



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 688**

51 Int. Cl.:  
**C07D 223/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08075527 .5**

96 Fecha de presentación : **22.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1958938**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida.**

30 Prioridad: **25.05.2001 GB 0112812**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.07.2011**

73 Titular/es: **BIAL-Portela & Ca., S.A.**  
**Av. da Siderurgia Nacional**  
**4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es: **Learmonth, David Alexander**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 362 688 T3**

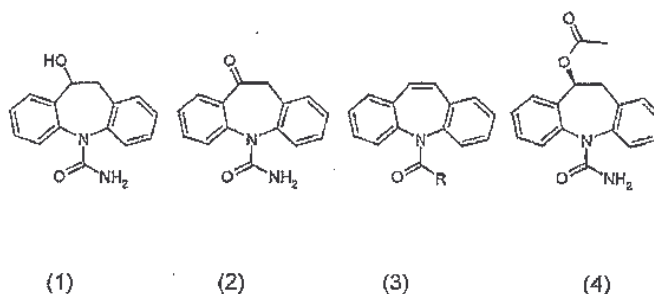
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

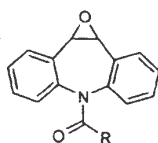
Un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (2). El compuesto (2), conocido como oxcarbazepina, posee valiosas propiedades para el tratamiento de la epilepsia, y se afirma que es un fármaco mejor tolerado que la carbamazepina (compuesto 3, en el que  $R=NH_2$ ), un fármaco anticonvulsionante relacionado estructuralmente (Grant, S. M. et al., *Drugs*, 43, 873 - 888 (1992)). El compuesto (1) es también un compuesto conocido con actividad anticonvulsionante, y de hecho es el principal metabolito de (2) (Schutz, H. et al., *Xenobiotica*, 16, 769 - 778 (1986)).

Además de su actividad anticonvulsionante, el compuesto (2) sirve también como producto intermedio útil para la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida(4), un anticonvulsionante descrito más recientemente (Benes, J. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2582 - 2587 (1999)). Por consiguiente, sería de desear un procedimiento breve, económico, de rendimiento elevado y aceptable desde el punto de vista del medio ambiente, para la preparación a gran escala del compuesto (2), preferentemente partiendo de un precursor corriente, de fácil disposición.



Los procesos de síntesis del compuesto hidroxilado (1) descritos con anterioridad han supuesto en primer lugar la epoxidación de la carbamazepina (esto es, el compuesto 3 en el que  $R=NH_2$ ) o bien del análogo clorado (esto es, compuesto 3 en el que  $R=Cl$ ) usando ácido m-cloroperoxisulfónico, dando así los epóxidos (esto es, el compuesto 5, en el que R es  $NH_2$  o Cl) con un rendimiento tan solo moderado (~60%) (Bellucci, G. et al., *J. Med. Chem.*, 30, 768 - 773 (1987)). La aminación de (6) con amoníaco da lugar entonces al compuesto (5).



(5)

Sin embargo, el mayor inconveniente es que el ácido m-cloroperoxisulfónico es potencialmente explosivo y por tanto su uso debe venir acompañado de estrictas medidas de seguridad. Además, para esta epoxidación es necesario un exceso considerable del costoso reactivo. Por consiguiente no es práctico para la síntesis en gran escala, y de hecho muchas fuentes comerciales han cesado la producción de este peligroso reactivo. Otras publicaciones de la epoxidación de compuesto (3) incluyen la epoxidación microbológica (Kittelman, M. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 57 (9), 1589 - 1590 (1993); *Chem. Abstr.* 120: 75516), la epoxidación catalizada con porfirina de hierro/peróxido (Yang, S. J. et al., *Inorg. Chem.*, 37(4), 606 - 607 (1998); (*Chem. Abstr.* 128: 140628), y la epoxidación con persulfato mediada por cobalto (Nam, W. et al., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 17(5), 414 - 416 (1996); (*Chem. Abstr.* 125: 86408). Con todo, estos métodos son inadecuados para la producción en gran escala.

El epóxido (5) es un producto intermedio versátil. La redistribución usando haluros de litio y magnesio ha dado acceso directo a la oxcarbazepina (2) (NL 7902811 y HU 63390). Sin embargo estos reactivos son sensibles a la humedad, y son caros si se adquieren de fuentes comerciales o requieren la preparación *in situ*, y los rendimientos de (2) son con frecuencia entre bajos y moderados. Alternativamente, el epóxido (5) ha sido convertido en el alcohol (1) por hidrogenación catalítica usando paladio (Baker, K. M. et al., *J. Med. Chem.*, 16 (6), 703 - 705 (1973)). Sin embargo, las cargas de catalizador eran muy elevadas y el rendimiento global del alcohol era solamente moderado.

La oxcarbazepina ha sido preparada por diversos procedimientos usando materiales de partida diferentes (documentos WO9621649 y WO0055138). Sin embargo no ha sido descrita su preparación por oxidación directa del alcohol (1).

Puede resumirse por consiguiente que en la técnica anterior existe una carencia de un método económico, escalable y de alto rendimiento, útil para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida(2) a partir de carbamazepina (3), que es barata y fácilmente disponible en grandes cantidades.

5 Es un objeto de la invención proporcionar un método mejorado para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (2) a partir de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1). Un objeto particular de la invención es proporcionar un método que evite los inconvenientes de la técnica anterior.

Así pues, la presente invención proporciona métodos para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (2) a partir de carbamazepina (3).

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (2) a partir de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1) que comprende oxidar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1) mediante la reacción con ácido peroxiacético en presencia de catalizador metálico en un disolvente sustancialmente inerte.

15 En una realización, el catalizador metálico usado en la reacción de oxidación se elige entre trióxido de cromo, dióxido de manganeso, acetato de manganeso (III), permanganato potásico, cloruro de cobalto (II), dicromato potásico y dicromato sódico.

En una realización, el catalizador metálico usado en la reacción de oxidación está soportado sobre un soporte inerte, elegido entre gel de sílice, alúmina, arcilla o tamices moleculares.

En una realización, el disolvente sustancialmente inerte usado en la reacción de oxidación es un disolvente de hidrocarburo clorado.

20 El compuesto (1) puede prepararse mediante las etapas de apertura del anillo de 1a,10b-dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepina-6-carboxamida (5), bien sea mediante hidrogenación catalítica de transferencia en presencia de un donador de hidrógeno y catalizador metálico, o alternativamente por hidrogenación catalítica con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador metálico para producir la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1).

25 La 1a,10b-dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepina-6-carboxamida (5) puede prepararse haciendo reaccionar carbamazepina (3) con ácido peroxiacético y un catalizador metálico en un disolvente sustancialmente inerte.

30 En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de apertura del anillo se lleva a cabo mediante transferencia catalítica de hidrógeno usando un catalizador metálico y un donador de hidrógeno. El donador de hidrógeno usado en la reacción de apertura del anillo puede elegirse entre ácido fórmico, ciclohexeno, formiato sódico y formiato amónico.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de apertura del anillo se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica usando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador metálico.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de apertura del anillo se lleva a cabo en presencia de una base orgánica que es una trialkilamina.

35 En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), el catalizador metálico usado en la reacción de apertura del anillo es de 0,1 a 1 % en moles de paladio al 5 – 10% adsorbido sobre carbón activado.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de apertura del anillo se lleva a cabo en un disolvente elegido entre hidrocarburos clorados, alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y agua, o mezclas de los mismos.

40 En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), el catalizador metálico usado en la reacción de la carbamazepina (3) se elige entre sales de manganeso (III), acetilacetato de manganeso (iii), óxido de manganeso (IV) o permanganato potásico.

45 En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), el catalizador metálico usado en la reacción de la carbamazepina (3) está soportado sobre un soporte inerte, elegido entre gel de sílice, alúmina, arcilla o tamices moleculares.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de la carbamazepina (3) se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, y la base inorgánica se elige entre acetato sódico, carbonato sódico o carbonato potásico.

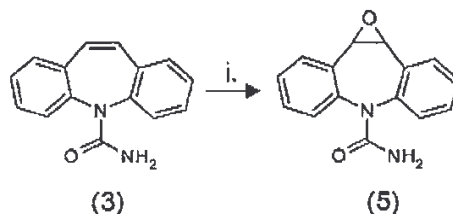
50 En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), el disolvente sustancialmente inerte usado en la reacción de la carbamazepina (3) es un disolvente de hidrocarburo clorado.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), la reacción de apertura del anillo se lleva a cabo en presencia de una base orgánica que es una trialkilamina.

En una realización del procedimiento para la preparación del compuesto (1), el catalizador metálico usado en la reacción de apertura del anillo es de 0,1 a 1 % en moles de paladio al 5 – 10% adsorbido sobre carbón activado.

5 Las etapas del procedimientos serán descritas ahora con mayor detalle.

Etapas (i)



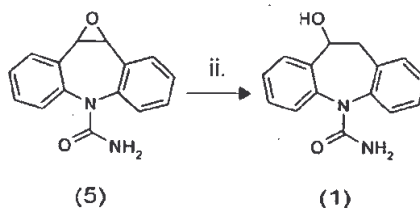
10 La epoxidación de la carbamazepina se lleva a cabo deseablemente mediante la adición de un exceso de ácido peroxiacético a una suspensión agitada de carbamazepina (3) y un catalizador metálico en un disolvente inerte. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica. El ácido peroxiacético es barato y de fácil disponibilidad comercial en forma de solución en ácido acético, o puede ser preparada *in situ* a partir de mezclas de ácido acético y peróxido de hidrógeno (Hudlicky, M. Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, Washington DC, 1990). Preferentemente se usan de 1,5 a 3 equivalentes molares de ácido peroxiacético.

15 Los disolventes inertes adecuados incluyen hidrocarburos clorados. La base inorgánica puede ser, por ejemplo, acetato sódico, carbonato sódico y carbonato potásico, todos los cuales son fácilmente disponibles y económicos; se prefiere usar de 2,5 a 3,2 equivalentes molares de base inorgánica. Hay varios catalizadores metálicos que son adecuados para la reacción de epoxidación, entre los que se incluyen complejos de manganeso, cobalto, níquel, cobre, rodio y hierro.

20 Los catalizadores preferidos incluyen sales de manganeso (III), acetilacetionato de manganeso (III), óxido de manganeso (IV) y permanganato potásico. Normalmente, es deseable de 0,025 a 3 % en moles de catalizador para una buena conversión. Si se prefiere, puede usarse un catalizador de transferencia de fase tal como, por ejemplo, Adogen 464 o Aliquat 336. Si se desea, el catalizador metálico puede estar soportado sobre un soporte inerte tal como alúmina, sílice o arcilla inerte, en forma de polvos, pellas o esferas que permiten una mejor recuperación después de la reacción, mediante una simple filtración, lo cual es un importante factor debido a la cuestión medioambiental. Normalmente es preferible de 2 a 4% p/p de catalizador soportado.

25 Alternativamente, y si se desea, puede invertirse el orden de adición de los reactivos y la carbamazepina (3) puede ser añadida a una solución de ácido peroxiacético y catalizador en el sistema de disolventes preferido. En cualquier caso, después de haberse completado la reacción suavemente exotérmica, la base inorgánica y el catalizador metálico soportado pueden ser eliminados mediante filtración, y el filtrado puede agitarse con solución acuosa de sulfito sódico para destruir el exceso de peróxido. La fase orgánica puede entonces ser separada y lavada con agua y bicarbonato sódico. El epóxido crudo (5) puede obtenerse por evaporación del disolvente orgánico y puede ser purificado, si se desea, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como etanol o isopropanol. El rendimiento es normalmente superior al 85% y el producto es normalmente de una pureza > 97%, por análisis de HPLC.

35 Etapas (ii)



40 La apertura del anillo del epóxido (5) puede llevarse a cabo simplemente mediante transferencia catalítica de hidrógeno o bien mediante hidrogenación catalítica. Los autores de la presente invención han encontrado que, mediante una cuidadosa selección de las condiciones de reacción, es posible obtener rendimientos inesperadamente elevados. Para la transferencia catalítica de hidrógeno, se añade un catalizador adecuado a una solución del epóxido y un donador de hidrógeno en una mezcla disolvente adecuada, y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción es completa.

El catalizador preferido es paladio, preferentemente adsorbido sobre un soporte inerte tal como carbón vegetal, y normalmente se usa de 0,1 a 1 % en moles de paladio al 5 - 10 % en peso sobre el soporte. Preferentemente hay de 0,2 a 1 % en moles, lo más preferentemente de 0,25 a 0,4 % en moles, de paladio al 5 - 10 % en peso sobre el soporte. Más preferentemente hay de 5 a 7 % en peso de paladio en el soporte. Los autores de la presente invención han encontrado que la selección óptima del catalizador mejora el rendimiento de la reacción.

Los donadores de hidrógeno preferidos incluyen ciclohexeno, ácido fórmico, formiato sódico y formiato amónico, y normalmente se usan de 1,5 a 3 equivalentes molares.

Los disolventes para la reacción preferidos incluyen alcanos clorados tales como diclorometano, alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua, o la reacción puede realizarse en mezclas de los disolventes antes mencionados. Los autores de la presente invención han obtenido los mejores resultados con diclorometano, metanol y agua. Se ha encontrado que la adición de agua (preferentemente en una cantidad de 1 volumen respecto del epóxido) mejora la reacción reduciendo los productos secundarios.

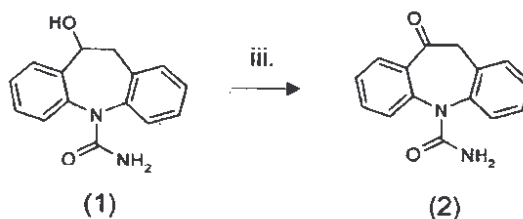
Se prefiere llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, esto es, entre 15 y 25°C.

Una vez completa reacción, el catalizador puede recuperarse mediante filtración a través de celite o sílice, y el filtrado puede ser evaporado bajo vacío. Si se desea, el producto crudo puede ser recristalizado en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o alcoholes inferiores, tal como el etanol.

Para la hidrogenación catalítica, se añade un catalizador adecuado a una solución agitada del epóxido (5) en una mezcla de disolventes adecuada, que contiene una base orgánica opcional. Los catalizadores y mezclas de disolventes adecuados son los mismos que se describieron antes en relación con la reacción de transferencia catalítica de hidrógeno. Los autores de la presente invención han obtenido los mejores resultados con metanol (en aproximadamente 20 volúmenes respecto del epóxido) y agua (en aproximadamente 1 volumen respecto del epóxido), obteniéndose los mejores resultados cuando se usan ambas sustancias, metanol y agua. Se ha encontrado que la adición de agua (preferentemente en una cantidad de 1 volumen respecto del epóxido) mejora la reacción reduciendo los productos secundarios. Los autores de la presente invención han encontrado también que la reacción puede mejorarse mediante el uso de una base orgánica, especialmente trialquilaminas, tal como trietilamina. Esto hace que aumente la velocidad de reacción, resultando entonces la formación de menor cantidad de productos secundarios y un mayor rendimiento. La mejor concentración de la base orgánica es de 3 a 4 equivalentes molares respecto del epóxido. La reacción puede llevarse a cabo a diferentes temperaturas y presiones, aun cuando se prefieren la presión atmosférica y la temperatura ambiente (de 15 a 25°C). Puede borbotearse hidrógeno gas a través de la mezcla de reacción, y, al completarse la reacción (de 1 a 3 horas), el catalizador puede recuperarse mediante filtración y el producto puede ser aislado como se describió anteriormente en relación con la transferencia catalítica de hidrógeno.

Los rendimientos tanto en la reacción de transferencia catalítica de hidrógeno y como en la de hidrogenación catalítica están normalmente en el intervalo de 85 a 95% y la pureza del producto es normalmente > 97%.

Etapa (iii)



En la bibliografía química se han publicado oxidaciones de alcoholes simples con perácidos junto con catalizadores metálicos (catalizada con rutenio: Murahashi, S. I. et al., Synlett, 7, 733 - 734 (1995)), (catalizada con cromato: Corey, E. J. et al., Tetrahedron Letters, 26 (48), 5855 - 5858 (1985)). Del mismo modo, también se ha publicado la oxidación de alcoholes simples con ácido peroxiacético en presencia de bromuro sódico (Morimoto, T. et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 703 - 706 (1992)). Sin embargo, es más común utilizar como oxidantes peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de t-butilo (p. ej. Muzart, J. et al., Synthesis, 785 - 787, (1993)).

Sin embargo, de acuerdo con aspecto particularmente ventajoso de la invención, la oxidación del alcohol (1) se lleva a cabo mediante la adición de un exceso de ácido peroxiacético a una suspensión agitada del alcohol (1) y un catalizador metálico en un disolvente adecuado. Si se desea, puede usarse un catalizador de transferencia de fase tal como por ejemplo Adogen 464 o Aliquat 336. Normalmente se requieren de 3 a 5 equivalentes molares de ácido peroxiacético. Los disolventes adecuados incluyen alcanos clorados tales como por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano. Son catalizadores metálicos preferido el trióxido de cromo, dióxido de manganeso, acetato de manganeso (III), permanganato potásico, cloruro de cobalto (II) y dicromato de potasio y sodio. Si se desea, el

catalizador metálico puede ser soportado sobre un soporte inerte tal como alúmina, sílice o arcilla inerte, en forma de polvos, pellas o esferas que permiten una mejor recuperación después de la reacción mediante una simple filtración. Normalmente se prefiere un catalizador soportado al 2-4% p/p y típicamente se usa de 0,5 a 5 % en moles de catalizador metálico para la reacción de oxidación.

- 5 Alternativamente, y si se desea, puede invertirse el orden de adición de los reactivos y el alcohol sólido (1) puede ser añadido a una solución de ácido peroxiacético y catalizador en el sistema de disolventes preferido. Una vez completa la reacción suavemente exotérmica, catalizador metálico soportado puede ser eliminado mediante filtración, y el filtrado puede agitarse con solución acuosa de sulfito sódico para destruir el exceso de peróxido. La fase orgánica puede entonces ser separada, y lavada con agua y bicarbonato sódico. La oxcarbazepina cruda (2)
- 10 puede obtenerse por evaporación del disolvente orgánico y puede purificarse si se prefiere en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo, etanol o isopropanol. El rendimiento es normalmente superior al 85% y el producto es normalmente de una pureza > 97%.

La invención descrita en el presente texto será ejemplificada mediante los ejemplos de preparación siguientes.

Ejemplo 1. 1a,10b-Dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepina-6-carboxamida (5).

- 15 A una suspensión agitada de carbamazepina (3) (200 g, 847,5 mmoles) y carbonato sódico (287,4 g, 2711 mmoles) en diclorometano (1000 ml) se añadieron pastillas de permanganato potásico soportado sobre alúmina (3,5% p/p, 3,46 g, 0,77 mmoles). A continuación, se añadió gota a gota ácido peroxiacético (solución al 39% en ácido acético, 432 ml, 2538 mmoles) a lo largo de una hora, causando un aumento gradual de la temperatura hasta un suave reflujo del disolvente. La mezcla se agitó durante veinte minutos y después se dejó reposar durante otros veinte
- 20 minutos. Después se retiraron mediante filtración el carbonato sódico y el catalizador soportado y se lavó con diclorometano (200 ml); las esferas de alúmina se separaron del carbonato sódico mediante tamizado. El filtrado reunido se agitó después con una solución acuosa de sulfito sódico (20 g) y bicarbonato sódico (20 g) en agua (250 ml) durante una hora. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml),
- 25 agua de nuevo (100 ml) y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La evaporación del disolvente (evaporador rotatorio, presión de trompa de agua, 40°C) dio el epóxido crudo (5) en forma de un sólido beige que se cristalizó en acetato de etilo (100 ml) para dar el producto en forma de un sólido blanquecino, 194,2 g, (91% de rendimiento).

Ejemplo 2. 10,11-Dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1).

30 (a) Transferencia catalítica de hidrógeno

- A una solución de la 1a,10b-dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepina-6carboxamida (5) (5,03 g, 20 mmoles) en metanol (100 ml), diclorometano (50 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió formiato amónico (3,78 g, 60 mmoles) seguido por paladio al 10% sobre carbón vegetal (540 mg, 0,51 mmoles de Pd). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después el catalizador se recuperó mediante
- 35 filtración a través de celite. El lecho filtrante se lavó con diclorometano (20 ml), y la fase orgánica del filtrado reunido se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la evaporación del disolvente (evaporador rotatorio, presión de trompa de agua, 40°C) dio el alcohol (1) crudo, que se cristalizó en acetato de etilo (20 ml) para dar cristales blancos, 4,7 g, (93% de rendimiento).

(b) Hidrogenación catalítica

- 40 A una solución agitada de 1a,10b-dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepina-6-carboxamida (5) (50,0 g, 198 mmoles) en una mezcla de metanol (950 ml) y agua (50 ml) y trietilamina (64,8 g, 89 ml, 641 mmoles) a temperatura ambiente, se añadió paladio al 5% sobre carbón vegetal (1,29 g, 0,61 mmoles). Se borboteó hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente y presión atmosférica, y luego el catalizador se recuperó mediante filtración a través de celite. El lecho filtrante se lavó con diclorometano (20 ml), y la
- 45 fase orgánica del filtrado reunido se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y evaporación del disolvente (evaporador rotatorio, presión de trompa de agua, 40°C) dio el alcohol (1) crudo, que se cristalizó en acetato de etilo (100 ml) para dar cristales blancos, 46,7 g, (93% de rendimiento).

Ejemplo 3. 10,11-Dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida(2).

- 50 A una suspensión agitada de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1) (100 g, 394 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1000 ml) a temperatura ambiente se añadió dicromato potásico adsorbido sobre gel de sílice (46,0 g, (0,34 mmol/g, 15,6 mmoles). A continuación, se añadió gota a gota ácido peroxiacético (300 ml, solución al 39% en ácido acético, 1425 mmoles); la reacción adoptó un aspecto violeta y se estableció una reacción suavemente exotérmica. Después de agitar durante una hora más, el catalizador soportado en sílice se separó por filtración y se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado reunido se agitó después con una solución acuosa (5%) de sulfito sódico (500 ml) durante una hora. Las fases se separaron después y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), agua de nuevo (100 ml) y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y

se filtraron. La evaporación del disolvente (evaporador rotatorio, presión de trompa de agua, 40°C) dio el producto crudo (2) en forma de un sólido blanquecino. que se cristalizó en etanol para dar cristales blancos, 89,5 g (90% de rendimiento).

5 Se apreciará que la invención descrita anteriormente puede ser modificada dentro del alcance de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (2) a partir de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1), que comprende oxidar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1) mediante la reacción con ácido peroxiacético en presencia de un catalizador metálico en un disolvente sustancialmente inerte.  
5
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador metálico usado en la reacción de oxidación se elige entre trióxido de cromo, dióxido de manganeso, acetato de manganeso (III), permanganato potásico, cloruro de cobalto (II), dicromato potásico y dicromato sódico.
3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el catalizador metálico usado en la reacción de oxidación está soportado sobre un soporte inerte, elegido entre gel de sílice, alúmina, arcilla o tamices moleculares.  
10
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el disolvente sustancialmente inerte usado en la reacción de oxidación es un disolvente de hidrocarburo clorado.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente sustancialmente inerte es diclorometano o 1,2-dicloroetano.
6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa de oxidación se lleva a cabo en un exceso de ácido peroxiacético.  
15
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el exceso de ácido peroxiacético es añadido a una solución agitada de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1) y el catalizador metálico en un disolvente inerte.
8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida (1), añadida a la solución de ácido peroxiacético y el catalizador metálico en el disolvente, está en forma sólida.  
20
9. Un procedimiento según la reivindicación 6, 7 u 8, en el que hay de 3 a 5 equivalentes molares de ácido peroxiacético.