



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 490**

51 Int. Cl.:
C07D 223/22 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09153375 .2**
96 Fecha de presentación : **07.02.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **2067772**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Productos intermedios de dibenzo[b,f]azepina.**

30 Prioridad: **07.02.2000 GB 0002740**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Fünfschilling, Peter;**
Kaufmann, Daniel;
Lohse, Olivier;
Beutler, Ulrich y
Zaugg, Werner

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 363 490 T3

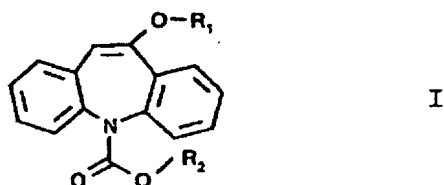
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Productos intermedios de dibenzo(b,f)azepina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de dibenzo[b,f]azepina y su preparación. Los compuestos de la invención son útiles como productos intermedios para la preparación de productos farmacéuticos.

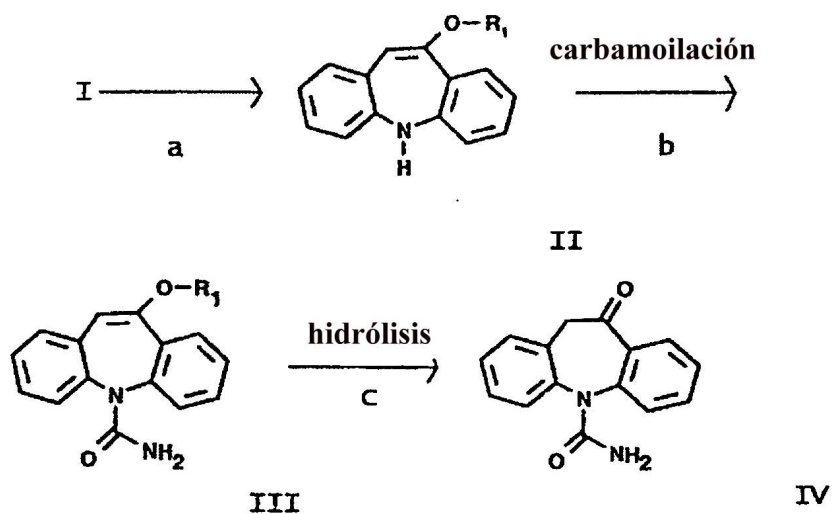
- 5 Más particularmente, la invención proporciona los compuestos de fórmula I



en la que R₁ es alquilo (C₁₋₄) y R₂ es alquilo (C₁₋₄) o fenilo.

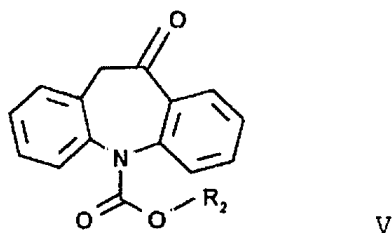
Los compuestos de fórmula I son materiales de partida útiles para el producto farmacéutico oxcarbazepina (Trileptal®) de fórmula IV (véase posteriormente), útil como anticonvulsivo, p. ej. en el tratamiento de la epilepsia.

- 10 La oxcarbazepina puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula I, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Las reacciones a, b y c pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo como los descritos en el Ejemplo, etapas f a h.

- 15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I, por el que un compuesto de fórmula V

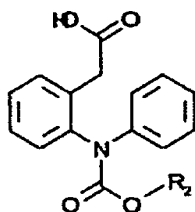


en la que R_2 es como se define anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R_1OH o $(R_1O)_3CH$, siendo R_1 como se define anteriormente.

La reacción puede efectuarse de modo conocido, p. ej. como se describe en el Ejemplo, etapas d, d' y d".

5 Los compuestos de fórmula V nunca se han descrito en la bibliografía y también son parte de la presente invención, así como un procedimiento para su producción.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula V pueden prepararse mediante el cierre de anillo de un compuesto de fórmula VI

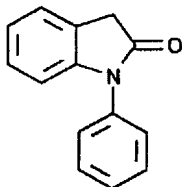


VI

en la que R_2 es como se definió anteriormente.

10 El cierre de anillo del compuesto de fórmula VI se lleva a cabo adecuadamente bajo condiciones ácidas, p. ej. como se describe en el Ejemplo, etapa c2. Si el compuesto de fórmula V resultante se prepara para la preparación de un compuesto de fórmula I, preferiblemente no se aísla sino que se hace reaccionar in situ hasta un compuesto de fórmula I, p. ej. como se describe en el Ejemplo, etapa e.

15 Se ha encontrado sorprendentemente que esta ciclación conduce a compuestos de fórmula V y no a la lactama de 5 miembros de fórmula VIII



VIII

con segmentación del $-COOR_2$, como sería de esperar de J.W. Schulenberg et ál., J. Amer. Chem. Soc. 82, 2035 (1960) a la vista del carácter atrayente de electrones del grupo $-COOR_2$.

20 Los compuestos de fórmula VI también son nuevos y parte de la presente invención, así como los procedimientos para su producción.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula VI pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula VIII bajo condiciones básicas fuertes con un compuesto de fórmula $X-COOR_2$, siendo R_2 como se define anteriormente y siendo X cloro o metoxi. La reacción puede efectuarse de manera convencional, p. ej. como se describe en el Ejemplo, etapa a2.

25 El material de partida de fórmula VIII es conocido.

Además, se divulga un procedimiento mejorado para la producción de los compuestos de fórmula III mediante la carbamoilación de un compuesto de fórmula II. La carbamoilación del compuesto de fórmula II en la que R es metilo se describe en WO 96/21649. De acuerdo con esta divulgación, se usan cianatos metálicos en presencia de ácidos minerales o ácidos carboxílicos relativamente fuertes y un disolvente.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que esta carbamoilación también puede conseguirse bajo condiciones suaves, usando ácido acético. No se requiere la presencia de un ácido fuerte y un disolvente adicional. En vista de la

estabilidad relativamente baja de los compuestos de fórmula II, la ausencia de un ácido fuerte es particularmente ventajosa. Como consecuencia, el rendimiento se mejora significativamente.

5 Así, se divulga un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula III mediante la carbamoilación de un compuesto de fórmula II con un cianato metálico, por el que la reacción se efectúa usando ácido acético, en presencia de un exceso sustancial de cianato metálico y en ausencia de un disolvente adicional.

El cianato metálico es preferiblemente cianato sódico o potásico. "Exceso sustancial" de cianato significa al menos 0,2 equivalentes, preferiblemente de 0,2 a 0,5 equivalentes. Tal exceso es una condición esencial para que la reacción tenga lugar con el rendimiento mejorado en comparación con el procedimiento de carbamoilación conocido. La reacción puede efectuarse, por ejemplo, según se describe en el Ejemplo, etapa g.

10 El siguiente ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo

a2) Ácido [2-(metoxicarbonil-fenil-amino)-fenil]-acético

15 Una mezcla de 1-fenil-1,3-dihidro-indol-2-ona (80 g, 382 mmol), hidróxido sódico (16,06 g, 402 mmol) y tetrahydrofurano (113 ml) se calienta hasta reflujo (67°C) a lo largo de 5 horas. La solución se diluye con otra porción de tetrahydrofurano (169 ml) y se enfría hasta -10°C. Se añade a esta temperatura una solución al 20% de butil-litio en ciclohexano (122,3 g, 382 mmol), seguido por carbonato de dimetilo (51,7 g, 573 mmol). Posteriormente, la solución se agita a -10°C a lo largo de 2 horas. Se añaden ácido clorhídrico concentrado (38 ml) y agua (125 ml) y los disolventes orgánicos se separan por destilación a presión reducida. Después de la adición de tolueno (345 ml) a la suspensión, el pH de la fase acuosa se ajusta hasta 1,5 usando ácido clorhídrico (34 ml). Después de la separación de fases a 75°C, la fase orgánica se lava con otra porción de agua (120 ml), se concentra a presión reducida y se deja cristalizar a 0°C para dar 81,2 g de compuesto del epígrafe puro (75%).

d) Éster metílico de ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

25 Éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico en bruto (22,3 g, 0,083 mol, 1 eq.) se disuelve en metanol (112 ml) a 50°C. Se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,445 mg), seguido por ortoformiato de trimetilo (11,5 ml, 1,25 eq.). La mezcla se deja reaccionar a lo largo de 5 horas antes de que el metanol se deje separar por destilación. Se añade continuamente metanol reciente para reemplazar el destilado. Cuando se han destilado 100 ml de metanol, la mezcla se deja enfriar hasta 25°C en 1 hora. La suspensión se enfría adicionalmente hasta 3°C en 20 minutos, se agita a esta temperatura a lo largo de 1 hora y se filtra. El sólido se lava con metanol frío y se seca a vacío a lo largo de 15 horas (50°C, 50 mbar). Se obtiene el compuesto del epígrafe puro como un polvo amarillo claro (188,02 g, 80,8% de rendimiento).

c2) Éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

35 Una mezcla de ácido [2-(metoxicarbonil-fenil-amino)-fenil]-acético (16 g, 55,5 mmol) y ácido polifosfórico (29 g, 167 mmol en términos de P₂O₅) se calienta hasta 100°C durante 4 horas. Se añade agua (41 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 85-100°C con agitación y enfriamiento. A 65°C, se añade tolueno (41 ml) y la mezcla se agita a lo largo de 30 min. Las dos fases se separan y se lavan. Las fases orgánicas se concentran y se dejan cristalizar a 0°C para dar 12 g de compuesto del epígrafe puro (80%).

d') Éster metílico de ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

40 Una suspensión de éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (15 g, 56 mmol) en metanol (75 ml) se calienta hasta 60°C y se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,213 g, 1,1 mmol). Después de la adición de ortoformiato de trimetilo (6,25 g, 58,9 mmol), la solución se agita a 60-70°C a lo largo de 4 horas. Durante esta reacción, el producto precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se seca para dar 15,5 g de compuesto del epígrafe puro (98%).

d") Éster metílico de ácido 10-etoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

45 Una suspensión de éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (15 g, 56 mmol) en etanol (75 ml) se calienta hasta 60°C y se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,213 g, 1,1 mmol). Después de la adición de ortoformiato de trietilo (8,73 g, 58,9 mmol), la solución se agita a 60-70°C a lo largo de 4 horas. Durante esta reacción, el producto precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se seca para dar 16,0 g de compuesto del epígrafe puro (97%).

e) Éster metílico de ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

5 Una mezcla de ácido [2-(metoxicarbonil-fenil-amino)-fenil]-acético (16 g, 55,5 mmol) y ácido polifosfórico (29 g, 167 mmol en términos de P_2O_5) se calienta hasta 100°C a lo largo de 4 horas. Se añade metanol (50 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 65°C con agitación. La suspensión resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se lava con metanol (40 ml). Los cristales blancos se secan para dar 12,2 g de compuesto del epígrafe puro (80%).

f) 10-Metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina

10 Una mezcla de éster metílico de ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (19 g, 67,5 mmol), poli(etilenglicol) 200 (20 ml) y solución de hidróxido sódico al 50% (13 ml, 246 mmol) se calienta hasta 100°C a lo largo de 4 horas. Se añade agua (30 ml) y la suspensión se enfría hasta 20°C y se filtra. La torta filtrante se lava con agua y se seca a 60°C/30 mbar para dar 14,7 g de compuesto del epígrafe puro (98%).

g) Amida de ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

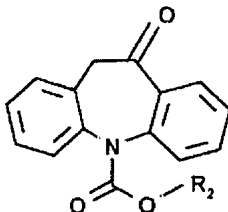
15 Se añade ácido acético (150 ml) a una mezcla agitada de 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina (25,0 g, 112 mmol) y NaOCN (9,25 g, 142 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar a lo largo de 7 horas, la suspensión amarilla resultante del compuesto del epígrafe (>95% del área del compuesto por HPLC) se usa para la síntesis de amida de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico. El compuesto del epígrafe puede aislarse al añadir NaOH 1N hasta un pH de ≥ 8 seguido por la extracción con tolueno. El secado de las capas orgánicas combinadas y la concentración a vacío dan el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (rendimiento $\geq 75\%$).

h) Amida de ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

20 A la mezcla de ácido acético obtenida bajo g) se añaden agua (12,5 ml, 694 mmol) y H_2SO_4 al 100% (alrededor de 7,5 ml, 140 mmol) hasta que se alcanza un pH de ≤ 1 . Después de agitar a lo largo de 17 horas, se añade agua (275 ml). El compuesto del epígrafe precipitado se filtra y se seca a vacío (rendimiento global partiendo de 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina $\geq 78\%$).

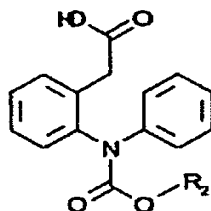
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula V



V

en la que R₂ es alquilo (C₁₋₄) o fenilo, que comprende el cierre de anillo de un compuesto de fórmula VI



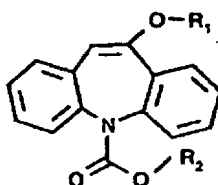
VI

5

en la que R₂ es como se define anteriormente.

2. Un compuesto de fórmula V, como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula I

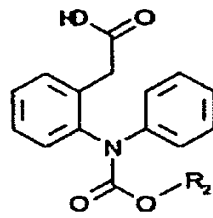


I

10 en la que R₁ es alquilo (C₁₋₄) y R₂ es como se define en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V como se define en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula R₁OH o (R₁O)₃CH, en la que R₁ es alquilo (C₁₋₄).

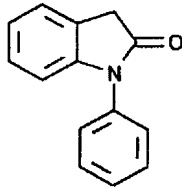
5. Un compuesto de fórmula VI



VI

en la que R₂ es como se define en la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VI como se define en la reivindicación 5, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII

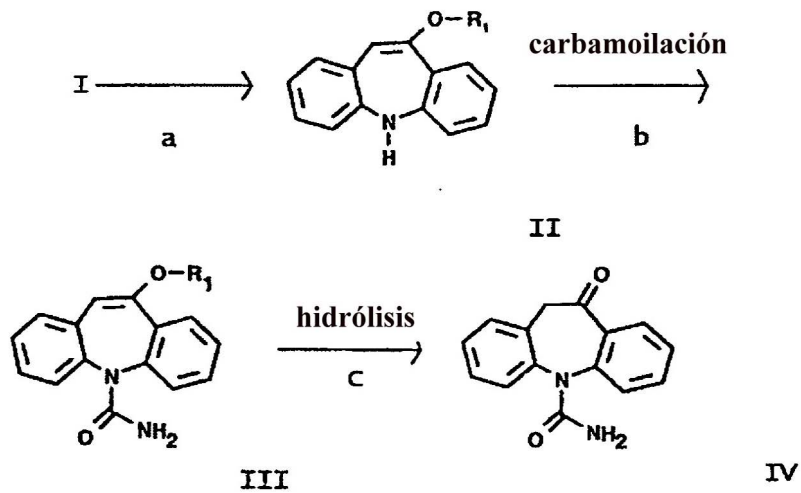


VIII

5

bajo condiciones básicas fuertes con un compuesto de fórmula X-COOR₂, en la que R₂ es como se define en la reivindicación 1 y X es cloro o metoxi.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además preparar el compuesto de fórmula IV posterior de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10