

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 933**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2014 PCT/EP2014/055815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2014 E 14712650 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2978765**

54 Título: **Métodos para la preparación de Alcaftadina**

30 Prioridad:

**25.03.2013 EP 13160829**

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

**11.09.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONDE-LARSEN, ANTONIO LORENTE;  
RETUERTO, JESÚS MIGUEL IGLESIAS;  
NIETO, FRANCISO JAVIÉR GALLO y  
GIL, JUAN JOSÉ FERREIRO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 680 933 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**

Métodos para la preparación de Alcaftadina

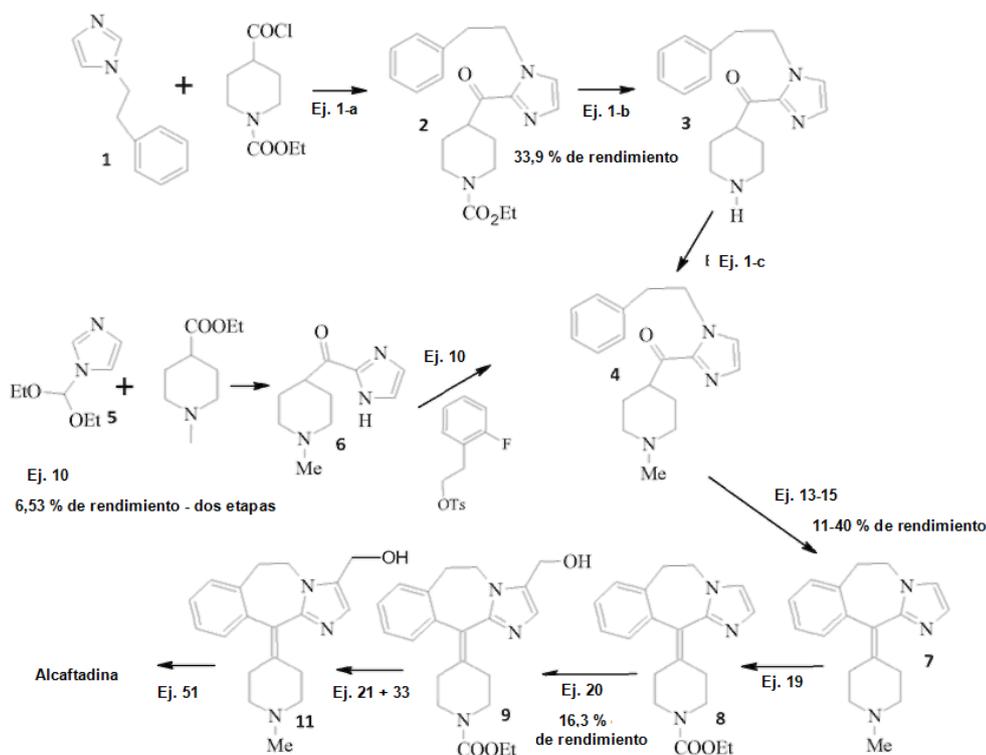
5 Campo de la invención

la presente invención se refiere a un proceso nuevo y mejorado para la preparación de Alcaftadina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma así como a un compuesto intermedio para la preparación de Alcaftadina.

10 Antecedentes de la invención

El compuesto 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benzoazepina-3-carboxaldehído, que se conoce como Alcaftadina (INN), y sus correspondientes sales son antagonistas del receptor histamínico H1 indicado para la prevención del picor asociado a la conjuntivitis alérgica y se comercializa en forma de una solución oftálmica que contiene Alcaftadina (0,25 %) con el nombre comercial Lastacast.

15 El documento de Patente EP 0 588 858 describe por primera vez la preparación de la Alcaftadina a través del proceso:



20 Es evidente que son necesarias numerosas etapas en el documento de Patente EP 0 588 858 para llegar al compuesto intermedio de fórmula 7 (base libre) a partir del compuesto de partida de fórmula 1 con un rendimiento relativamente bajo. Además, la introducción en el compuesto intermedio de fórmula 7 (base libre) del sustituyente hidroximetilo y la posterior oxidación para llegar a la Alcaftadina requiere un proceso de protección y desprotección incómodo y de bajo rendimiento, usando un grupo protector carboxilato de etilo.

25

Además, la introducción del grupo hidroximetilo requiere la agitación con 22 equivalentes de formaldehído durante al menos 1 semana de acuerdo con el ejemplo 20a) del documento de Patente EP 0 588 858. Los largos tiempos de reacción aumentan además el riesgo de obtener la impureza de dihidroximetilo (ejemplo 20b)).

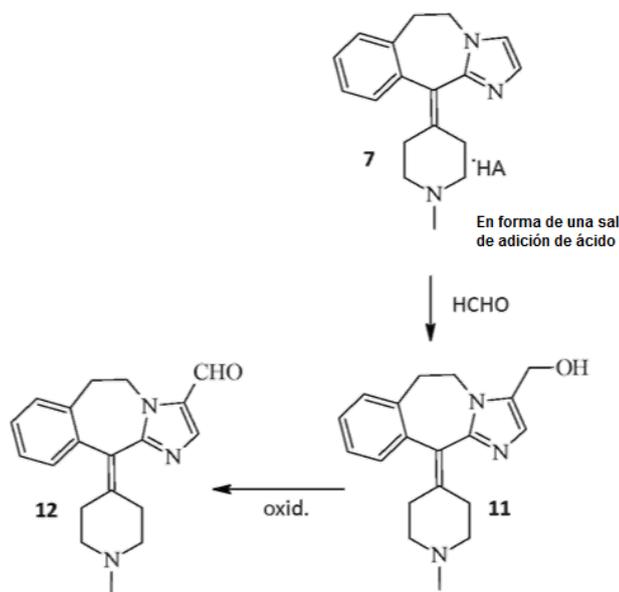
30

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso mejorado para obtener Alcaftadina y las sales de las mismas, que supere algunos o todos los problemas asociados a los métodos conocidos en el estado de la técnica. Más particularmente, existe la necesidad de un proceso para obtener Alcaftadina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que dé como resultado un mayor rendimiento y/o que tenga menos etapas de reacción.

35

Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, se refiere a un proceso para preparar Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por reacción de la sal de adición de ácido de fórmula 7 con formaldehído para dar el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo y a continuación oxidación del compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo a Alcaftadina:

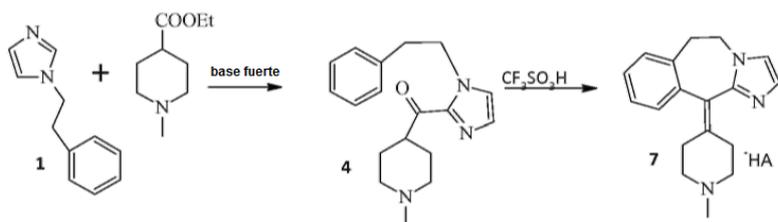


10 y opcionalmente conversión de la Alcaftadina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la sal de adición de ácido de fórmula 7 es una sal formada con un ácido y carboxílico, HA, tal como ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, o ácido tartárico.

15 Este proceso convierte la sal de adición de ácido de fórmula 7 directamente en el compuesto de fórmula 11 sin la necesidad de proteger con carboxilato de etilo y por lo tanto ahorra tres etapas de reacción. Además, el rendimiento se aumenta significativamente y el tiempo de reacción para introducir el grupo hidroximetilo se ha reducido a menos de dos días. Esto, a su vez, disminuye el riesgo de introducir un segundo grupo hidroximetilo en el compuesto en una cantidad cuantitativa.

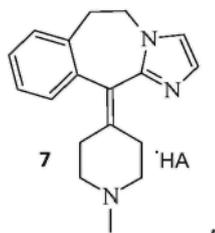
20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para la preparación de Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con 1-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula 4, que además se hace reaccionar con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente un ácido dicarboxílico, HA, como se ha definido anteriormente para proporcionar la sal de adición de ácido de fórmula 7:

25



30 y hacer reaccionar adicionalmente la sal de adición de ácido de fórmula 7 para proporcionar Alcaftadina u, opcionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En el presente documento, el método proporciona Alcaftadina con un rendimiento y una pureza superiores a los métodos conocidos en la técnica. Además, se ha descubierto que la selección cuidadosa de los disolventes de cristalización proporcionará Alcaftadina con una pureza mayor de un 99 %. Por lo tanto, otra realización más se refiere a un proceso para el aislamiento y la purificación de Alcaftadina que comprende la cristalización en alcohol isopropílico o acetato de etilo. En otro aspecto de la invención, se refiere a una sal de adición de ácido de fórmula 7:



en la que el ácido dicarboxílico, HA, es como se ha definido anteriormente.

La forma neutra de la sal de adición de ácido de fórmula 7 se conoce del documento de Patente EP 0 588 858, pero la sal de adición de ácido de fórmula 7 es un compuesto nuevo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

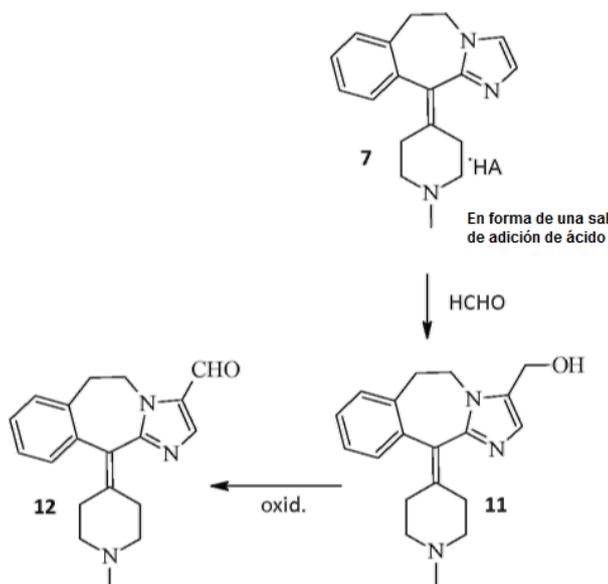
En el presente contexto, se pretende que la expresión "base fuerte" signifique una base lo suficientemente fuerte para retirar un hidrógeno de la posición 2 del anillo de imidazol del compuesto de fórmula 1. Tales bases se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen, entre otras, diisopropilamida de litio, hexil litio, butil litio, y hexametildisilazida de litio.

En el presente contexto, cuando se hace referencia a la "sal de adición de ácido de fórmula 7", el "compuesto de fórmula 7" o el "compuesto intermedio 7", se pretende que signifique la sal de adición de ácido y no la base libre, a menos que se haga referencia de forma explícita a la base libre o el contexto indique claramente de otro modo que se hace referencia a la base libre.

En el presente contexto, se pretende que la expresión "ácido dicarboxílico" signifique un ácido orgánico con dos o más grupos ácido carboxílico y un total de 2 a 10 átomos de carbono en la molécula. De ese modo, la expresión "ácido dicarboxílico" incluye, a modo de ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido tartárico, EDTA, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutacónico, ácido mucónico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, y ácido málico.

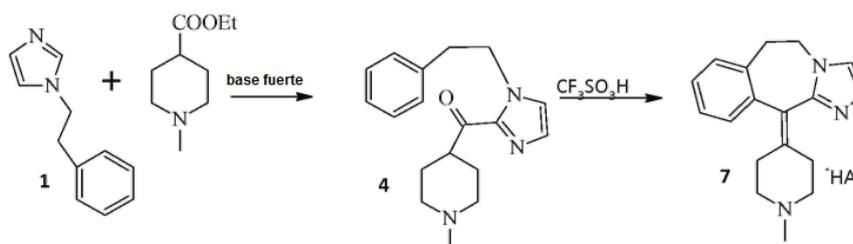
Procesos

En un aspecto de la invención, se refiere a un proceso para preparar Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por reacción de la sal de adición de ácido de fórmula 7 con formaldehído, opcionalmente en presencia de una base, para dar el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo y a continuación oxidación del compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo para dar Alcaftadina:



y opcionalmente conversión de la Alcaftadina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la sal de adición de ácido de fórmula 7 es una sal formada con un ácido dicarboxílico, HA, tal como ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido tartárico.

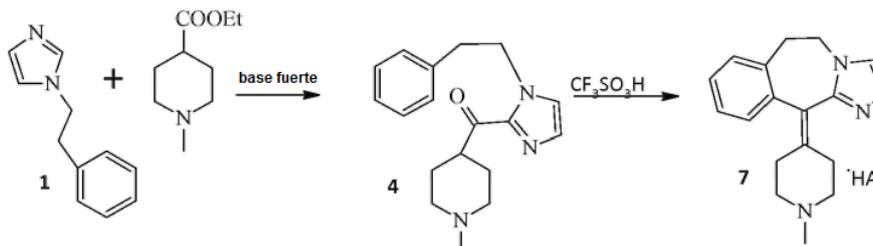
- 5 En una realización, la sal de adición de ácido de fórmula 7 se forma por reacción del compuesto de fórmula 1 con 1-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula 4, que además se hace reaccionar con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente un ácido dicarboxílico, HA, como se ha definido anteriormente para proporcionar la sal de adición de ácido de fórmula 7:



10

En una realización adicional, dicha base fuerte es diisopropilamida de litio o hexil litio.

- 15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un proceso para la preparación de Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con 1-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula 4, que además se hace reaccionar con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente un ácido dicarboxílico, HA, como se ha definido anteriormente para proporcionar la sal de adición de ácido de fórmula 7:

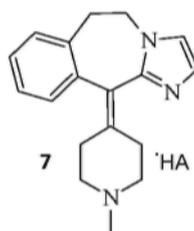


20

y hacer reaccionar adicionalmente la sal de adición de ácido de fórmula 7 para proporcionar Alcaftadina u, opcionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, dicha base fuerte es diisopropilamida de litio o hexil litio.

- 25 Otra realización más se refiere a un proceso para el aislamiento y la purificación de Alcaftadina que comprende la cristalización en alcohol isopropílico o acetato de etilo. En otro aspecto de la invención, se refiere a una sal de adición de ácido de fórmula 7:



30

donde el ácido dicarboxílico, HA, es como se ha definido anteriormente.

#### Ácido dicarboxílico

- 35 El ácido dicarboxílico sirve para una doble función en la que tanto facilita la purificación de la sal de adición de ácido de fórmula 7 por cristalización como, al mismo tiempo, proporciona un punto de partida mucho mejor para la introducción del grupo hidroximetilo en la molécula que el correspondiente compuesto neutro. La reacción correspondiente a partir de la correspondiente base neutra para dar el compuesto de fórmula 11 dura al menos 1

semana, mientras que tomar la sal de adición de ácido de fórmula 7 como punto de partida significa que la reacción solo necesita aproximadamente de 20 a 40 horas para completarse.

5 El ácido dicarboxílico se puede seleccionar, en una realización, entre el grupo que consiste en ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido tartárico, EDTA, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutacónico, ácido mucónico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, y ácido málico. En otra realización, dicho ácido dicarboxílico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido tartárico. En una realización adicional, dicho ácido dicarboxílico es ácido fumárico o ácido succínico. En otra realización más, dicho ácido dicarboxílico es ácido fumárico. En aún otra realización, dicho ácido dicarboxílico es ácido succínico.

#### *Reactivos de oxidación*

15 El experto en la materia está familiarizado con los reactivos de oxidación que se usan en la técnica para oxidar de forma selectiva alcoholes primarios en el correspondiente aldehído. Estos reactivos de oxidación incluyen reactivos basados en cromo, tales como el reactivo de Collins ( $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py}_2$ ), dicromato de piridinio, o clorocromato de piridinio; DMSO activado, que resulta de la reacción del DMSO con electrolitos, tales como cloruro de oxalilo (oxidación de Swern), una carbodiimida (oxidación de Pfitzner-Moffatt) o el complejo  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (oxidación de Parikh-Doering); compuestos de yodo hipervalentes, tales como peryodinano de Dess-Martin o ácido 2-yodoxibenzoico; perrutenato de tetrapropilamonio catalítico en presencia de un exceso de N-óxido de N-metilmorfolina (oxidación de Ley); TEMPO catalítico en presencia de un exceso de hipoclorito de sodio (oxidación de Anelli); o dióxido de manganeso.

20 En una realización, el reactivo de oxidación en la reacción del compuesto de fórmula 11 al compuesto de fórmula 12 (Alcaftadina) es dióxido de manganeso,  $\text{MnO}_2$ .

#### *Reacción de formación del compuesto de fórmula 4*

30 Los compuestos de partida, el compuesto de fórmula 1 (número CAS 49823-14-5) y 1-metilpiperidina-4-carboxilato (número CAS 24252-37-7), están disponibles en el mercado.

35 La reacción entre el compuesto de fórmula 1 y 1-metilpiperidina-4-carboxilato se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, como se ha definido anteriormente. Las bases que satisfacen esta definición se conocen bien por parte de los expertos en la materia e incluyen hexil litio, butil litio, hexametildisilazida de litio, e hidruro de sodio. En una realización, dicha base fuerte es diisopropilamida de sodio.

La temperatura de reacción se mantiene de forma ventajosa en el intervalo de  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como el intervalo de  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , por ejemplo en el intervalo de  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ .

40 Con el fin de evitar la acumulación de impurezas durante la reacción, es ventajoso añadir entre 1 y 3 equivalentes de 1-metilpiperidina-4-carboxilato, tal como entre 1,5 y 2,6 equivalentes. Por lo tanto, en una realización, se añaden de 1 a 3 equivalentes de 1-metilpiperidina-4-carboxilato al compuesto de fórmula 1. En otra realización, se añaden de 1,5 a 2,6 equivalentes de 1-metilpiperidina-4-carboxilato al compuesto de fórmula 1.

45 El disolvente de reacción que se usa es de forma ventajosa un disolvente aprótico. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano, tolueno, o una mezcla de los mismos.

El producto resultante, el compuesto de fórmula 4, se puede aislar en acetona, acetato de etilo, o diclorometano en forma del clorhidrato o el bromhidrato.

50 El rendimiento global de la reacción es hasta un 85 %.

#### *Reacción de formación de la sal de adición de ácido de fórmula 7*

55 El cierre de anillo del compuesto de fórmula 4 se puede conseguir mediante la adición de ácido trifluorometanosulfónico como único componente ácido. De forma ventajosa, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre  $70\text{ }^\circ\text{C}$  y  $130\text{ }^\circ\text{C}$  usando de 4 a 20 volúmenes de ácido trifluorometanosulfónico. Por lo tanto, en una realización, la reacción se lleva a cabo una temperatura entre  $75\text{ }^\circ\text{C}$  y  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como una temperatura entre  $90\text{ }^\circ\text{C}$  y  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , por ejemplo entre  $110\text{ }^\circ\text{C}$  y  $130\text{ }^\circ\text{C}$ . En otra realización, la reacción se lleva a cabo usando entre 4 y 20 volúmenes de ácido trifluorometanosulfónico, tal como entre 10 y 20 volúmenes, por ejemplo entre 15 y 20 volúmenes.

60 El producto resultante se puede purificar por cristalización mediante la adición del ácido dicarboxílico, HA, para formar la sal de adición de ácido de fórmula 7. Los disolventes adecuados para la cristalización incluyen acetona, metanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, y las mezclas de los mismos. En una realización, dicho disolvente para

la cristalización de la sal de adición de ácido de fórmula 7 se selecciona entre acetona, alcohol isopropílico, y las mezclas de los mismos.

#### Reacción de formación del compuesto de fórmula 11

5 La sal de adición de ácido de fórmula 7 se puede usar como punto de partida en forma purificada o no purificada. En ambos casos, el tiempo de reacción se reduce considerablemente en comparación con tomar la correspondiente base neutra como punto de partida, incluso si el compuesto neutro está en forma purificada.

10 La reacción entre la sal de adición de ácido de fórmula 7 y el formaldehído se lleva a cabo de forma ventajosa con calentamiento, tal como a una temperatura entre 80 y 100 °C, en un disolvente acuoso o en combinación con un disolvente orgánico tal como tolueno, xileno o heptano.

15 Además, la reacción entre la sal de adición de ácido de fórmula 7 y el formaldehído se lleva a cabo de forma ventajosa en presencia de una base. Sin embargo, la reacción que se lleva a cabo sin la presencia de una base es aún considerablemente más eficaz que la correspondiente reacción que se lleva a cabo con la forma neutra de la sal de adición de ácido de fórmula 7 (ejemplo comparativo 12). En una realización, dicha base se selecciona entre el grupo que consiste en carboxilato, tal como acetato; carbonato o bicarbonato; piridina; e hidróxido de benciltrimetilamonio. En una realización adicional, dicha base es un carboxilato o bicarbonato. En otra realización más, dicha base es acetato. En otra realización más, dicha base es acetato de sodio. En aún otra realización, dicha base es acetato de sodio, bicarbonato de sodio o piridina.

20 El rendimiento global de la reacción es un 70-75 %. El rendimiento y la pureza del producto directo de la reacción, el compuesto de fórmula 11, facilita su purificación a escala industrial, tal como mediante la cristalización de la sal de fumarato en acetona como disolvente o mediante la cristalización de la sal de succinato en acetato de etilo como disolvente. El acetonitrilo es un disolvente adecuado para la cristalización del compuesto de fórmula 11 en forma de base.

#### Oxidación del compuesto de fórmula 11

30 Las condiciones de reacción para la reacción de oxidación pueden depender del reactivo de oxidación elegido. En el caso del dióxido de manganeso, la reacción se puede llevar a cabo en circunstancias similares a las que se desvelan en el documento de Patente EP 0 588 858 (ejemplo 51).

#### Purificación de la Alcaftadina

35 El producto (Alcaftadina) se puede aislar y purificar a partir de disolventes tales como isopropanol, acetato de etilo, o isopropil éter. Se pueden usar de forma ventajosa isopropanol y acetato de etilo como disolventes para la purificación con un rendimiento final de un 50-65 %.

40 Por lo tanto, otra realización más se refiere a un proceso para el aislamiento y la purificación de Alcaftadina que comprende la cristalización en alcohol isopropílico o acetato de etilo.

#### Sales farmacéuticamente aceptables

45 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de Alcaftadina se identifican con facilidad por el experto en la materia. Se puede encontrar una lista útil de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en Berge *et al.*: "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º 1, 1 de enero de 1977, páginas 1-19.

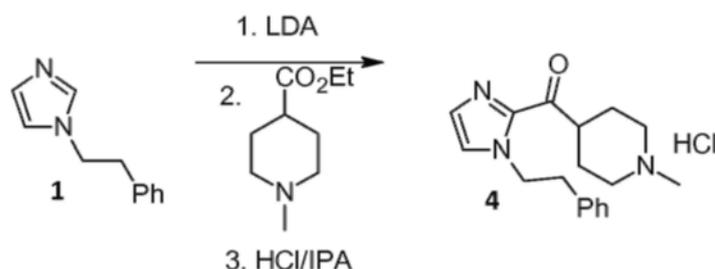
#### Compuestos intermedios

50 El proceso de la invención implica un nuevo compuesto intermedio, que no se había usado anteriormente en la preparación de la Alcaftadina. Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a la sal de adición de ácido de fórmula 7.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

60 Preparación de [1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-2-il](1-metil-4-piperidinil)-metanona (compuesto intermedio 4):



Se disolvió N-(2-fenil)-etil imidazol (20 g, 0,12 mol) en una mezcla de tolueno (100 ml) y tetrahidrofurano (60 ml). La solución formada se enfrió a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a continuación se añadió una solución de LDA (diisopropilamida de litio) 2 M en tetrahidrofurano (128 ml, 0,26 mol). La temperatura se mantuvo a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y a continuación se añadió una solución de isonipecotato de N-metil etilo (48,1 g, 0,28 mol) en tolueno (50 ml). Después de 1 hora a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción se interrumpió por adición de agua (200 ml).

La temperatura se ajustó a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno y los disolventes se destinaron hasta un volumen final de 60 ml.

Se añadió una solución 5-6 N de HCl en isopropanol (74 ml) seguido de 1200 ml de acetona. El sólido formado se filtró, se lavó con acetona (100 ml) y se secó para proporcionar 28,5 g (74 % de rendimiento) de [1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-2-il](1-metil-4-piperidinil)-metanona (compuesto intermedio 4) en forma de la sal de clorhidrato.

Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 4 (sal de clorhidrato):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1,80-2,00 (4H, m), 2,67 (3H, d,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 2,95 (2H, t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 2,95-3,10 (2H, m), 3,39 (2H, d,  $J = 11,2\text{ Hz}$ ), 3,70-3,80 (1H, m), 4,56 (2H, t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 7,13 (1H, s), 7,15-7,25 (5H, m), 7,50 (1H, s), 11,0 (1H, s ancho).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 25,4 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 36,7 ( $\text{CH}_2$ ), 41,0 (CH), 42,5 ( $\text{CH}_3$ ), 49,0 ( $\text{CH}_2$ ), 52,3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 126,5 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (2 x CH), 128,7 (2 x CH), 137,6 (C), 137,7 (C), 140,3 (C), 191,9 (C=O).

Se disolvió una muestra del sólido (1 g) en diclorometano y agua y el pH se ajustó a 9-10 con NaOH acuoso al 50 %. El producto se extrajo con diclorometano y el disolvente se retiró por destilación para proporcionar 0,85 g de [1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-2-il](1-metil-4-piperidinil)-metanona (compuesto intermedio 4) (base libre) en forma de un aceite incoloro.

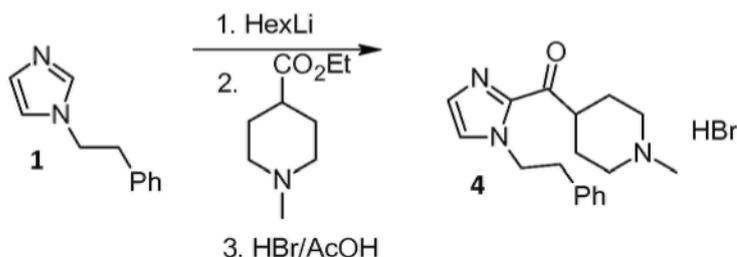
Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 4 (base libre):

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1,56 (2H, dc,  $J = 3,6, 12,4\text{ Hz}$ ), 1,71 (1H, d,  $J = 12,0\text{ Hz}$ ), 1,87 (1H, t,  $J = 11,2\text{ Hz}$ ), 2,11 (3H, s), 2,75 (1H, d,  $J = 11,2\text{ Hz}$ ), 2,94 (2H, t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 3,50 (1H, tt,  $J = 3,6, 12,0\text{ Hz}$ ), 4,55 (2H, t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 7,04 (1H, s), 7,10-7,25 (5H, m), 7,36 (1H, s).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 28,1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 36,8 ( $\text{CH}_2$ ), 43,3 (CH), 46,1 ( $\text{CH}_3$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 54,8 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 126,3 (CH), 126,9 (CH), 128,2 (2 x CH), 128,6 (2 x CH), 137,7 (C), 141,1 (C), 194,3 (C=O).

## Ejemplo 2

Preparación de [1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-2-il](1-metil-4-piperidinil)-metanona (compuesto intermedio 4) en forma de la sal de bromhidrato:



Se disolvió N-(2-fenil)-etil imidazol (7,9 g, 0,046 mol) en una mezcla de tolueno (40 ml) y tetrahidrofurano (24 ml). La solución formada se enfrió a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a continuación se añadió una solución de hexil litio 2,7 M en hexano (27,5 ml, 0,101 mol). La temperatura se mantuvo a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y a continuación se añadió una solución de

isonipecotato de N-metil etilo (19,0 g, 0,11 mol) en tolueno (20 ml). Después de 1 hora a -50 °C, la reacción se interrumpió por adición de agua (200 ml).

5 La temperatura se ajustó a 20 °C y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno y los disolventes se destinaron hasta un volumen final de 24 ml.

Se añadió una solución al 33 % de HBr en ácido acético (7,8 ml) seguido de acetato de etilo (160 ml). El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (40 ml) y se secó para proporcionar 11,6 g (67 % de rendimiento) del compuesto intermedio 4 en forma de la sal de bromhidrato.

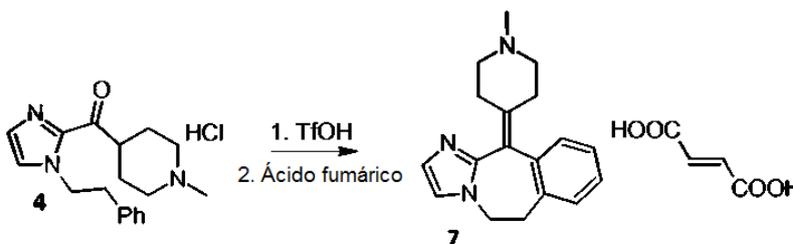
10 Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 4 (sal de bromhidrato):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1,80 (2H, m, J = 12,4 Hz), 1,98 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,75 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, cd, J = 3,8, 12,0 Hz), 3,46 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,75 (1H, tt, J = 3,2, 12,0 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,15 (1H, s), 7,15-7,30 (3H, m), 7,54 (1H, s), 9,57 (1H, s ancho).

15 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 25,2 (2 x CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 40,9 (CH), 42,6 (CH<sub>3</sub>), 49,0 (CH<sub>2</sub>), 52,5 (2 x CH<sub>2</sub>), 126,5 (CH), 127,6 (CH) 128,2 (CH), 128,4 (2 x CH), 128,7 (2 x CH), 128,8 (C), 137,6 (C), 140,1 (C), 191,6 (C=O).

### Ejemplo 3

20 Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato (Compuesto intermedio 7):



25 Una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico (600 ml) y el compuesto intermedio 4.HCl (74 g de sal de clorhidrato, 0,22 mol) se calentó a 95 °C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la solución se enfrió a 25 °C y se vertió en 1,5 l de agua fría (0/5 °C). El pH se ajustó a 9/10 por adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

30 El disolvente se destiló y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 590 ml. Se añadió ácido fumárico (25,7 g, 0,22 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. El disolvente se destiló hasta un volumen final de 295 ml. La suspensión se enfrió a 20 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado, se obtuvieron 60,5 g (69 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de fumarato).

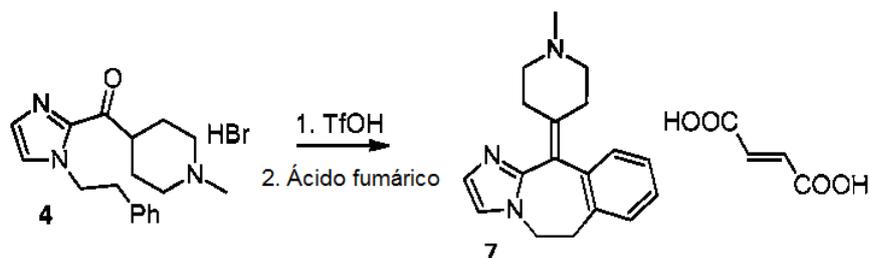
35 Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 7 (sal de fumarato):

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2,25-2,35 (1H, m), 2,49 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,45-2,55 (1H, m), 2,67 (1H, t, J = 8,4 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 2,85-3,10 (5H, m), 3,39 (1H, td, J = 3,6, 14,0 Hz), 3,91 (1H, t, J = 12,8 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,53 (2H, s, 2 x CH ácido fumárico), 6,90 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,23 (2H, quint, J = 7,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 6,8 Hz), 10,4 (3H, s ancho, 2 x COOH + NH).

45 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 28,6 (CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 43,1 (CH<sub>3</sub>), 48,3 (CH<sub>2</sub>), 54,2 (CH<sub>2</sub>), 54,4 (CH<sub>2</sub>), 121,2 (CH), 125,5 (C), 126,6 (CH), 127,1 (CH), 127,9 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 134,8 (2 x CH, ácido fumárico), 136,8 (C), 137,1 (C), 139,1 (C), 142,6 (C), 167,6 (2 x COO).

### Ejemplo 4

50 Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato (compuesto intermedio 7):

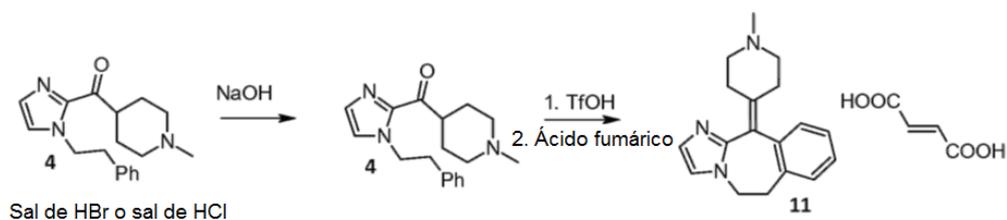


Una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico (150 ml) y el compuesto intermedio 4.HBr (14,5 g de sal de bromhidrato, 0,04 mol) se calentó a 105 °C durante 6 horas. Cuando se completó la reacción, la solución se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (450 ml) a 0/5 °C. El pH se ajustó a 9/10 por adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

El disolvente se destiló y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 110 ml. Se añadió ácido fumárico (4,4 g, 0,04 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado, se obtuvieron 9,9 g (65 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de fumarato).

#### Ejemplo 5

Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato (compuesto intermedio 7):



Se disolvió el compuesto intermedio 4 (3,53 g de sal de clorhidrato o 4,0 g de sal de bromhidrato, 0,011 mol) en agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). El pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

El disolvente se retiró por destilación y al aceite resultante, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (30 ml) y la reacción se calentó a 105 °C durante 6 horas. La solución se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (30 ml) a 0/5 °C. El pH se ajustó a 9/10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

El disolvente se retiró por destilación y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 110 ml. Se añadió ácido fumárico (1,2 g, 0,011 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado se obtuvieron 2,5 g (58 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de fumarato).

El compuesto intermedio 7 también se aisló, después de reacción de acuerdo con los ejemplos previos, en forma de:

- Base libre: la fase orgánica final se retiró por destilación y el disolvente se cambió a acetato de etilo/heptano. El producto se aisló por filtración.

Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 7 (base libre):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1,98 (1H, td, J = 3,2, 9,6 Hz), 2,05-2,20 (2H, m), 2,11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,29 (1H, ddd, J = 5,2, 9,2, 13,6 Hz), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,75 (3H, m), 2,92 (1H, dt, J = 3,2, 13,6 Hz), 3,33 (1H, td, J = 4,0, 13,6 Hz), 3,89 (1H, td, J = 3,2, 13,6 Hz), 4,35 (1H, dt, J = 4,0, 13,6 Hz), 6,85 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 6,8 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 30,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 45,6 (CH<sub>3</sub>), 48,2 (CH<sub>2</sub>), 56,4 (CH<sub>2</sub>), 56,5 (CH<sub>2</sub>), 120,8 (CH), 124,0 (C), 126,4 (CH), 127,0 (CH), 127,5 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 137,0 (C), 139,7 (C), 140,5 (C), 143,1 (C).

- Sal de succinato: la fase orgánica final se retiró por destilación y el disolvente se cambió a acetona o acetato de etilo. Se añadió ácido succínico (1 mol eq.), la suspensión se agitó y el producto se aisló por filtración.

Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 7 (sal de succinato):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2,15-2,25 (1H, m), 2,30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,25-2,45 (3H, m), 2,37 (4H, s, ácido succínico), 2,70-2,85 (4H, m), 2,93 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,36 (1H, td, J = 4,0, 14,0 Hz), 3,90 (1H, td, J = 2,8, 12,8 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,53 (2H, s, 2 x CH ácido fumárico), 6,89 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,1 (3H, s ancho, 2 x COOH + NH).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (2 x CH<sub>2</sub>, ácido succínico), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 44,4 (CH<sub>3</sub>), 48,3 (CH<sub>2</sub>), 55,3 (CH<sub>2</sub>), 55,5 (CH<sub>2</sub>), 121,1 (CH), 124,7 (C), 126,6 (CH), 127,0 (CH), 127,7 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 137,1 (C), 138,6 (C), 139,4 (C), 142,8 (C), 174,2 (2 x COO).

- Sal de maleato: la fase orgánica final se retiró por destilación y el disolvente se cambió a acetona. Se añadió ácido maleico (1 mol eq.), la suspensión se agitó y el producto se aisló por filtración.

Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 7 (sal de maleato):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2,35-2,60 (2H, m), 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,77 (2H, 2), 3,01 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,25-3,55 (4H, m), 4,02 (1H, td, J = 3,2, 12,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,07 (2H, s, 2 x CH ácido maleico), 7,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 6,8 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 27,7 (CH<sub>2</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 42,3 (CH<sub>3</sub>), 48,8 (CH<sub>2</sub>), 53,2 (CH<sub>2</sub>), 53,5 (CH<sub>2</sub>), 122,5 (CH), 127,0 (C), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 128,9 (CH), 134,5 (2 x CH, ácido maleico), 137,0 (C), 138,4 (C), 139,7 (C), 141,9 (C), 167,1 (2 x COO).

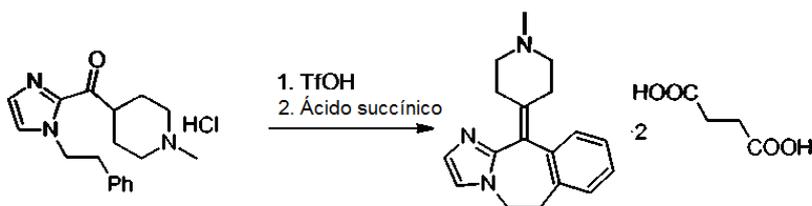
- Sal de tartrato: la fase orgánica final se retiró por destilación y el disolvente se cambió a acetona. Se añadió ácido tartárico (1 mol eq.), la suspensión se agitó y el producto se aisló por filtración.

Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 7 (sal de tartrato):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2,25-2,35 (1H, m), 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,50-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, s), 2,80-3,05 (3H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,41 (1H, td, J = 3,6, 14,0 Hz), 3,92 (1H, td, J = 3,2, 12,8 Hz), 4,19 (2H, s ácido tartárico), 4,37 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,82 (5 H, s ancho, 2 x COOH + 2 x OH + NH), 6,92 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,24 (2H, quint, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 28,0 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 42,6 (CH<sub>3</sub>), 48,4 (CH<sub>2</sub>), 53,8 (CH<sub>2</sub>), 54,0 (CH<sub>2</sub>), 72,2 (2 x CH, ácido tartárico), 121,5 (CH), 125,8 (C), 126,8 (CH), 126,9 (CH), 128,1 (CH), 128,4 (CH), 128,7 (CH), 135,7 (C), 137,8 (C), 138,9 (C), 142,4 (C), 173,9 (2 x COO).

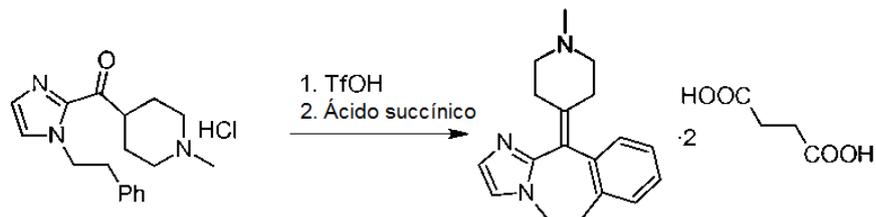
Ejemplo 6



Una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico (160 ml) y el compuesto intermedio 4. HCl (20 g de sal de clorhidrato, 0,06 mol) se calentó a 95 °C durante 6 horas. Cuando la reacción se completó, la solución se enfrió a 25 °C y se vertió en 400 ml de agua fría (0/5 °C). El pH se ajustó a 9/10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

El disolvente se destiló y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 60 ml. Se añadió ácido succínico (17,0 g, 0,14 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado se obtuvieron 22,0 g (71 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de succinato).

Ejemplo 7

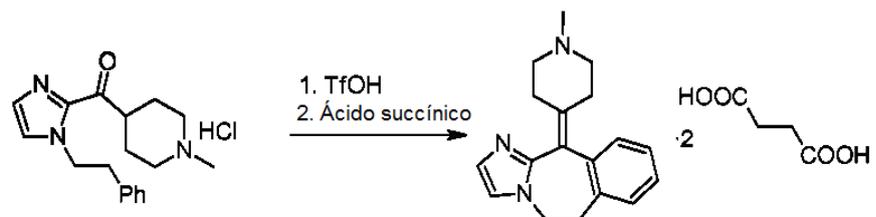


5 Una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico (80 ml) y el compuesto intermedio 4.HCl (10 g de sal de clorhidrato, 0,03 mol) se calentó a 95 °C durante 6 horas. Cuando la reacción se completó, la solución se enfrió a 25 °C y se vertió en 200 ml de agua fría (0/5 °C). El pH se ajustó a 9/10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

10 El disolvente se destiló y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 60 ml. Se añadieron isopropanol (7 ml) y ácido succínico (8,5 g, 0,07 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado se obtuvieron 9,5 g (61 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de succinato).

Ejemplo 8

15

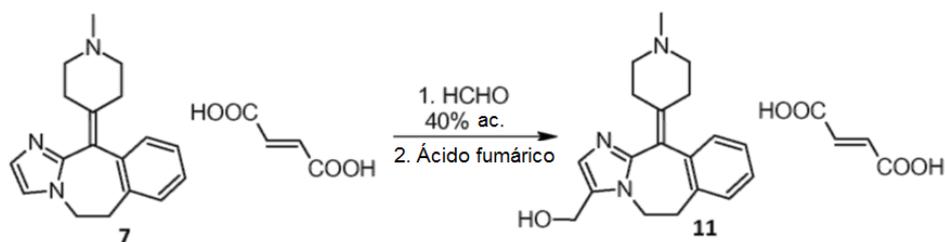


20 Una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico (40 ml) y el compuesto intermedio 4.HCl (5,0 g de sal de clorhidrato, 0,015 mol) se calentó a 95 °C durante 6 horas. Cuando la reacción se completó, la solución se enfrió a 25 °C y se vertió en 100 ml de agua fría (0/5 °C). El pH se ajustó a 9/10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

25 El disolvente se destiló y se cambió a acetona y el volumen se ajustó a 60 ml. Se añadieron metanol (2,5 ml) y ácido succínico (4,3 g, 0,036 mol) y la mezcla se calentó a 50/55 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó con acetona fría. Después de secado se obtuvieron 3,2 g (41 % de rendimiento) de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 7, sal de succinato).

Ejemplo 9

30 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato en presencia de acetato de sodio (Compuesto intermedio 11.fumarato):



35 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (5,0 g de la sal de fumarato, 0,013 mol), formaldehído acuoso al 40 % (22,5 ml) y acetato de sodio (1,5 g, 0,02 mol) se calentó a 95 °C durante 20 horas. Después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 70 %), compuesto intermedio 7

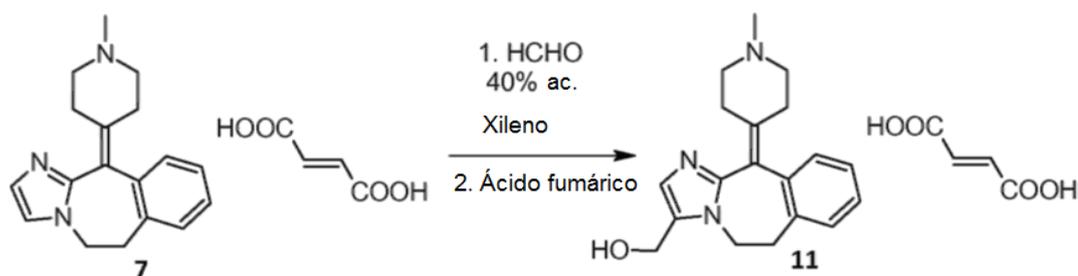
(aproximadamente un 15 %) e impureza de 2,3-dihidroxi metilo: 6,11-dihidro-2,3-dihidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (aproximadamente un 15 %).

5 La reacción se enfrió a 20 °C, el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

10 El disolvente se destiló y se cambió a acetona hasta un volumen final de 40 ml. Se añadió ácido fumárico (1,5 g, 0,013 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó para proporcionar un sólido (4,7 g 85 % de rendimiento) que consistió en una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 70 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 15 %) y la impureza de 2,3-dihidroxi metilo: 6,11-dihidro-2,3-dihidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (aproximadamente un 15 %).

#### 15 Ejemplo 10

Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato en presencia de acetato de sodio (Compuesto intermedio 11.fumarato):



20 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (138 g de la sal de fumarato, 0,32 mol), xileno (270 ml) formaldehído acuoso al 40 % (540 ml) y trihidrato de acetato de sodio (59,5 g) se calentó a 95 °C durante 20 horas. Después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 70 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 15 %) y la impureza de 2,3-dihidroxi metilo (aproximadamente un 15 %).

25 La reacción se enfrió a 20 °C, y las dos fases se separaron. El pH de la fase acuosa que contenía el producto se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

30 El disolvente se destiló y se cambió a acetona hasta un volumen final de 550 ml. Se añadió ácido fumárico (41,4 g, 0,36 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó para proporcionar 98,1 g (71 % de rendimiento) de un sólido que consistió en una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 70 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 18 %) y la impureza de 2,3-dihidroxi metilo (aproximadamente un 12 %).

#### 35 Ejemplo 11

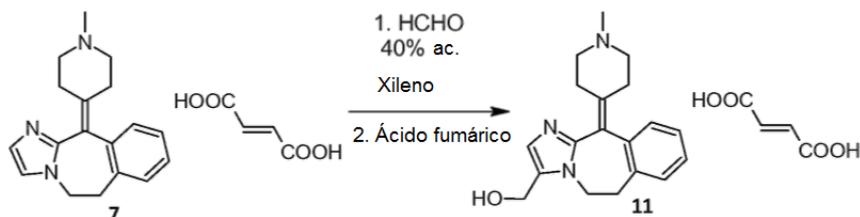
40 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina en forma de la sal de fumarato en presencia de bicarbonato de sodio.

La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que se han desvelado en el ejemplo 10, pero usando NaHCO<sub>3</sub> en lugar de acetato de sodio.

45 La mezcla se calentó a 95 °C durante 40 horas, y después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 62 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 32 %) y la impureza de 2,3-dihidroxi metilo (aproximadamente un 5 %).

#### 50 Ejemplo 12

Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxi metil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la sal de fumarato en presencia de bicarbonato de sodio.

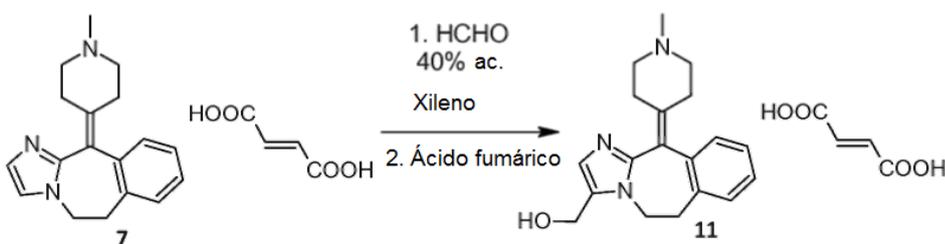


5 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (2 g de la sal de fumarato, 0,0049 mol), xileno (4 ml), formaldehído acuoso al 40 % (8 ml) y bicarbonato de sodio (0,6 g) se calentó a 95 °C durante varias horas. La relación del material de partida (compuesto intermedio 7), el producto final (compuesto intermedio 11) y la impureza de 2,3-dihidroximetilo se monitorizó de vez en cuando para dar lugar a los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	% del compuesto intermedio 7	% del compuesto intermedio 11	% de impureza de 2,3-dihidroximetilo
17	61,01	37,72	1,27
24	51,43	46,67	2,1
40	38,66	57,39	3,95
47	32,5	62,68	4,82
68	27,74	65,61	6,66

## Ejemplo 13

10 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la sal de fumarato en presencia de piridina.



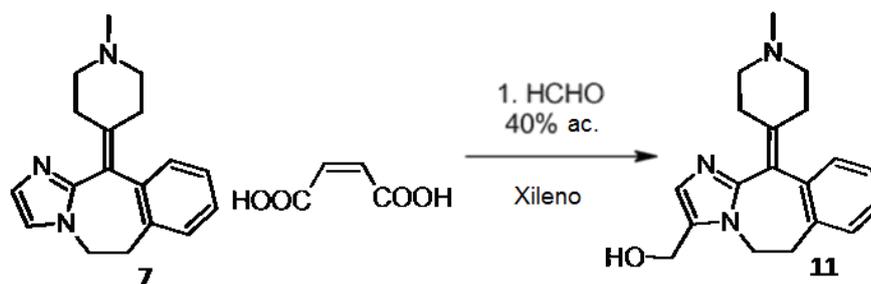
15 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (2 g de la sal de fumarato, 0,0049 mol), xileno (4 ml), formaldehído acuoso al 40 % (8 ml) y piridina (0,46 g) se calentó a 95 °C durante varias horas. La relación del material de partida (compuesto intermedio 7), el producto final (compuesto intermedio 11) y la impureza de 2,3-dihidroximetilo se monitorizó de vez en cuando para dar lugar a los siguientes resultados:

20

Tiempo (horas)	% del compuesto intermedio 7	% del compuesto intermedio 11	% de impureza de 2,3-dihidroximetilo
17	43,67	52,66	3,67
24	31,91	62,22	5,87
40	16,64	71,39	11,97
47	12,28	69,22	18,5
68	10,76	64,97	24,27

## Ejemplo 14

25 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) a partir del compuesto intermedio 7 en forma de la sal de maleato.

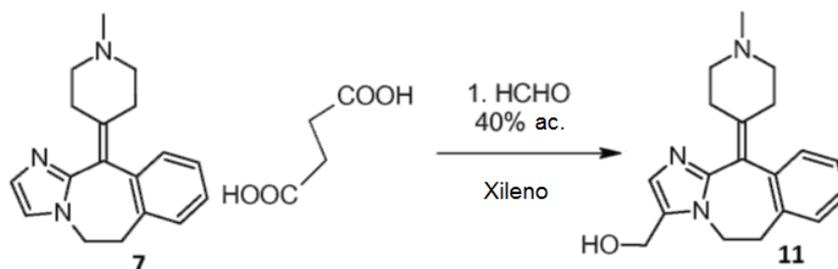


Una mezcla del compuesto intermedio 7 (2,2 g en forma de la sal de maleato, 0,0056 mol), xileno (4 ml), formaldehído acuoso al 40 % (8 ml) y trihidrato de acetato de sodio (0,91 g) se calentó a 95 °C durante varias horas. La relación del material de partida (compuesto intermedio 7), el producto final (compuesto intermedio 11) y la impureza de 2,3-dihidroxitmetilo se monitorizó de vez en cuando para dar lugar a los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	% del compuesto intermedio 7	% del compuesto intermedio 11	% de impureza de 2,3-dihidroxitmetilo
4,5	91,13	8,77	0,09
20,5	61,97	36,56	1,47
26,5	50,88	46,71	2,4
44	35,58	59,12	5,3

Ejemplo 15

Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxitmetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) a partir del compuesto intermedio 7 en forma de la sal de succinato.

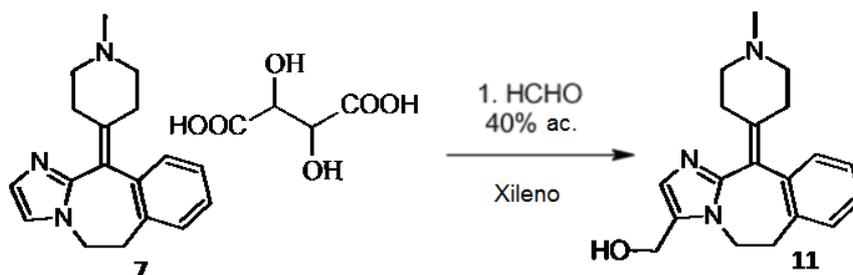


Una mezcla del compuesto intermedio 7 (2,2 g en forma de la sal de succinato, 0,0056 mol), xileno (4 ml), formaldehído acuoso al 40 % (8 ml) y trihidrato de acetato de sodio (0,91 g) se calentó a 95 °C durante varias horas. La relación del material de partida (compuesto intermedio 7), el producto final (compuesto intermedio 11) y la impureza de 2,3-dihidroxitmetilo se monitorizó de vez en cuando para dar lugar a los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	% del compuesto intermedio 7	% del compuesto intermedio 11	% de impureza de 2,3-dihidroxitmetilo
4,5	73,65	25,73	0,62
20,5	18,02	74,65	7,32
26,5	11,03	77,94	11,03
44	3,78	77,35	18,23

Ejemplo 16

Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxitmetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) a partir del compuesto intermedio 7 en forma de la sal de (+)-tartrato.



5 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (2,4 g en forma de la sal de tartrato, 0,0056 mol), xileno (4 ml), formaldehído acuoso al 40 % (8 ml) y trihidrato de acetato de sodio (0,91 g) se calentó a 95 °C durante varias horas. La relación del material de partida (compuesto intermedio 7), el producto final (compuesto intermedio 11) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilato se monitorizó de vez en cuando para dar lugar a los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	% del compuesto intermedio 7	% del compuesto intermedio 11	% de impureza de 2,3-dihidroxiacetilato
4,5	89,06	10,68	0,27
20,5	54,26	42,61	3,12
26,5	42,75	52,2	5,05
44	28,26	63,23	8,51

#### Ejemplo 17

10 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la sal de fumarato sin la presencia de una base.

15 La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que se han desvelado en el ejemplo 10, pero sin la adición de ninguna base.

20 La mezcla se calentó a 95 °C durante 32 horas, y después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 42 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 50 %) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilato (aproximadamente un 8 %).

#### Ejemplo 18

25 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la sal de fumarato en presencia de piridina.

La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que se han desvelado en el ejemplo 10, pero usando piridina en lugar de acetato de sodio.

30 La mezcla se calentó a 95 °C durante 32 horas, y después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 68 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 20 %) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilato (aproximadamente un 5 %).

#### Ejemplo 19

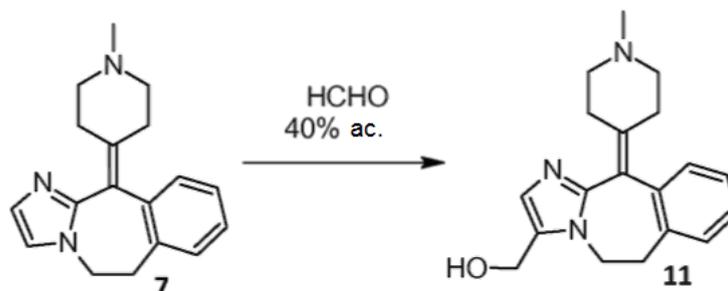
35 Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la sal de fumarato en presencia de Tritón B.

40 La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que se han desvelado en el ejemplo 10, pero usando Tritón B en lugar de acetato de sodio.

45 La mezcla se calentó a 95 °C durante 32 horas, y después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla de 6,11-dihidro-3-hidroxiacetilato-11-(1-metil-4-piperidinilideno)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) (aproximadamente un 48 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 48 %) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilato (aproximadamente un 4 %).

## Ejemplo 20 - ejemplo comparativo

Preparación de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (Compuesto intermedio 11) siguiendo la metodología que se describen en la técnica anterior: documento de Patente EP 0 588 858.



Una mezcla del compuesto intermedio 7 en forma de la base libre (5 g) y formaldehído acuoso al 40 % se calentó a reflujo durante 1 semana. Después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla del material de partida (compuesto intermedio 7 - base libre) y el producto final (compuesto intermedio 11) en una proporción de 50 %.

La reacción se enfrió a 20 °C, el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

El disolvente se retiró por destilación y el residuo de aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 1 g de 6,11-dihidro-3-hidroximetil-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina (compuesto intermedio 11) en forma de la base libre.

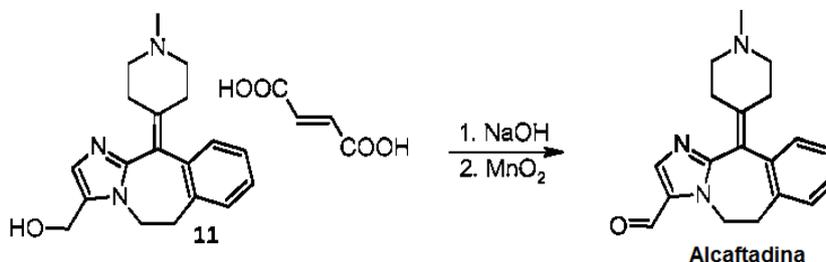
Datos espectroscópicos del compuesto intermedio 11 (base libre):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: (1,95-2,05, 1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,13 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,25-2,35 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,65-2,70 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,37 (1H, dt, J = 4,0, 14,0 Hz), 3,89 (1H, dt, J = 4,0, 14,0 Hz), 4,30-4,40 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,90 (1H, s ancho, OH), 6,77 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, s, J = 6,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 45,5 (CH<sub>3</sub>), 46,0 (CH<sub>2</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>), 56,2 (CH<sub>2</sub>), 56,4 (CH<sub>2</sub>), 124,2 (C), 125,8 (CH), 126,3 (CH), 127,4 (CH), 128,1 (CH), 128,2 (CH), 132,0 (C), 136,9 (C), 139,7 (C), 140,2 (C), 143,7 (C).

## Ejemplo 21

Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina-3-carboxaldehído (Alcaftadina).



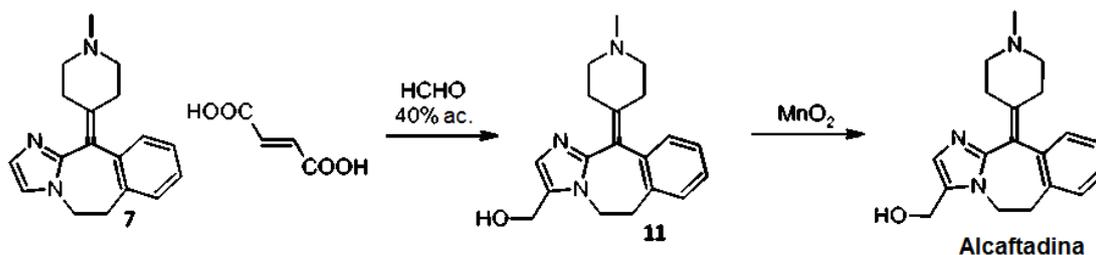
El compuesto intermedio 11 (88,4 g de la sal de fumarato) se disolvió en diclorometano (440 ml) y agua (440 ml) y el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

La fase orgánica se destiló y el disolvente se cambió a tolueno hasta un volumen final de 440 ml. Se añadió óxido de manganeso (IV) (440 g) se añadió y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tolueno (880 ml). Los líquidos filtrados se concentraron hasta un volumen final de 150 ml y se añadió diisopropil éter (880 ml). El sólido se filtró y se lavó con diisopropil éter. Se obtuvo Alcaftadina en bruto (49,5 g, 85 %) con un 90 % de pureza.

## 5 Ejemplo 22

Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina-3-carboxaldehído (Alcaftadina) en un proceso en un solo paso a partir del compuesto intermedio 7 en forma de la sal de fumarato:



10

Una mezcla del compuesto intermedio 7 (5 g de la sal de fumarato), xileno (10 ml), formaldehído acuoso al 40 % (20 ml) y trihidrato de acetato de sodio (0,15 g) se calentó a 95 °C durante 20 horas. Después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla del compuesto intermedio 11 (aproximadamente un 70 %), compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 15 %) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilo (aproximadamente un 15 %).

15

La reacción se enfrió a 20 °C, y las dos fases se separaron. El pH de la fase acuosa de contenía el producto se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano.

La fase orgánica se concentró hasta un volumen final de 25 ml, se añadió óxido de manganeso (IV) (25 g) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas.

20

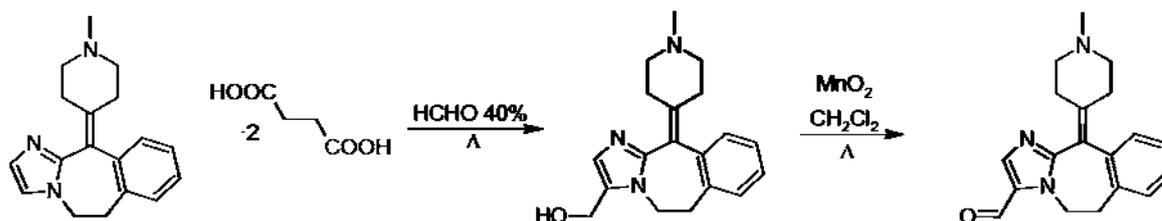
La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con diclorometano (50 ml). Los líquidos filtrados se concentraron hasta un volumen final de 15 ml y se añadió diisopropil éter (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con diisopropil éter. Se obtuvo Alcaftadina en bruto (2,4 g) con > 90 % de pureza.

25

## Ejemplo 23

Preparación de 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]-benzoazepina-3-carboxaldehído (Alcaftadina) en un proceso en un solo paso a partir del compuesto intermedio 7 en forma de la sal de succinato:

30



Una mezcla del compuesto intermedio 7 (10 g de la sal de succinato) y formaldehído acuoso (40 ml) se calentó a 95 °C durante 20 horas. Después de este tiempo, un análisis por HPLC mostró una mezcla del compuesto intermedio 11 (aproximadamente un 70 %), el compuesto intermedio 7 (aproximadamente un 15 %) y la impureza de 2,3-dihidroxiacetilo (aproximadamente un 15 %).

35

La reacción se enfrió a 20 °C. El pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y el producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró hasta un volumen final de 30 ml, se añadieron óxido de manganeso (IV) (25 g) y agua (3 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas.

40

La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con diclorometano (50 ml). Los líquidos filtrados se concentraron hasta un volumen final de 15 ml y se añadió diisopropil éter (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con diisopropil éter. Se obtuvo Alcaftadina en bruto (4,7 g) con > 90 % de pureza.

45

## Ejemplo 24 - Purificación de la Alcaftadina

*En acetato de etilo*

- 5 Se disolvió Alcaftadina en bruto (2,3 g) en diclorometano/acetato de etilo. El disolvente de diclorometano se destiló y se cargó en acetato de etilo, hasta un volumen final de 11 ml. La suspensión se enfrió a 20 °C y el sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo y se secó. Se obtuvo Alcaftadina (1,5 g, 65 % de rendimiento) con > 99 % de pureza.

*En alcohol isopropílico*

- 10 Se suspendió Alcaftadina en bruto (2,5 g) en alcohol isopropílico (25 ml) y la mezcla se calentó a 45/50 °C hasta que se disolvió todo el producto. El disolvente se destiló hasta un volumen final de 7,5 ml y la suspensión obtenida se enfrió a 20 °C. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó. Se obtuvo Alcaftadina (1,7 g, 68 % de rendimiento) con > 99 % de pureza.

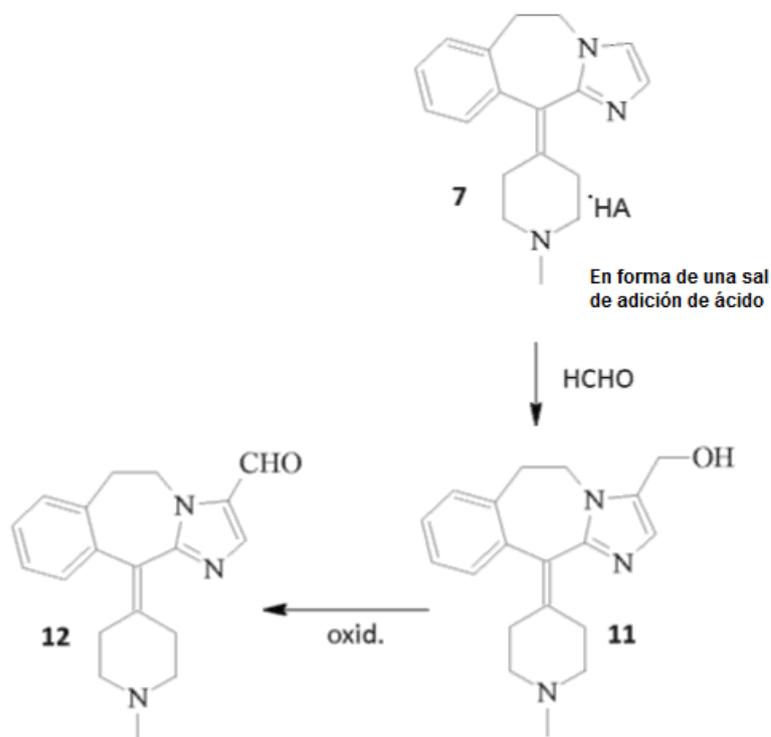
- 15 Datos espectroscópicos de la Alcaftadina:

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2,05-2,30 (2H, m), 2,19 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,30-2,40 (1H, m), 2,47 (1H, s), 2,55-2,75 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,39 (1H, td, J = 3,6, 14,0 Hz), 4,15 (1H, td, J = 2,8, 14,0 Hz), 4,62 (1H, d, J = 14,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,24 (2H, quint, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,87 (1H, s), 9,60 (1H, s, CHO).

25 RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 45,1 (CH<sub>3</sub>), 49,2 (CH<sub>2</sub>), 55,8 (CH<sub>2</sub>), 56,0 (CH<sub>2</sub>), 123,3 (C), 126,7 (CH), 128,1 (CH), 128,5 (2 x CH), 131,9 (C), 136,7 (C), 138,5 (C), 142,3 (CH), 143,7 (C), 149,6 (C), 179,5 (CHO).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende hacer reaccionar la sal de adición de ácido de fórmula 7 con formaldehído al compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo y a continuación oxidar el compuesto de fórmula 11 o una sal del mismo a Alcaftadina:



10 y opcionalmente convertir Alcaftadina en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la sal de adición de ácido de fórmula 7 es una sal formada con un ácido orgánico con dos o más grupos ácido carboxílico y un total de 2 a 10 átomos de carbono en la molécula.

15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido tartárico, EDTA, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glutacónico, ácido mucónico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, y ácido málico.

20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido tartárico.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido orgánico es ácido fumárico o ácido succínico.

25 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal de adición de ácido de fórmula 7 se hace reaccionar con formaldehído en presencia de una base.

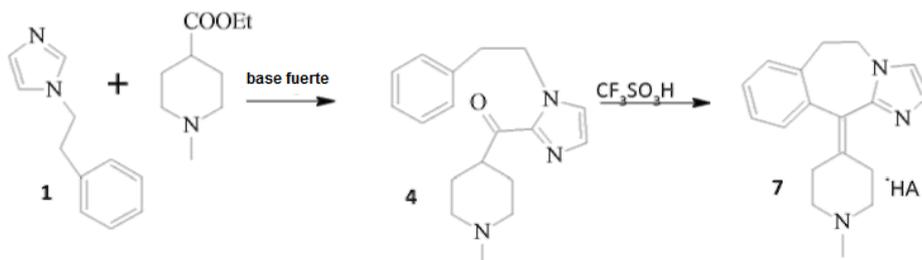
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha base se selecciona entre carboxilato, tal como acetato; carbonato o bicarbonato; o una base orgánica, tal como piridina o hidróxido de benciltrimetilamonio.

30 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha base es acetato de sodio, piridina, o bicarbonato de sodio.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha base es acetato de sodio.

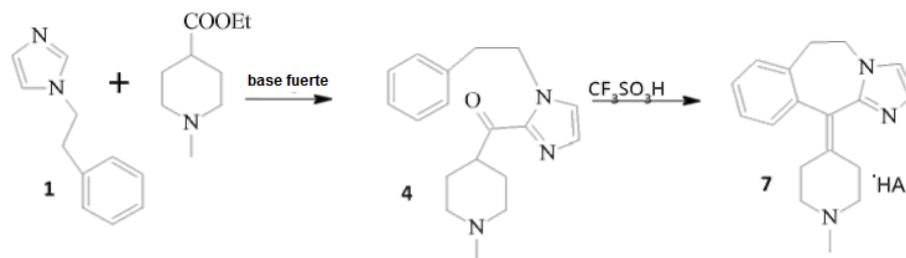
35 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula 11 se oxida por reacción con dióxido de manganeso.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal de adición de ácido de fórmula 7 se forma haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 1 con 1-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula 4, que se hace reaccionar además con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente un ácido orgánico como se define en las reivindicaciones 1-4 para proporcionar la sal de adición de ácido de fórmula 7:



11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha base fuerte es diisopropilamida de litio o hexil litio.

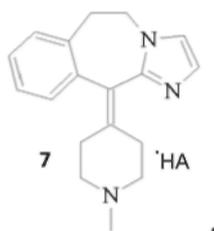
12. Proceso para preparar Alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con 1-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula 4, que se hace reaccionar además con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente un ácido orgánico como se define en las reivindicaciones 1-4 para proporcionar la sal de adición de ácido de fórmula 7:



13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha base fuerte es diisopropilamida de litio o hexil litio.

14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende además el aislamiento y la purificación de Alcaftadina por cristalización en alcohol isopropílico o acetato de etilo.

15. Sal de adición de ácido de fórmula 7:



en la que HA es el ácido orgánico que se define en las reivindicaciones 1-4.