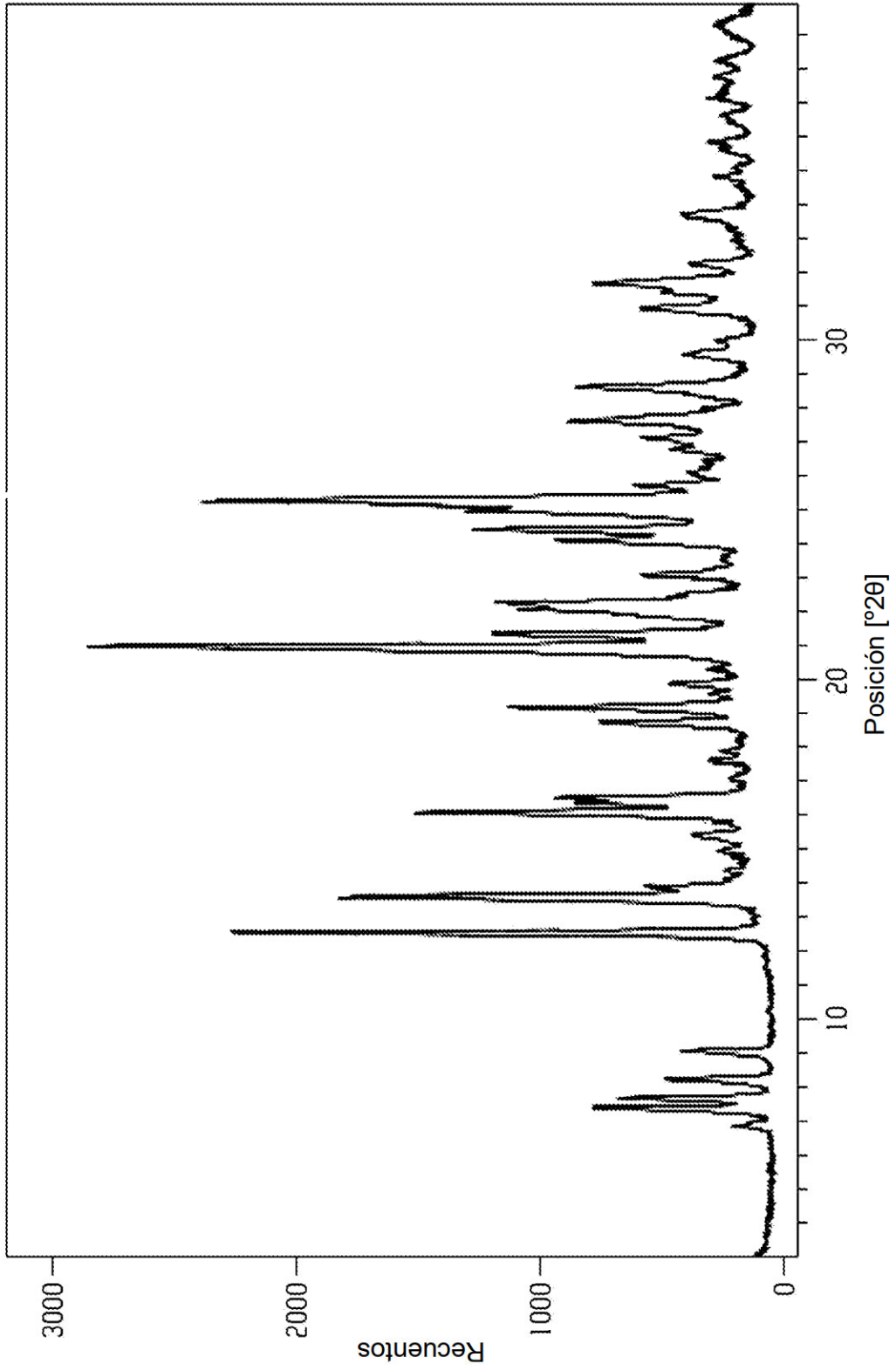


Figura 10: Forma 1 de dibromhidrato de remimazolam

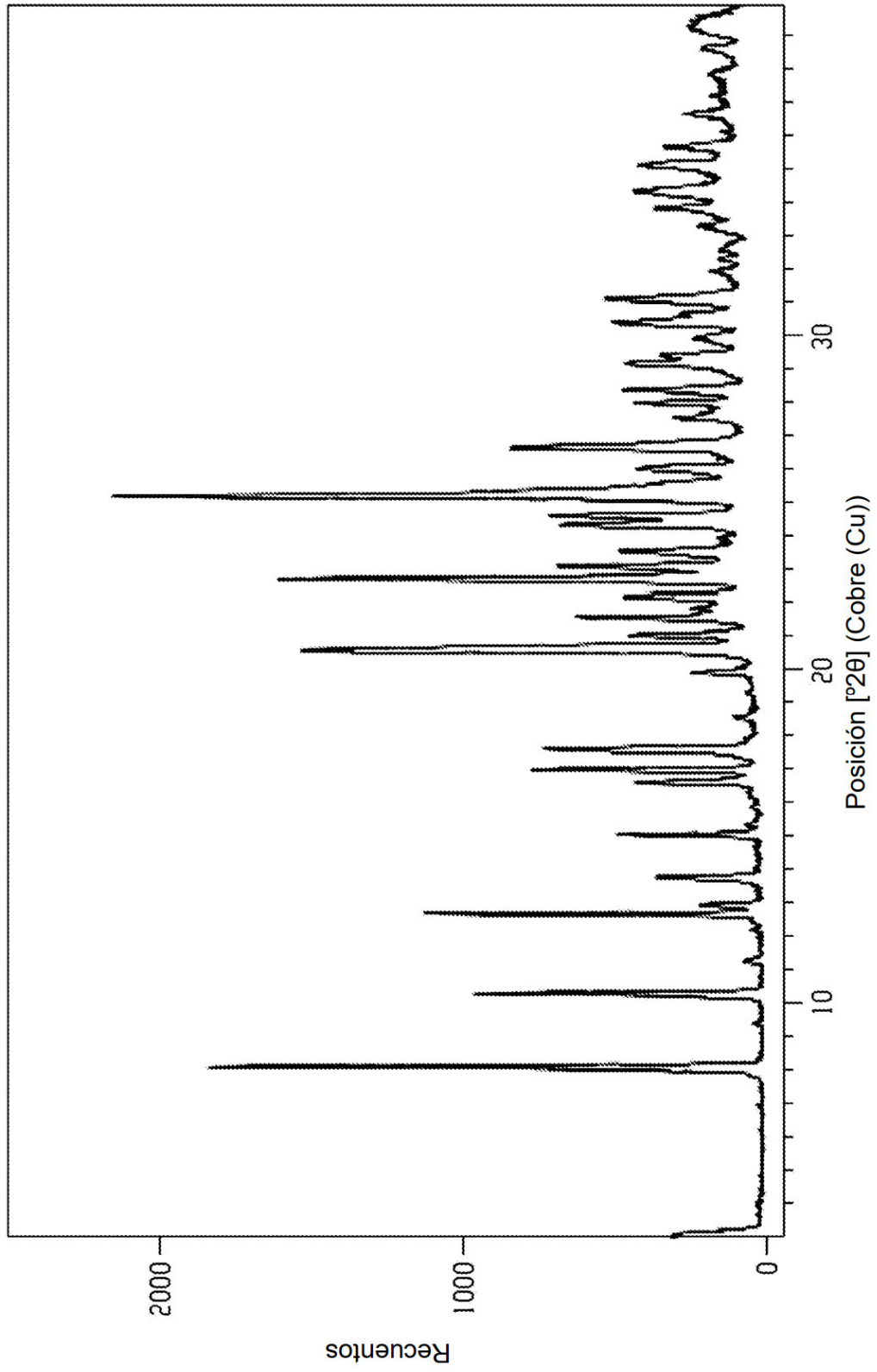


Figura 11: Forma 1 de fumarato de remimazolam

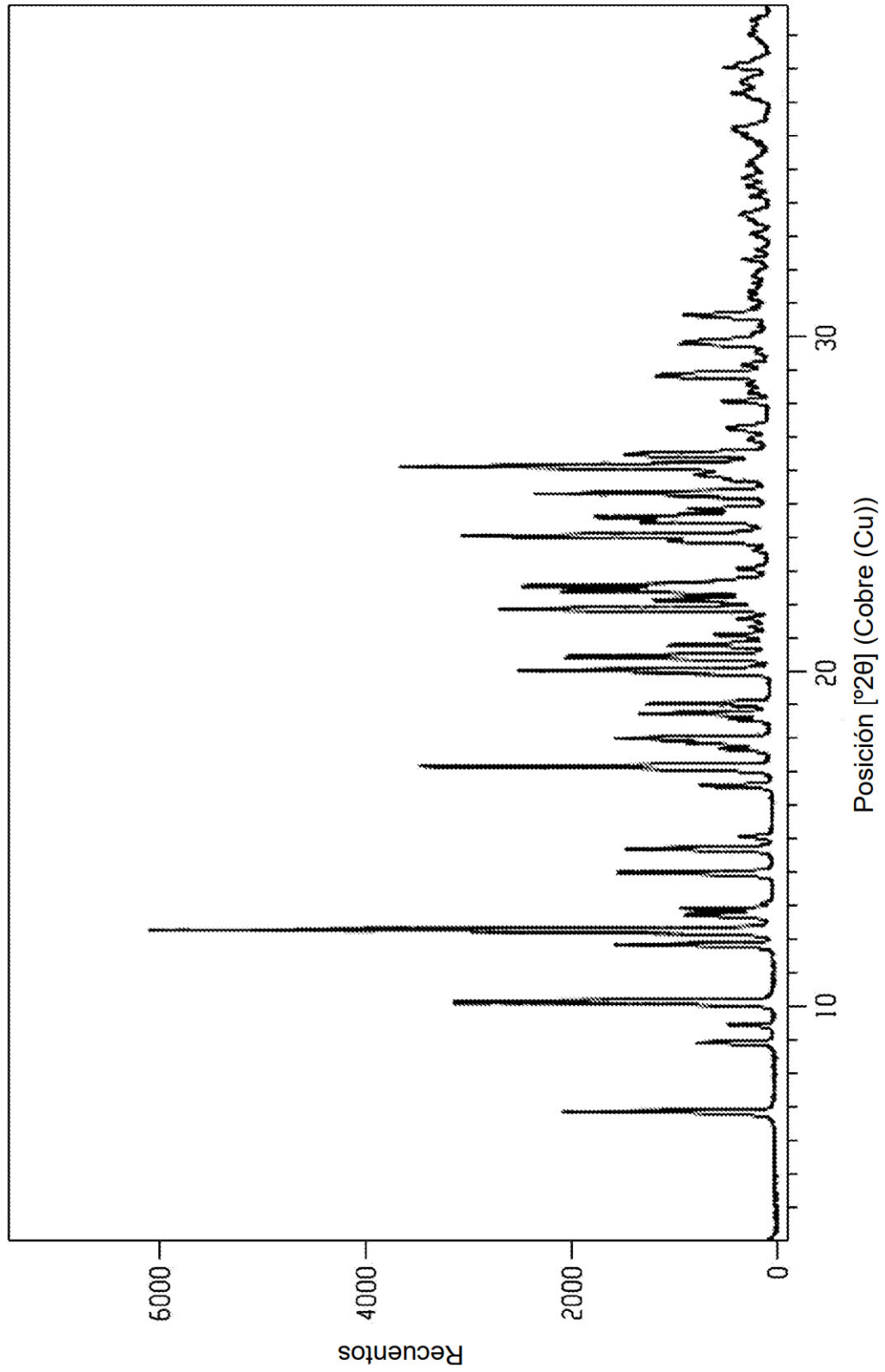


Figura 12: Forma 1 de oxalato de remimazolam

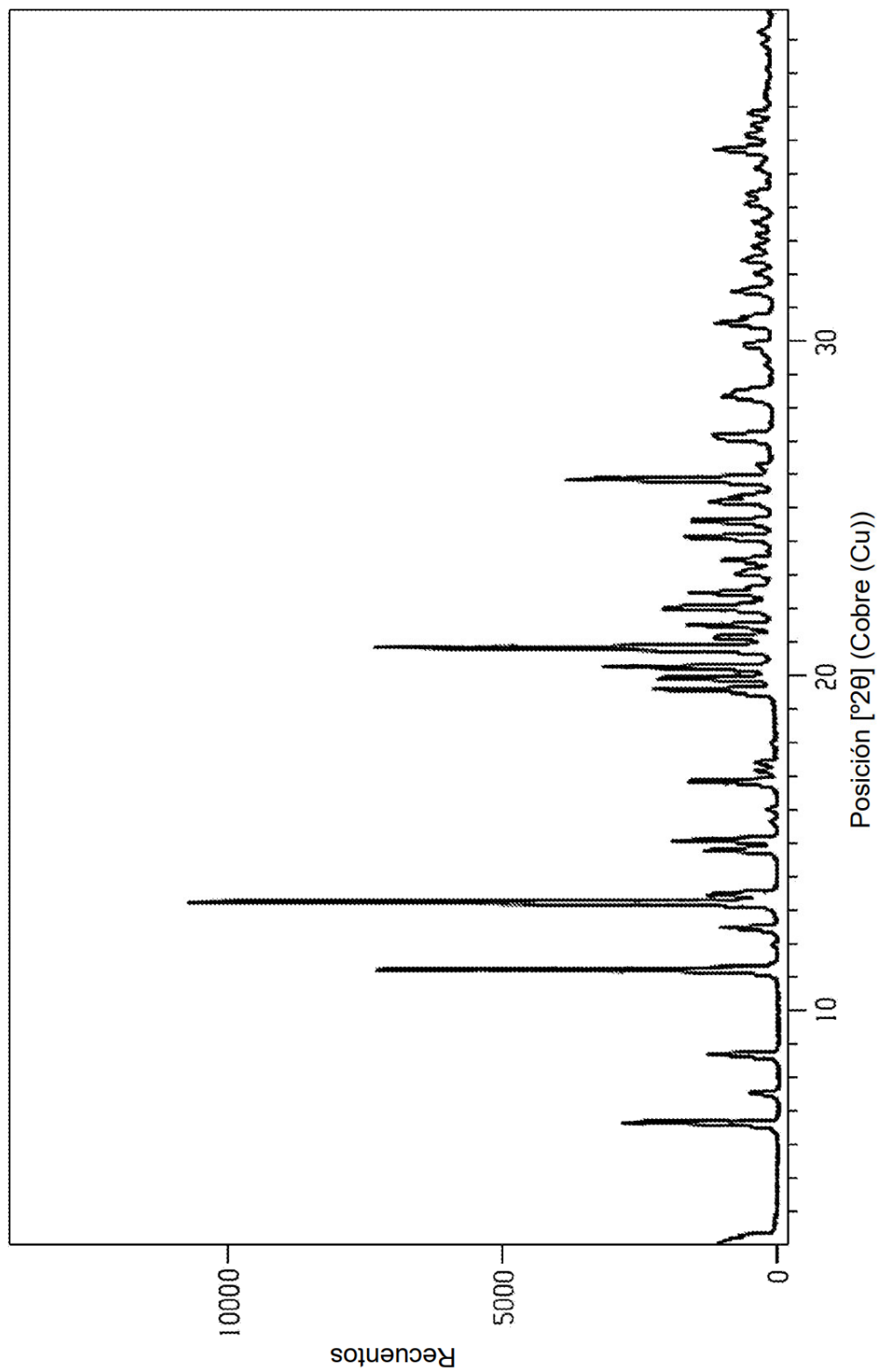


Figura 13: Forma 1 de sulfato de remimazolam

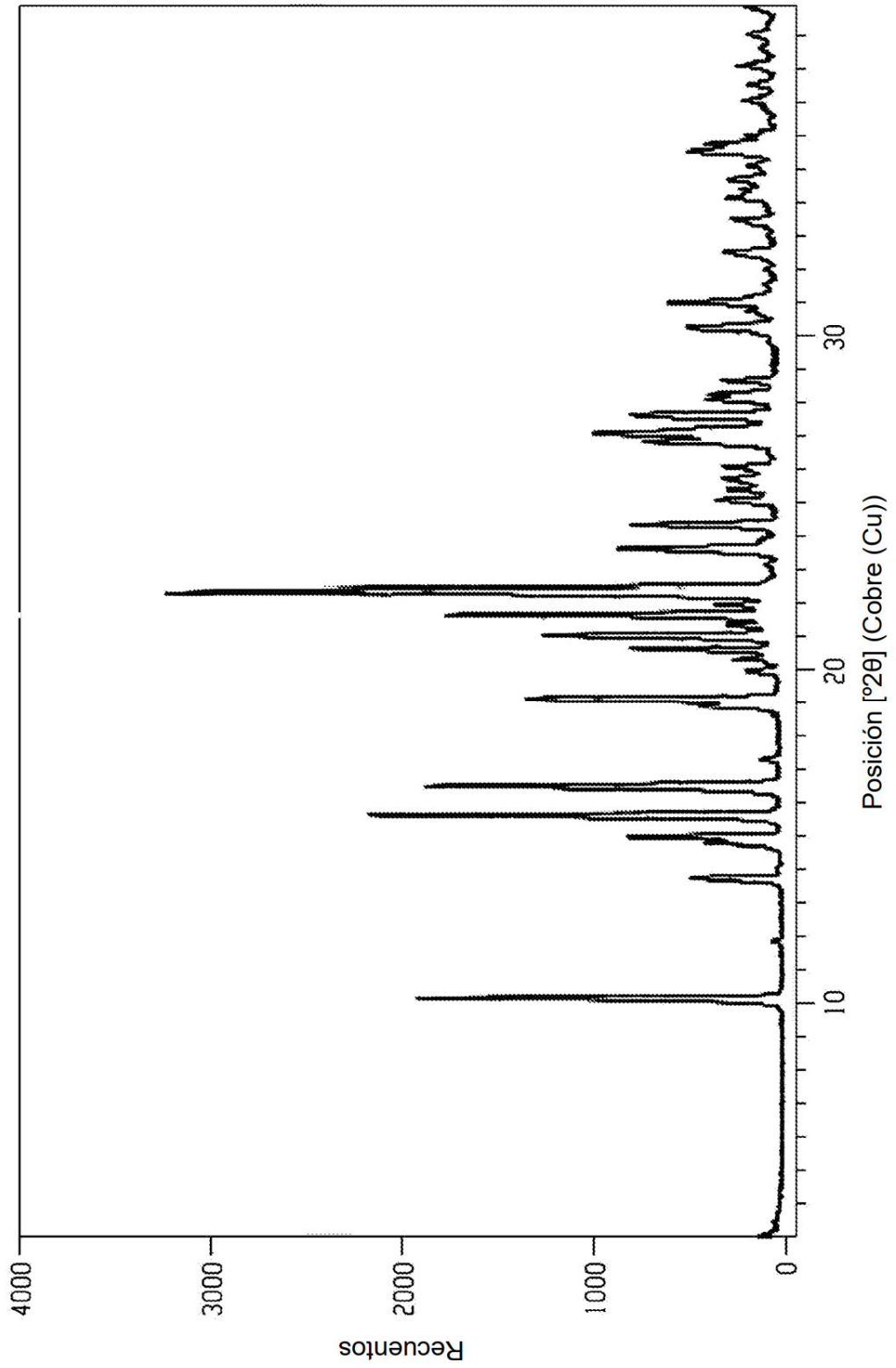


Figura 14: Forma 1 de metano sulfonato de remimazolam

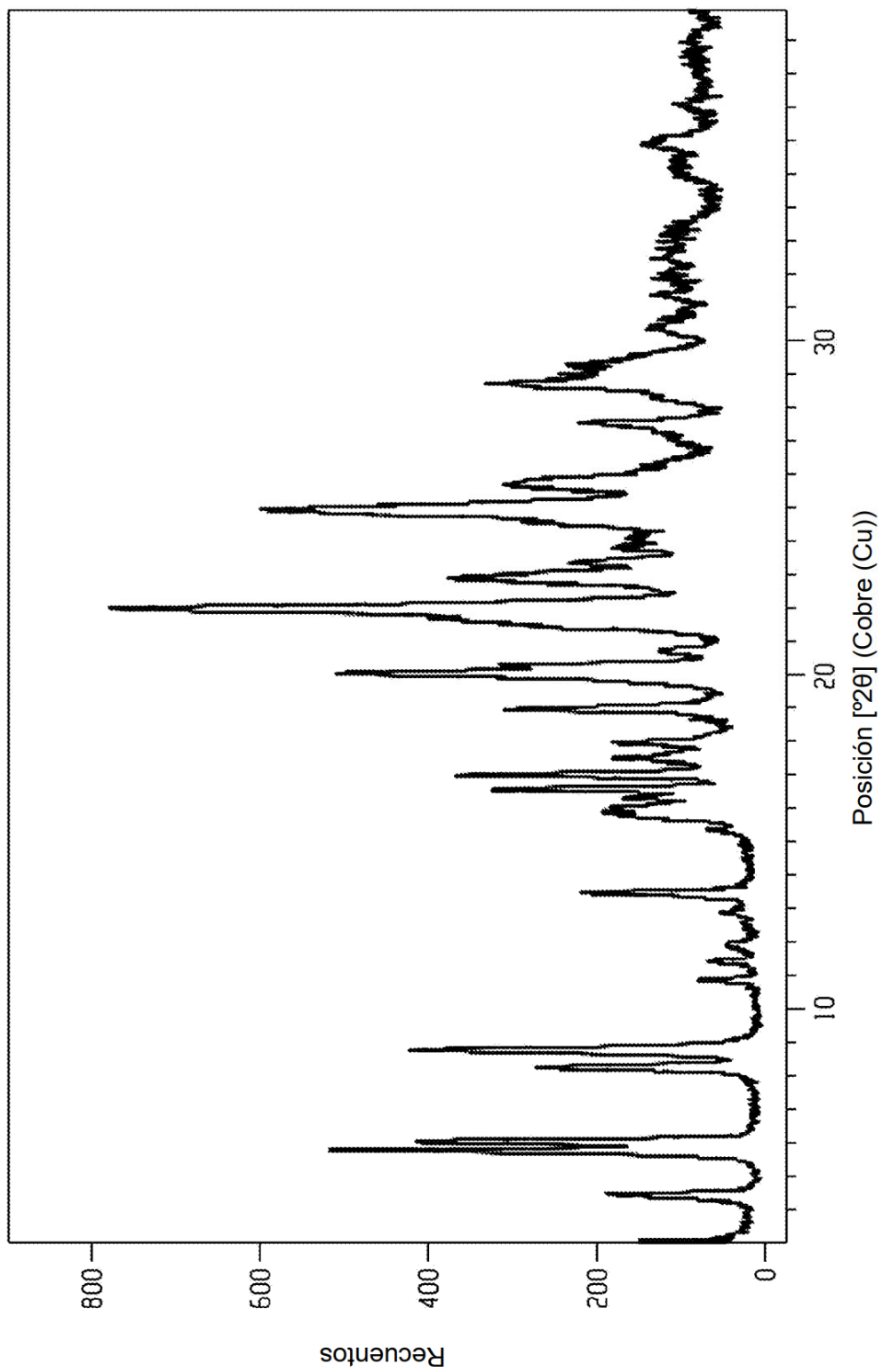


Figura 15: Forma 1 de alcanfor sulfonato de remimazolam

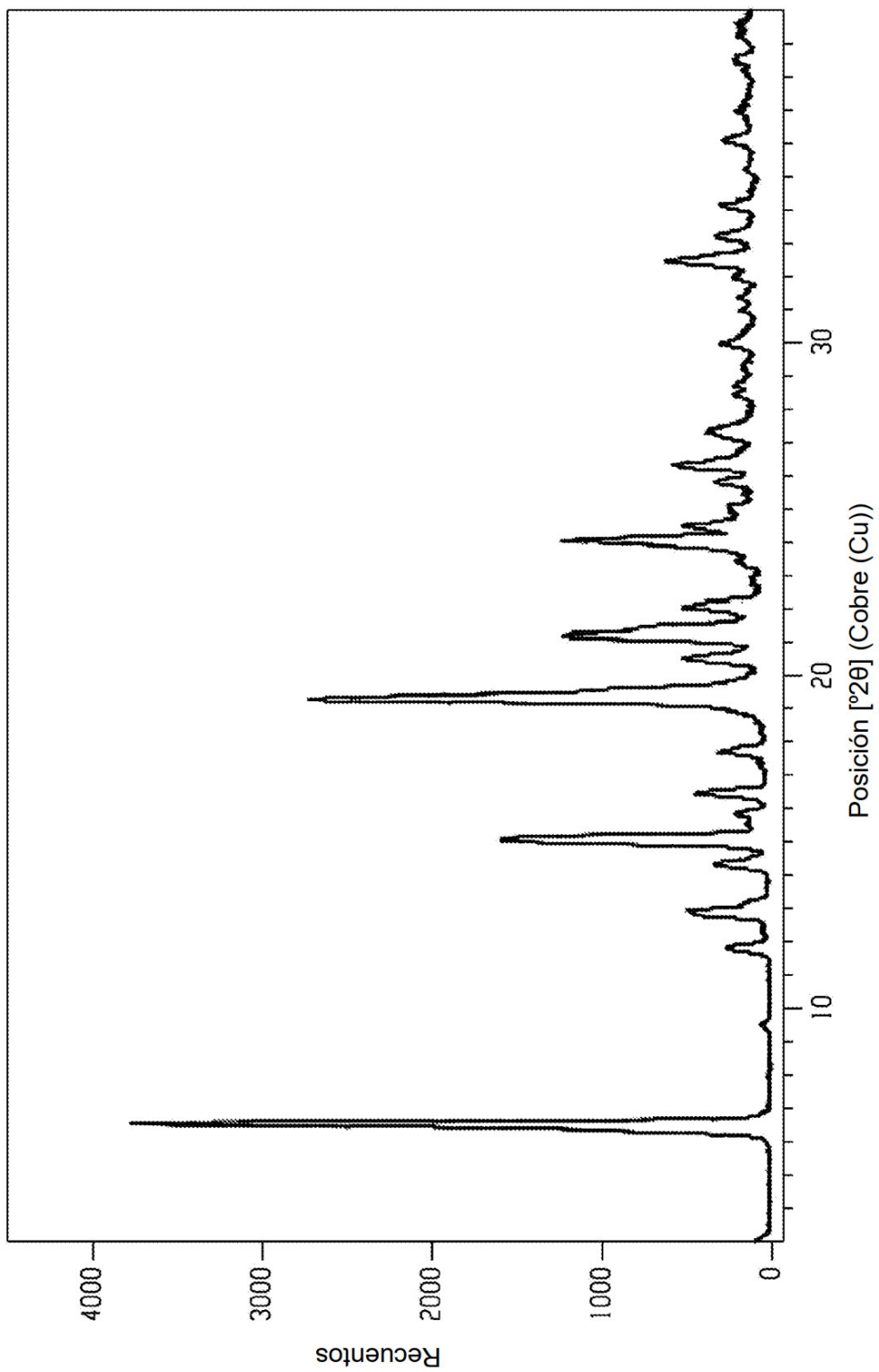


Figura 16: Forma 1 de dibesilato de remimazolam

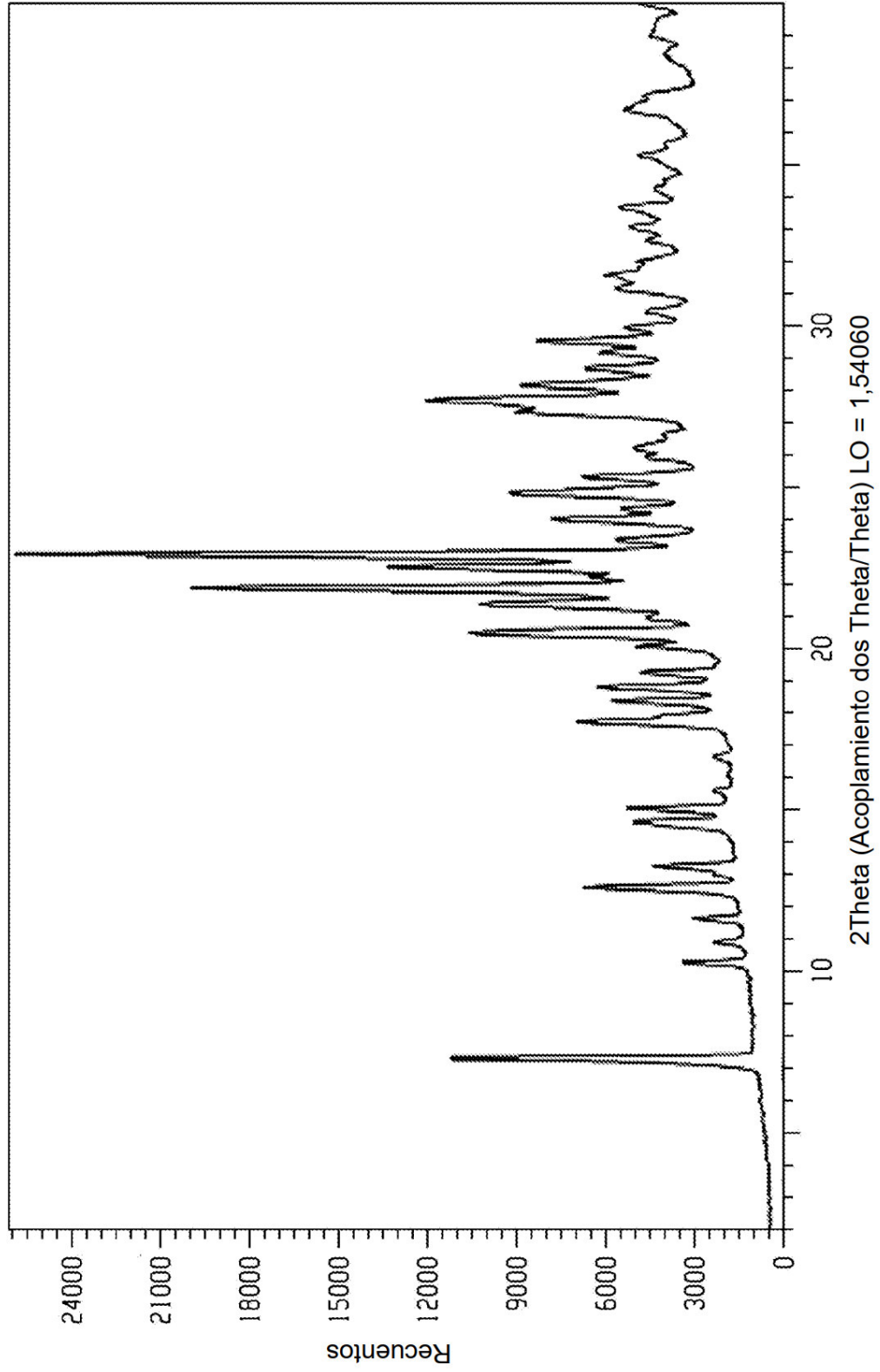


Figura 17: Forma 2 de alcanfor sulfonato de remimazolam

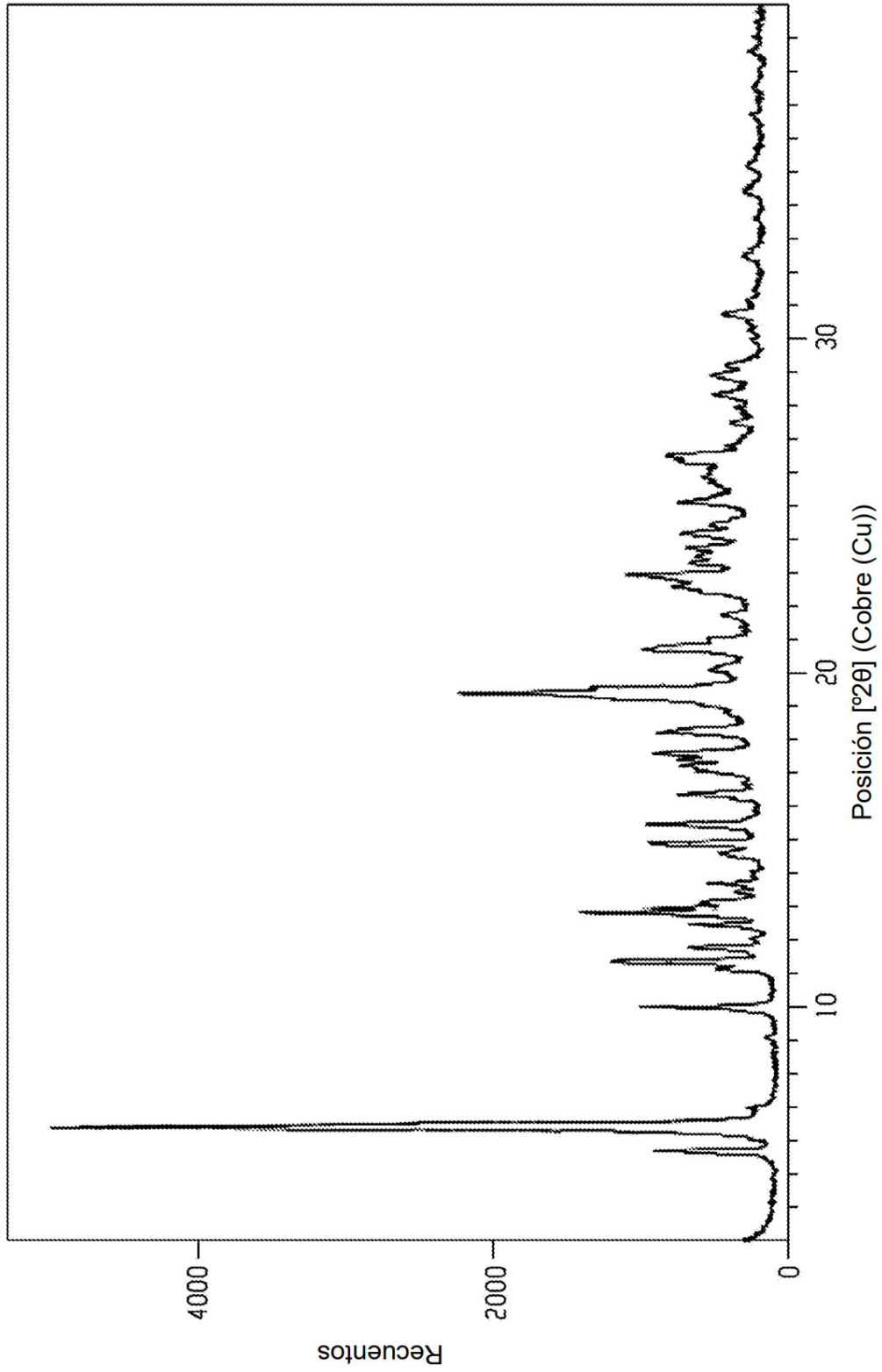


Figura 18: Forma 1 de monobromhidrato de remimazolam

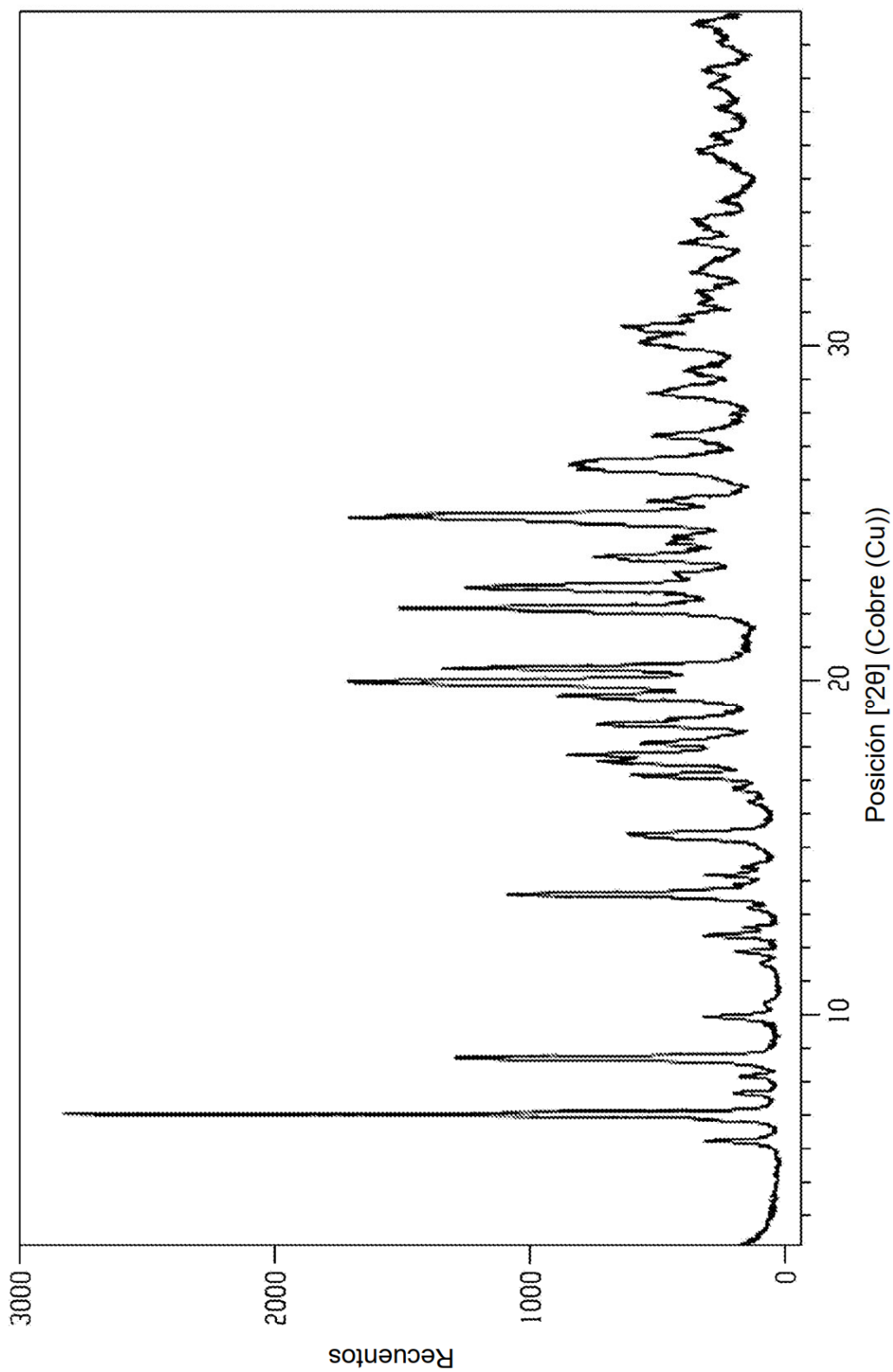


Figura 19: Forma 2 de metano sulfonato de remimazolam

