

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 556**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06726863 .1**  
96 Fecha de presentación: **21.04.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1915346**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **REDUCCIÓN CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE OXCARBAZEPINA.**

30 Prioridad:  
**29.07.2005 GB 0515690**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.01.2012**

73 Titular/es:  
**BIAL-PORTELA & CA, S.A.  
&AGRAVE; AVENIDA DA SIDERURGIA  
NACIONAL <BR>APARTADO 19  
4745-457 S. MAMEDE DO CORONADO, PT**

72 Inventor/es:  
**LEARMONTH, David, Alexander;  
GRASA, Gabriela, Alexandra y  
ZANOTTI-GEROSA, Antonio**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 371 556 T3**

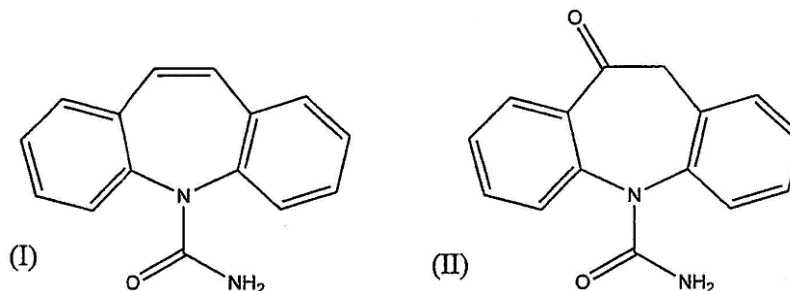
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

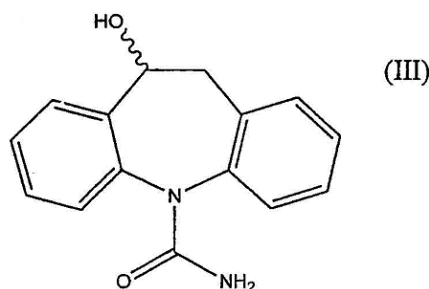
Reducción catalítica asimétrica de oxcarbazepina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica asimétrica de oxcarbazepina (10, 11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida).

5 La carbamazepina (I) y la oxcarbazepina (II) son fármacos de primera línea establecidos usados en el tratamiento de la epilepsia:



15 Después de la administración oral a seres humanos, la oxcarbazepina (II) se metaboliza rápidamente a una mezcla 4:1 farmacológicamente activa de los enantiómeros (S) y (R) de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III):



25 El documento WO 02/096881 describe un procedimiento en dos etapas para la preparación de (III) racémica a partir de carbamazepina. El documento WO 02/092572 describe un procedimiento para preparar una mezcla racémica de (III) a partir de oxcarbazepina y además describe un procedimiento para resolver los enantiómeros (S) y (R) de (III) a partir de la mezcla racémica. Los enantiómeros se pueden usar como compuestos intermedios en la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, dos fármacos de isómero único que se pueden usar para tratar la epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso central (Benes et al., documento US 5.753.646).

30 El documento WO 2004/031155 describe un método para la preparación enantioselectiva de los enantiómeros (S) y (R) de (III) por reducción asimétrica de oxcarbazepina. La reducción asimétrica se lleva a cabo en presencia de un catalizador de rutenio y una fuente de hidruro. Un catalizador apropiado se puede formar a partir de  $[RuCl_2(p\text{-cimeno})]_2$  y (S,S)-N-(4-toluenosulfonil)-difeniletildiamina (en lo sucesivo referido como (S,S)-TsDPEN. Una mezcla de ácido fórmico y trietilamina (en una relación molar de 5:2) se usa como fuente de hidruro. El procedimiento descrito usa una relación de sustrato:catalizador muy baja, i. e., una alta cantidad de catalizador (e. g., una relación de 86:1 en el ejemplo 1). La primera mayor desventaja de usar tan alta cantidad de catalizador es que el nivel residual de rutenio metal, un contaminante muy indeseable en el producto, será alta y difícil de eliminar y, por lo tanto, el producto será inapropiado para uso como un ingrediente farmacéutico activo (IFA) o como un compuesto intermedio de un IFA en una etapa posterior. Existe una directriz reguladora para metales residuales derivados de catalizadores y los límites de la concentración oral para residuos de rutenio se controlan particularmente de forma estricta. La segunda mayor desventaja es que el catalizador de rutenio es caro. El sistema catalítico descrito en el documento WO 2004/031155 es muy ineficiente, y la contribución al coste del sistema catalítico solo impide que el procedimiento sea económicamente viable con fines de fabricación a gran escala.

45 El procedimiento descrito en el documento WO 2004/031155 también usa grandes cantidades de la fuente de hidruro (7 equivalentes de ácido fórmico y 2,7 equivalentes de trietilamina). Las fuentes comerciales de la mezcla de ácido fórmico/trietilamina (formiato de trietilamonio) están disponibles, pero la mezcla es cara. El considerable exceso de ácido fórmico usado en el procedimiento es potencialmente peligroso puesto que el ácido fórmico se puede descomponer en presencia del catalizador, produciendo liberación gradual o espontánea de dióxido de carbono e hidrógeno gas inflamable, así como produciendo incrementos de presión dentro del recipiente del reactor. La degradación prematura de la fuente de hidruro también significa que la reacción de reducción se ralentiza

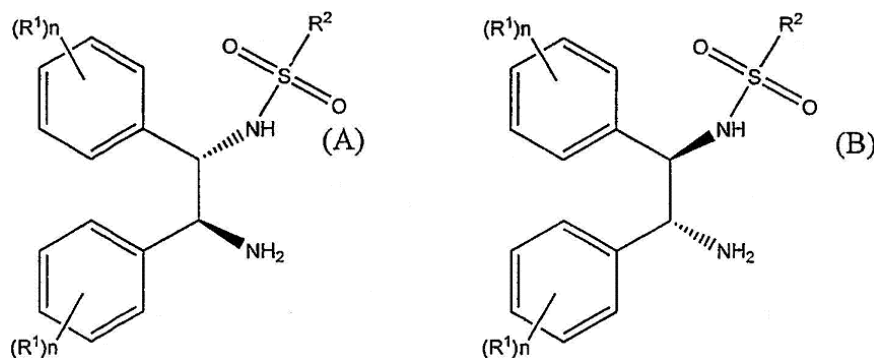
considerablemente y no alcanza la conversión completa incluso con tiempos de reacción prolongados, haciendo la reacción incluso menos eficiente y finalmente dando producto de baja pureza.

En los ejemplos del documento WO 2004/031155, el producto crudo obtenido por reducción asimétrica de oxcarbazepina se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía a escala es lenta, cara y, en muchos casos, poco práctica debido a la baja capacidad de producción. El procedimiento descrito en el documento WO 2004/031155 no es apropiado para uso a gran escala en términos de eficiencia y no puede ser visto como un procedimiento de fabricación industrialmente viable en términos de economía.

Wu et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3407-3411, han investigado la influencia del pH en la hidrogenación por transferencia asimétrica de cetonas aromáticas en agua usando catalizadores que contienen Ru con ligandos de TsDPEN.

La presente invención, por lo tanto, busca crear un método mejorado para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, en el que el método es fácilmente sujeto a la producción industrial en tamaño por cargas. Sorprendentemente, se ha concebido un procedimiento que puede proporcionar altos rendimientos de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ópticamente puras, usando una cantidad grandemente reducida de catalizador (i. e., una alta relación de sustrato/catalizador).

De acuerdo con esto, la presente invención crea un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida por reducción de oxcarbazepina en presencia de un catalizador y una fuente de hidruro, en el que el catalizador se prepara a partir de una combinación de  $[RuX_2(L)]_2$ , en la que X es cloro, bromo o yodo y L es un ligando de arilo o aril-alifático, con un ligando de fórmula (A) o fórmula (B):



en la que R<sup>1</sup> es un grupo metoxi o un grupo metilo en posición para y n=1, y R<sup>2</sup> es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido;

en el que la fuente de hidruro es o  $NR^3R^4R^5$  y ácido fórmico o  $[R^3R^4R^5NH][OOCH]$  y, opcionalmente, ácido fórmico, o  $[M][OOCH]_x$  y ácido fórmico, en las que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son alquilo de C<sub>1-6</sub>, M es un metal alcalino o metal alcalino-térreo y x es 1 o 2,

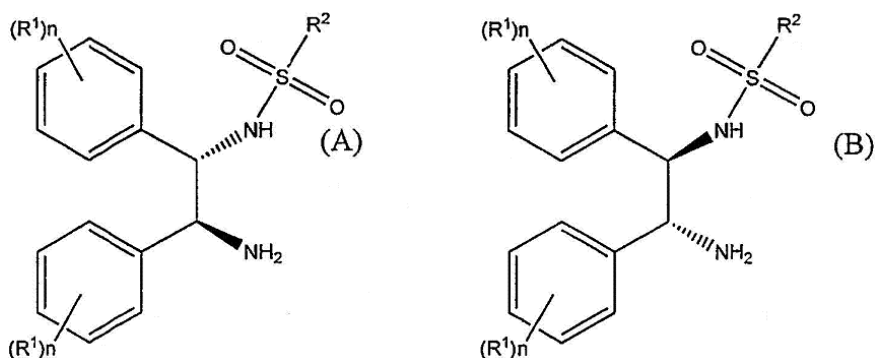
y en el que durante el procedimiento se mantiene un pH desde 6,5 hasta 8.

La presente invención hace posible obtener (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ópticamente puras. La expresión "ópticamente puras" se usa para incluir compuestos que tienen una pureza óptica desde 75-100%, preferiblemente desde 92-99,5%, más preferiblemente desde 96-99,5%.

Los inventores han encontrado que, controlando el pH de la reacción, es posible ahora alcanzar elevados rendimientos aislados de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ópticamente puras usando cantidades aceptablemente pequeñas de catalizador y de los reactivos fuente de hidruro. La cantidad de rutenio residual en el producto resultante es muy baja, haciéndolo aceptable para uso como un producto intermedio de un IFA. El procedimiento es ahora apropiadamente operable a gran escala, y es económicamente viable debido a la menor contribución al coste del catalizador, el procedimiento de aislamiento simplificado y los rendimientos mejorados.

El catalizador activo se prepara a partir de  $[RuX_2(L)]_2$  y un ligando de fórmula (A) o (B):

5



10

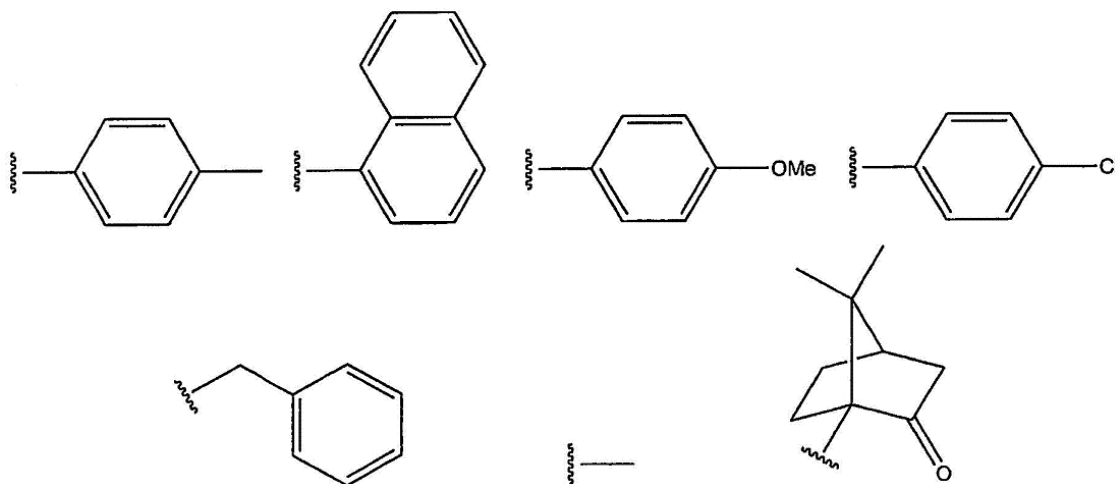
en las que X es cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro; L es un ligando de arilo o aril-alifático tal como p-cimeno (isopropilmetilbenceno), benceno, hexametilbenceno o mesitileno, y es preferiblemente p-cimeno; n es 1. R<sup>1</sup> es o un grupo metoxi o uno metilo en posición para.

15

R<sup>2</sup> es un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido, en el que el alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o en forma de puente y los grupos alquilo, arilo o alcarilo pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alcoxi, halógeno o ceto. Cuando el grupo R<sup>2</sup> sea un grupo alquilo, puede contener convenientemente 1 hasta 9 átomos de carbono. Cuando un grupo alquilo esté sustituido sobre el grupo R<sup>2</sup>, el grupo alquilo sustituyente puede contener convenientemente 1 hasta 9 átomos de carbono. El grupo sustituyente alcoxi o ceto puede contener convenientemente 1 hasta 9 átomos de carbono. Se prefiere que el grupo sustituyente alcoxi sea metoxi.

Los grupos R<sup>2</sup> preferidos se muestran a continuación:

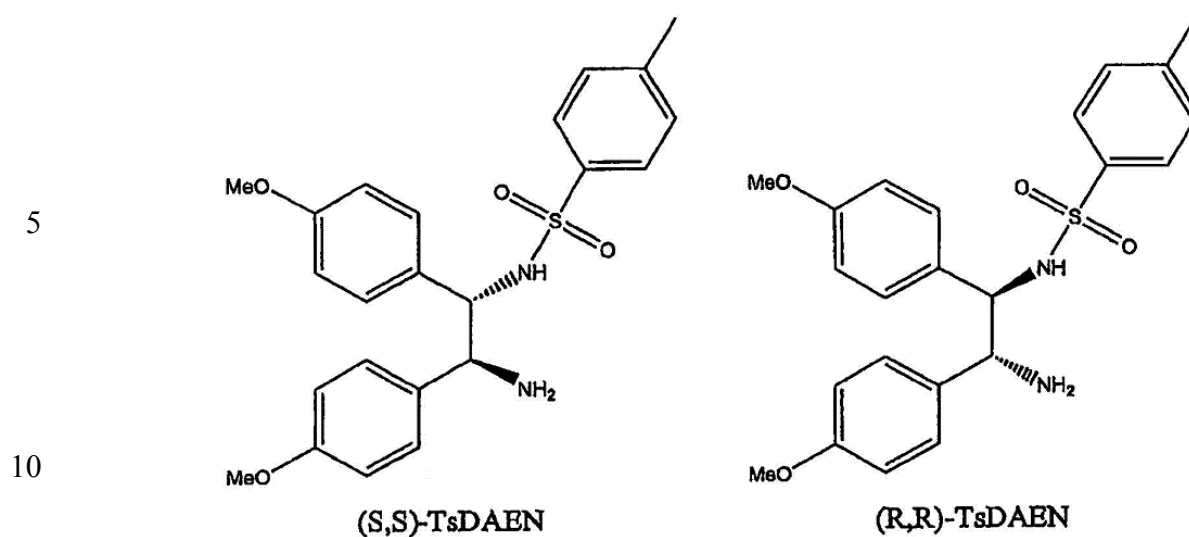
20



25

30

R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo fenilo sustituido con metilo, lo más preferiblemente un grupo fenilo sustituido con metilo en la posición para. Los ligandos de fórmula (A) y (B) preferidos se muestran a continuación:



15 Los ligandos más preferidos son (S,S)-TsDAEN y (R,R)-TsDAEN. Se ha descubierto sorprendentemente que la sustitución de los anillos de fenilo, en particular con un sustituyente metoxi, da lugar a un catalizador que tiene mayor eficiencia para la reducción asimétrica de la oxcarbazepina. De acuerdo con esto, se requieren cantidades mucho menores de este catalizador para la preparación de (S) y (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida a partir de oxcarbazepina cuando se compara con otros ligandos.

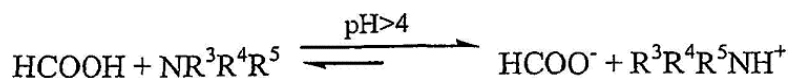
20 Los procedimientos que usan los catalizadores formados a partir de los ligandos de fórmula (A) proporcionan (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y los procedimientos que usan los catalizadores formados a partir de los ligandos de fórmula (B) proporcionan (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

25 El catalizador se prepara preferiblemente *in situ*, e. g., combinando  $[RuX_2L]_2$  y el ligando de fórmula (A) o (B) bajo atmósfera inerte en un solvente tal como dimetilformamida (DMF). La Fig. 1 proporciona un ejemplo del ciclo catalítico que se cree que tiene lugar (la fuente de hidruro en este ejemplo es  $[Et_3NH][OCH]$ ).

30 La relación molar de oxcarbazepina al catalizador de rutenio (que es equivalente a la relación molar de oxcarbazepina a rutenio) es convenientemente al menos 500:1, preferiblemente al menos 1000:1, más preferiblemente al menos 1500:1. El procedimiento se puede operar con éxito a una relación molar de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de 2700:1, por lo tanto se concibe que el procedimiento se pueda operar con ventaja a relaciones de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de 2000:1, más preferiblemente al menos 2500:1. Se espera que el procedimiento se pueda operar con relaciones de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de al menos 3000:1. Relaciones molares menores que 500:1 no se prefieren porque el catalizador de metal precioso es caro y puede resultar en niveles de rutenio residual inaceptablemente altos en el producto aislado. El procedimiento de la invención en el que se controla el pH de la mezcla de reacción permite relaciones de sustrato:catalizador significativamente mejoradas comparadas con los métodos de la técnica anterior en los que no se controla el pH, e. g., el procedimiento del ejemplo 1 del documento WO 2004/031155 usa una relación de oxcarbazepina a rutenio de 86:1.

35 La fuente de hidruro es o  $NR^3R^4R^5$  y ácido fórmico o  $[R^3R^4R^5NH][OCH]$  y, opcionalmente, ácido fórmico, o  $[M][OCH]_x$  y ácido fórmico, en las que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son alquilo de  $C_{1-6}$ , M es un metal alcalino o metal alcalino-térreo y x es 1 o 2.  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser iguales o diferentes, pero son preferiblemente todos iguales. Los grupos alquilo de  $C_{1-6}$  pueden ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Preferiblemente,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son etilo, propilo o butilo, lo más preferiblemente etilo. M es preferiblemente Na, Li o K, lo más preferiblemente Na. Cuando M sea un metal alcalino, x es 1 y cuando M sea un metal alcalino-térreo, x es 2.

40 Los reactivos de  $[R^3R^4R^5NH][OCH]$ , e. g.,  $[Et_3NH][OCH]$  están disponibles comercialmente.  $[Et_3NH][OCH]$  se usa comúnmente en reacciones de reducción asimétrica pero se sintetiza a partir de  $H_2$ ,  $CO_2$  y  $NEt_3$  en presencia de un catalizador de rutenio y es, por lo tanto, caro, así que es deseable minimizar el uso de este tipo de reactivo. Cuando el ácido fórmico y  $NR^3R^4R^5$  se mezclan en una cantidad estequiométrica, se produce el siguiente equilibrio ácido base:



A bajo pH, la fuente de hidruro existe en su forma ácido, mientras que a mayor pH, existe en su forma base conjugada, una especie que participa en el ciclo catalítico.

En una primera realización de la invención, la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico, preferiblemente trietilamina y ácido fórmico. Esta realización evita el uso de los caros reactivos  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ .

5 Convenientemente, se añade  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Preferiblemente, se añaden menos de dos equivalentes de  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , lo más preferiblemente alrededor de un equivalente. La cantidad de ácido fórmico que se añade a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento se puede minimizar. Esto es ventajoso porque el ácido fórmico se descompone en monóxido de carbono e hidrógeno durante el procedimiento, y esto es potencialmente peligroso si se usan grandes cantidades de ácido fórmico. Convenientemente, se añaden  
10 menos de 1,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento, preferiblemente menos de 1 equivalente, lo más preferiblemente menos de 0,2 equivalentes. Si se añade menos de 1 equivalente de ácido fórmico al comienzo del procedimiento, se debería añadir más ácido fórmico durante el curso de la reacción, dando alrededor de 1-3 equivalentes de ácido fórmico en total.

15 En una segunda realización de la invención, la fuente de hidruro es preferiblemente  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ , preferiblemente  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ , con o sin ácido fórmico. Convenientemente, se añade el  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Preferiblemente, se usan menos de dos equivalentes de  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ , preferiblemente alrededor de un equivalente. Convenientemente, se añaden menos de 0,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento, lo más preferiblemente menos de 0,2 equivalentes. Se puede añadir más ácido fórmico a la mezcla de reacción durante el curso de la reacción.

20 En una tercera realización, la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ , preferiblemente  $\text{NaOOCH}$ , y ácido fórmico. Convenientemente, el  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  se añade a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Preferiblemente, se usan menos de dos equivalentes de  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ , preferiblemente alrededor de un equivalente. Convenientemente, se añaden menos de 1,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del  
25 procedimiento, preferiblemente menos de 1 equivalente, lo más preferiblemente menos de 0,2 equivalentes. Si se añaden menos de 1 equivalente de ácido fórmico al comienzo del procedimiento, se debería añadir más ácido fórmico durante el curso de la reacción, dando alrededor de 1-3 equivalentes de ácido fórmico en total.

30 El procedimiento de la invención permite cantidades reducidas de reactivos fuente de hidruro que los métodos de la técnica anterior, e. g., el procedimiento del documento WO 2004/031155 en el que el pH no se controla usa siete equivalentes de ácido fórmico y 2,7 equivalentes de trietilamina. En particular, el procedimiento de la presente invención minimiza los peligros asociados con añadir grandes cantidades de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo de la reacción.

35 El pH de la mezcla de reacción se mantiene entre 6,5 y 8 durante el curso de la reacción. El control del pH es esencial para dar buenas conversiones y rendimientos de producto aceptablemente altos, preferiblemente por encima de 85%, mientras que se usan cantidades aceptablemente bajas de catalizador (e. g., una relación de sustrato:catalizador de 500 o más). El pH se puede controlar por medios conocidos para los expertos en la técnica, pero un método preferido es usar un electrodo relleno de gel de Hamilton, como se describe en los ejemplos de la presente invención.

40 El método preferido de controlar el pH es añadir ácido fórmico de manera controlada durante el curso de la reacción, e. g. por valoración. Lo más preferiblemente, el pH se mantiene desde 7,0 hasta 7,8 mediante la adición controlada de ácido fórmico. En la primera realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico, se pueden añadir hasta 1,5 equivalentes de ácido fórmico al comienzo del procedimiento y después se puede añadir más ácido fórmico, según sea necesario, para mantener el pH. No obstante, se prefiere que no se añada ácido fórmico a la mezcla de reacción cuando se añade el  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , y todo el ácido fórmico se añada de  
45 manera gradual y controlada, e. g. goteando por valoración, manteniendo así el pH desde 6,5 hasta 8. Se prefiere añadir todo el ácido fórmico de manera gradual y controlada porque esto minimiza los peligros asociados con la descomposición del ácido fórmico. En la segunda realización de la invención, en la que la fuente de hidruro comprende  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ , se prefiere que no se añada ácido fórmico al comienzo del procedimiento, sino que el ácido fórmico se añada posteriormente para mantener el pH. El ácido fórmico se añade convenientemente de manera gradual y controlada, e. g. goteando por valoración, manteniendo así el pH desde 6,5 hasta 8. En la tercera  
50 realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y ácido fórmico, se pueden añadir hasta 1,5 equivalentes de ácido fórmico al comienzo del procedimiento y después se puede añadir más ácido fórmico, según sea necesario, para mantener el pH. No obstante, se prefiere que no se añada ácido fórmico a la mezcla de reacción cuando se añade el  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y todo el ácido fórmico se añada de manera gradual y controlada, e. g. goteando por valoración, manteniendo así el pH desde 6,5 hasta 8.

55 La solubilidad de la oxcarbazepina es apreciablemente baja en la mayoría de los solventes del procedimiento farmacéuticamente aceptables, incluso a elevadas temperaturas. Los solventes apropiados pueden comprender dimetilformamida (DMF), acetato de etilo (EtOAc), acetonitrilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,2-

5 dicloroetano, dimetoxietano y/o agua. Se prefiere que el solvente comprenda al menos un solvente aprótico polar, tal como DMF o acetonitrilo, porque estos solventes son miscibles con fases tanto orgánicas como inorgánicas. Sorprendentemente, los solventes de calidad reactivo no desoxigenados estándar son apropiados para uso en el procedimiento de la presente invención. Un sistema solvente preferido para el procedimiento de la presente invención es una mezcla de dos o más solventes seleccionados de DMF, EtOAc, acetonitrilo y agua. En la primera realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico, el solvente comprende convenientemente 0-25% de DMF, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc, o 0-25% de acetonitrilo, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc, preferiblemente 0-20% de DMF, 5-20% de agua y 80-90% de EtOAc. El solvente más preferido es 10% de DMF, 10% de agua y 80% de EtOAc. En la segunda realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  con o sin ácido fórmico, el solvente comprende convenientemente 5-25% de DMF y 75-95% de EtOAc, 5-25% de acetonitrilo y 75-95% de EtOAc, 5-25% de DMF y 75-95% de agua o 5-25% de acetonitrilo y 75-95% de agua. En la tercera realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y ácido fórmico, el solvente comprende convenientemente 0-25% de DMF, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc, o 0-25% de acetonitrilo, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc, preferiblemente 0-20% de DMF, 5-20% de agua y 80-90% de EtOAc.

15 En una realización particular del procedimiento, la reducción tiene lugar en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Catalizadores de transferencia de fase apropiados incluyen haluros de alquilamonio cuaternario, tal como, por ejemplo,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ . La relación de catalizador de transferencia de fase a catalizador es convenientemente desde 0,01 hasta 0,5, preferiblemente alrededor de 0,1.

20 La reacción se puede llevar a cabo a diferentes temperaturas y presiones. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica y a la temperatura de reflujo del sistema solvente preferido. Una temperatura externa de 100-120°C, más preferiblemente 105-110°C, es apropiada para los sistemas solventes más preferidos.

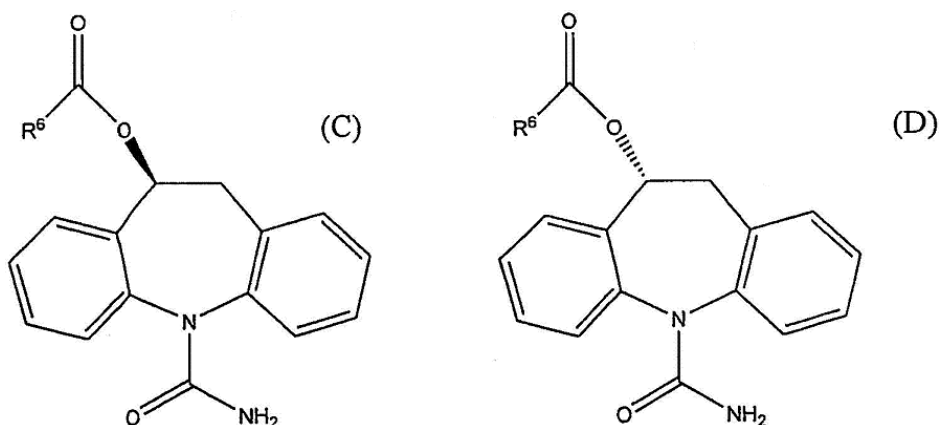
25 El tiempo de reacción dependerá de factores clave tales como la relación de oxcarbazepina a catalizador. Preferiblemente, la reacción se debería completar en menos de 36 horas, más preferiblemente en menos de 24 horas y se han alcanzado altos rendimientos aplicando el procedimiento de la presente invención en tiempos de reacción de menos de 24 horas a relaciones de oxcarbazepina a catalizador incluso mayores que 2000:1.

30 En la primera realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico, el producto puede precipitar espontáneamente de la mezcla de reacción al enfriarse desde la temperatura de reflujo. Un solvente apropiado, preferiblemente metil-*terc*-butil-éter (MTBE), se añade a la mezcla de reacción antes de la filtración. En la segunda realización de la invención, en la que la fuente de hidruro es  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  con o sin ácido fórmico, el producto se puede aislar precipitando el producto crudo de mezclas de solvente apropiadas, preferiblemente o metanol/agua o metanol/MTBE a 0-5°C. Los procedimientos de aislamiento y purificación son particularmente sencillos comparados con los métodos de la técnica anterior, tales como los descritos en el documento WO 2004/031155 en los que el procedimiento de aislamiento y purificación requiere la neutralización del ácido fórmico en exceso, extracción, secado, evaporación del solvente y cromatografía "flash". Estos procedimientos son inapropiados para la fabricación a gran escala. En la presente invención, los procedimientos de aislamiento y purificación sencillos dan como resultado un contenido de rutenio residual en el producto aislado aceptablemente bajo, consistente con su uso pretendido como compuesto intermedio final en la fabricación de IFAs.

40 En una realización alternativa, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida se pueden precipitar eliminando el solvente de reacción mientras se añade agua para mantener el volumen de reacción a un nivel sustancialmente constante. El solvente de reacción, que es preferiblemente acetato de etilo, se puede eliminar por destilación. La temperatura de destilación es preferiblemente al menos 60°C. Típicamente, el peso del agua que sustituye al solvente de reacción puede estar en el intervalo de 80-120%, más preferiblemente 90-110% del peso del solvente eliminado. En esta realización, la eliminación de la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida precipitadas pueden ser aisladas posteriormente por filtración, y se pueden purificar adicionalmente, preferiblemente por resuspensión en un solvente, que es preferiblemente acetato de etilo, y refiltración.

50 Otra ventaja de la presente invención es que es posible llevar a cabo la reacción con una alta concentración de sustrato, e. g. 0,5-1,5M, de forma que la eficacia del volumen de la reacción es muy buena. Esto es especialmente relevante cuando se considera la fabricación a gran escala.

55 La (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida producidas según el procedimiento de la presente invención se pueden usar como un IFA y formular en productos farmacéuticos acabados o se pueden convertir mediante transformación química adicional en otros IFA, e. g. se puede crear la (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida por esterificación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida. La presente invención crea además un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C) o (D)



5  
10 en las que  $R^6$  es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; que comprende una primera etapa, que es un procedimiento para la producción de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida según la invención, y una segunda etapa, en la que se acila la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida. Los compuestos producidos de acuerdo con este procedimiento pueden ser ópticamente puros, en los que ópticamente puros significa compuestos que tienen pureza óptica desde 75-100%, preferiblemente desde 92-99,5%, lo más preferiblemente desde 96-99,5%.

15  
20  $R^6$  puede ser alquilo de  $C_{1-18}$  lineal o ramificado, que puede estar sustituido con halógeno (F, Cl, Br o I). También puede ser cicloalquilo (un grupo saturado cíclico de  $C_3-C_6$ ) o arilo (fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro). Preferiblemente  $R^6$  es  $CH_3$ . Compuestos de fórmula (C) y (D) están descritos adicionalmente en el documento US 5.753.646. Los métodos de acilación apropiados están descritos en los documentos US 5.753.646 y WO 02/092572, e. g. la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida se puede hacer reaccionar con cloruro de acetilo o anhídrido acético en diclorometano para dar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

25 Los estereoisómeros apropiados se los siguientes compuestos adicionales también se pueden convertir a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida usando un procedimiento apropiado, como el descrito en el documento US 5.753.646:

- 30  
35  
40  
45  
50  
55
- (1) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (2) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (3) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (4) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (5) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (6) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (7) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (8) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (9) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (10) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (11) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (12) 10-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (13) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (14) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (15) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (16) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (17) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (18) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (19) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (20) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (21) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (22) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (23) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (24) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (25) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (26) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (27) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
  - (28) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida



- (29) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida  
 (30) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

La invención se describe ahora con referencia a ejemplos, que no están destinados a ser limitadores de la misma.

### Ejemplos

#### 5 Ejemplo 1: Reducción asimétrica de oxcarbazepina usando $\text{NEt}_3$ y adición de $\text{HCOOH}$ controlada por pH

En un matraz de 2 l, de 5 bocas, de fondo redondo, se cargó oxcarbazepina (635 mmol, 169 g), se equipó el matraz con dos condensadores de reflujo de agua conectados a una línea Schlenk (se usaron dos condensadores de reflujo para asegurar dos vías de escape de los gases de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2$  que se desprenden de la reacción), una bureta para valoración y un electrodo relleno de gel de Hamilton acoplado a través de una tapa roscada GL25 hueca con un anillo de PTFE/silicona. Al material de partida, bajo flujo de  $\text{N}_2$ , se añadieron EtOAc (480 ml, sin desgasificar, de calidad para HPLC),  $\text{H}_2\text{O}$  (48 ml, sin desgasificar, de calidad para HPLC) y  $\text{NEt}_3$  (1,1 eq., 699 mmol, 97,5 ml, sin desgasificar, Fluka, 99,9% pura) con la ayuda de una probeta graduada. Se inyectó el catalizador (formado por separado *in situ* en un tubo de Schlenk de 50 ml, bajo flujo de  $\text{N}_2$ , agitando  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0,1588 mmol, 97,2 mg) y (S,S)-TsDAEN (2,2 eq. con respecto al precursor de dímero de metal, 0,3493 mmol, 159 mg) en DMF (13 ml, desgasificada, anhidra), a temperatura ambiente, durante 10-15 min. El tubo de Schlenk se enjuagó con pequeñas porciones de la DMF restante (5 x 7 ml) y se inyectó a la mezcla de reacción. La combinación de solvente en este momento era 10% de DMF-10% de  $\text{H}_2\text{O}$ -80% de EtOAc (v/v/v) y la concentración de sustrato antes de la valoración era 1,1M. El matraz de fondo redondo se colocó en un baño de aceite precalentado a  $105^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó magnéticamente a reflujo ( $T_{\text{baño de aceite}} = 105^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{interna}} = 72\text{-}77^\circ\text{C}$ ). Una vez que la mezcla de reacción comenzó el reflujo, el pH de la reacción era aproximadamente 8,8. En este momento se comenzó la valoración/adición lenta con solución 12,5 M de  $\text{HCOOH}$  en 20% de DMF/EtOAc. El pH se llevó lentamente hasta 7,4 y después se mantuvo constante en este valor durante 12 horas añadiendo lentamente la solución de  $\text{HCOOH}$ . La conversión por HPLC después de 15 horas fue de 99%. La agitación adicional hasta 20 horas dio como resultado la formación de un precipitado blanco y no ha consumido el 1% de oxcarbazepina restante. Durante la reacción se consumieron un total de aproximadamente 3,7 eq. de  $\text{HCOOH}$  con respecto al material de partida. La concentración global de sustrato/producto al final de la reacción fue 0,86 M. Después de 20 horas, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó y se dejó enfriar lentamente. Cuando la temperatura del baño de aceite alcanzó aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , se añadieron 500 ml de MTBE a la mezcla de reacción y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó a  $0\text{-}5^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 30 minutos, se filtró y el precipitado se lavó repetidamente con porciones frías de MTBE hasta que el filtrado fue incoloro. El precipitado blanco resultante se secó al aire, después bajo alto vacío, dando un polvo blanco: rendimiento aislado 95% (152 g). HPLC: 99,6% de producto, 97,8% de e.e., 0,4% de oxcarbazepina.

Debido al hecho de que bajo estas condiciones de reacción (10% de DMF-10% de  $\text{H}_2\text{O}$ -80% de EtOAc, 1,1 eq. de  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{HCOOH}$ ) el producto cristaliza a la temperatura de reflujo, no se evaporó solvente durante el aislamiento y purificación. La muy baja solubilidad del producto en MTBE permite no sólo más precipitación del material de partida, sino que también ayuda a la purificación/eliminación del rutenio residual, la DMF y los reactivos lavando el filtrado con cantidades copiosas, sin pérdida en el rendimiento aislado. El nivel de rutenio en el producto estaba entre 5-50 ppm.

#### 40 Ejemplo 2: Reducción asimétrica de oxcarbazepina usando $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ y adición de $\text{HCOOH}$ controlada por pH

En un matraz de 500 ml, de 4 bocas, de fondo redondo, se cargó oxcarbazepina (159 mmol, 40 g), se equipó el matraz con un condensador de reflujo de agua conectado a una línea Schlenk, una bureta para valoración y un electrodo relleno de gel de Hamilton acoplado a través de una tapa roscada GL25 hueca con un anillo de PTFE/silicona. El matraz se lavó con  $\text{N}_2$  durante aproximadamente 30 min. Al material de partida, bajo flujo de  $\text{N}_2$ , se añadieron por medio de una jeringa EtOAc (78 ml, desgasificado, anhidro),  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  disponible comercialmente de Fluka (1,07 eq., 170 mmol, 25 ml, sin desgasificar, Fluka). Se inyectó el catalizador (formado por separado *in situ* en un tubo de Schlenk de 20 ml, agitando  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0,0265 mmol, 16,2 mg) y (S,S)-TsDAEN (2,2 eq. con respecto al precursor de dímero de metal, 0,0582 mmol, 25 mg) en DMF (5 ml, desgasificada, anhidra), a temperatura ambiente, durante 10-15 min. El tubo de Schlenk se enjuagó con pequeñas porciones de la DMF restante (5 x 3 ml) y se inyectó a la mezcla de reacción. La combinación de solvente en este momento era 20% de DMF-80% de EtOAc (v/v) y la concentración de carbamazepina antes de la valoración era 1,3 M. El matraz de fondo redondo se colocó en un baño de aceite precalentado a  $105^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó magnéticamente a reflujo ( $T_{\text{baño de aceite}} = 105^\circ\text{C}$ ). Una vez que la mezcla de reacción comenzó el reflujo, el pH de la reacción era aproximadamente 6,8. La mezcla de reacción se volvió púrpura lentamente y el pH comenzó a aumentar a medida que se consumía el  $\text{HCOOH}$  del formiato de trietilamonio. Cuando el pH alcanzó 7,4-7,45 se comenzó la valoración/adición lenta con solución 12,5 M de  $\text{HCOOH}$  en 20% de DMF/EtOAc. El pH se mantuvo a pH = 7,4 durante 12 horas añadiendo lentamente la solución de  $\text{HCOOH}$ . Después de 17 horas, la mezcla de reacción era púrpura claro, con algo de descomposición del catalizador observada en las paredes del matraz. La conversión por

HPLC después de 17 horas fue de 98%. En este momento el pH de la solución era 7,8 y se continuó la adición de más solución de HCOOH a 7,7. La agitación adicional hasta 23 horas condujo hasta 99% de conversión. Durante la reacción se consumieron aproximadamente 4,7 eq. de HCOOH con respecto al material de partida. Después de 23 horas, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó y se dejó enfriar. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 100 ml de MTBE y el solvente se separó de nuevo. Se añadieron 15 ml de MeOH y la pasta blanca se puso a reflujo durante alrededor de 5 min y después se añadieron lentamente 250 ml de MTBE a esta mezcla a reflujo. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, después hasta 0-5°C y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró fría y se lavó con porciones frías de MTBE hasta que el filtrado fue incoloro (8 x 50 ml). El precipitado blanco resultante se secó al aire, después bajo alto vacío, dando un polvo blanco: rendimiento aislado 94% (37,9 g); HPLC: 99,5% de producto, 97,8% de e.e., 0,5% de oxcarbazepina. El nivel de rutenio en el producto estaba entre 5-50 ppm.

Comparación 1a: Reducción asimétrica con y sin control de pH (la fuente de hidruro es  $\text{NEt}_3$  y HCOOH)

Las reacciones se llevaron a cabo usando un método similar al del ejemplo 1. La relación de sustrato/catalizador fue 2000 y el solvente fue 20% de  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ . El ligando fue (S,S)-TsDAEN. En el ejemplo 3, se añadieron 1 eq. de  $\text{NEt}_3$  y 1 eq. de HCOOH a la mezcla de reacción al comienzo de la reacción. Se añadió más HCOOH a lo largo del curso de la reacción para mantener un pH de 7,4. En el ejemplo comparativo 1, se premezclaron en  $\text{H}_2\text{O}$  4,4 eq. de  $\text{NEt}_3$  y 4 eq. de HCOOH y se añadieron a la mezcla de reacción en EtOAc al principio de la reacción. La Tabla 1 muestra los resultados del ejemplo 3 y el ejemplo comparativo 1:

Tabla 1

	Fuente de hidruro	Tiempo (h)	Alcohol (%)	e.e. (%)
Ejemplo 3	1 eq. de $\text{NEt}_3$ y 1 eq. de HCOOH añadidos al comienzo de la reacción. Además 1,7 eq. de HCOOH añadidos durante el curso de la reacción, manteniendo el pH en 7,4	2	22	98,8
		4	33	98,7
		6	46	98,8
		8	57	98,5
		26	82	98,3
		33	82	98,3
Ejemplo comparativo 1	Mezcla de 4,4 eq. de $\text{NEt}_3$ y 4 eq. de HCOOH en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ añadidos al comienzo de la reacción	21	31	96,8

El rendimiento de la reacción controlada por pH (ejemplo 3) fue mucho mejor que el rendimiento de la reacción en la que el pH no fue controlado (ejemplo comparativo 1), a pesar del hecho de que se usaron mayores cantidades de reactivos fuente de hidruro.

Comparación 1b: Reducción asimétrica con y sin control de pH (la fuente de hidruro es  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  o  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  y HCOOH)

Las reacciones se llevaron a cabo usando un método similar al del ejemplo 2. La relación de sustrato/catalizador fue 1000 y el solvente fue 10% de DMF/EtOAc. El ligando fue Ts-DPEN, que no es según la invención, más bien que Ts-DAEN. Se usaron 20 g de oxcarbazepina en vez de 40 g.  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  se añadió a la mezcla de reacción al comienzo de la reacción y no se añadió más HCOOH. La Tabla 2 muestra los resultados de dos ejemplos comparativos usando diferentes cantidades de  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ :

Tabla 2

	$[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ (eq.)	Tiempo (h)	pH	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplo comparativo 2	5	0	6,95	0	-
		22	8,6	100	97,7
Ejemplo comparativo 3	2	0	6,7	-	-
		0,15	6,8	-	-
		0,5	7,55	-	-
		1,5	8,25	-	-
		2	8,86	-	-
		3	8,85	-	-
		5	8,65	-	-
		6	8,6	-	-
		19	8,22	47	98,5

5 equivalentes del reactivo caro  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  proporcionaron 100% de conversión después de 22 horas, mientras que se alcanzó menos del 50% de conversión con sólo 2 equivalentes del reactivo. El pH de la mezcla de reacción aumentó durante el curso de la reacción.

5 La reacción se repitió a una escala de 10 g usando una relación de sustrato/catalizador de 1500:1 y un solvente de 20% de DMF/EtOAc. En los ejemplos comparativos 4 y 5, se usaron 5 equivalentes de  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  y no se añadió más HCOOH. En el ejemplo 4, sólo se usó un equivalente de  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  pero se añadió más HCOOH durante el curso de la reacción para mantener el pH a 7,4. La Tabla 3 muestra los resultados de los ejemplos comparativos 4 y 5 y del ejemplo 4:

Tabla 3

	Ligando	Fuente de hidruro	Tiempo (h)	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplo comparativo 4	(S,S)-TsDPEN	5 eq. de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$	25	98	97
Ejemplo comparativo 5	(S,S)-TsDAEN	5 eq. de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$	20	97	96,9
Ejemplo 4	(S,S)-TsDAEN	1 eq. de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ más HCOOH para mantener el pH en 7,4	7	99	97,8

10 Una comparación de los ejemplos comparativos 4 y 5 con el ejemplo 4 muestra que, controlando el pH mediante la adición de HCOOH, se puede usar una cantidad mucho menor del reactivo caro  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ , y la reacción alcanza conversión casi completa en 7 horas más bien que en 20-25 horas.

#### Comparación 2: Reducción asimétrica usando varios ligandos

15 Se comparó la actividad de catalizadores que comprenden los ligandos (S,S)-TsDAEN y (S,S)-TsDPEN a una escala de 20-40 g. Los catalizadores se generaron *in situ* agitando  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y o (S,S)-TsDAEN o (S,S)-TsDPEN durante 5-10 minutos en DMF antes de la adición a oxcarbazepina y 1,07 equivalentes de  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ . Se inyectó lentamente a pH=7,4 solución de HCOOH 12,5 M en 20% de DMF/EtOAc. La relación de oxcarbazepina a catalizador fue de 3000:1. La Tabla 4 muestra los resultados de los ejemplos 5 y 6 (que usan (S,S)-TsDAEN) y del ejemplo 7 (que usa (S,S)-TsDPEN). El ejemplo 7 no es según la invención:

Tabla 4

	Escala (g)	Ligando	Tiempo (h)	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplo 5	40	(S,S)-TsDAEN	23	99	98,1
Ejemplo 6	25	(S,S)-TsDAEN	4	55	98,2
			6	69	98,3
			8	77	98
			26	97	97,9
Ejemplo 7	20	(S,S)-TsDPEN	5	47	98,4
			6	54	98,2
			7	64	98,3
			8	77	98
			23	83	98
			26	85	97,8
			30	86	97,8

Los ejemplos con (S,S)-TsDAEN muestran una conversión significativamente mejor que el ejemplo con (S,S)-TsDPEN y muestran enantioselectividad similar.

#### 25 Comparación 3: Reducción asimétrica de oxcarbazepina usando un catalizador de transferencia de fase

La Tabla 5 muestra los resultados de tres reacciones de reducción asimétrica en las que se usó un catalizador de transferencia de fase además del catalizador de rutenio. En cada reacción, el catalizador se generó *in situ* añadiendo  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y un ligando a EtOAc y agitando. (NB (R,R)-TsDTEN tiene la misma estructura que el (R,R)-

- 5 TsDPEN, excepto que los grupos fenilo están sustituido por grupos toliolo). El catalizador de transferencia de fase fue 0,1 equivalentes de Bu<sub>4</sub>NBr. La fuente de hidruro fue 2 equivalentes de [Et<sub>3</sub>NH][OOCH] y ácido fórmico adicional se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante el curso de la reacción. La relación de oxcarbazepina a catalizador fue 2000:1 y la temperatura de reacción externa fue 110°C. La conversión en el ejemplo 9, en el que el ligando fue (R,R)-TsDAEN fue significativamente mejor que la conversión en los ejemplos 8 y 10, en los que los ligandos fueron (S,S)-TsDPEN y (R,R)-TsDTEN. El ejemplo 8 no es según la invención.

Tabla 5

	Ligando	Tiempo (h)	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplo 8	(S,S)-TsDPEN	6	58	98 (S)
Ejemplo 9	(R,R)-TsDAEN	6	70	98,2 (R)
Ejemplo 10	(R,R)-TsDTEN	6	60	97,8 (R)

Ejemplo 3: Acetilación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

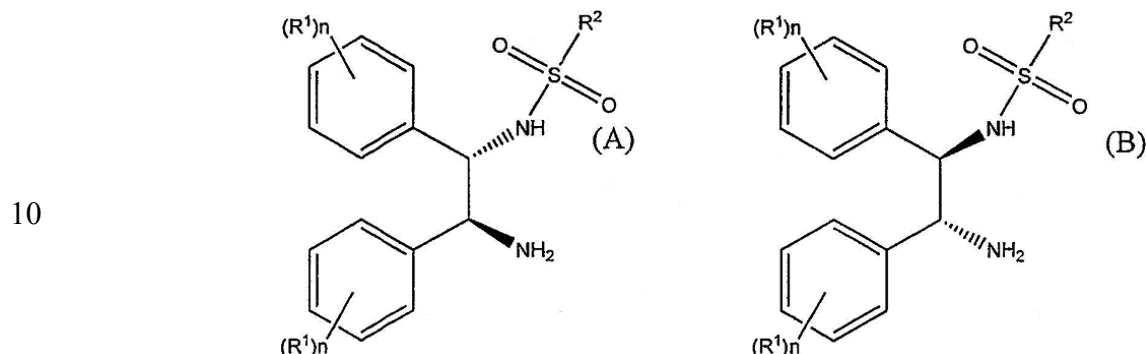
- 10 (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (500 g) obtenida por medio de hidrogenación por transferencia asimétrica como se describe anteriormente, y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (4 g) se suspendieron en diclorometano (5,07 l). Se añadió piridina (210 ml) a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo tras lo cual se añadió goteando anhídrido acético (240 ml). La solución amarillenta-marrón resultante se agitó durante 2 horas y después se enfrió hasta 30°C.
- 15 La mezcla de reacción se apagó después por la adición de ácido sulfúrico. Después de agitar durante 10 min, se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con agua. Después se separó por evaporación aproximadamente la mitad del diclorometano y se añadió isopropanol (5 l) a la mezcla que después se dejó reposar por la noche. Se evaporó más disolvente (aproximadamente 1,5 l) y la suspensión resultante se enfrió hasta aproximadamente 3°C. Después de 3 horas, el sólido se separó por filtración, se lavó con isopropanol frío y después se secó bajo vacío por la noche. El sólido seco se suspendió en isopropanol (6,5 l) y la suspensión blanca resultante se calentó hasta reflujo. Una vez que se obtuvo una solución, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó durante ~ 1 h a 1-5°C. Se aislaron sólidos por filtración, se lavaron con isopropanol frío y se secaron bajo vacío para dar 524,2 g de sólido blanco, 90% de rendimiento, 99,96% de pureza química, isómero (R) por debajo del límite de detección.
- 20
- 25 Se encontró que el contenido de rutenio residual era menor que 2 ppm. Según las directrices reguladoras, el límite de concentración oral es 5 ppm.

Ejemplo 4: Reducción asimétrica de oxcarbazepina usando mayor relación de oxcarbazepina:catalizador

- 30 Esta reducción descrita en el ejemplo 1 se llevó a cabo sobre oxcarbazepina (357 mmol, 90 g) usando [RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> (0,066 mmol, 40,4 mg) y (S,S)-TsDAEN (0,145 mmol, 61,9 mg) usando cuatro veces la cantidad de agua. La reacción estuvo completa en 27 horas.
- Se destiló acetato de etilo de la carga mientras se mantenía el volumen de carga original mediante la adición de agua (goteando). La temperatura se mantuvo por encima de 60°C durante la destilación. Aproximadamente a 1/3 de la destilación, el producto comenzó a precipitar.
- 35 La mezcla se enfrió hasta 5°C, se mantuvo a esa temperatura durante una hora y después se filtró. La torta del filtro se lavó con agua. La torta húmeda se resuspendió después en acetato de etilo (350 ml) y se calentó hasta reflujo durante 0,5 horas. Después, se enfrió hasta 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. Después, se filtró la mezcla y los sólidos recuperados se lavaron con acetato de etilo (120 ml). El secado bajo alto vacío dio un polvo blancuzco: 88% de rendimiento aislado (79,8 g): HPLC: 99,8% de producto, 98,4% de e.e., 0,009% de oxcarbazepina.
- 40 Se apreciará que la invención descrita anteriormente puede ser modificada.

## REIVINDICACIONES

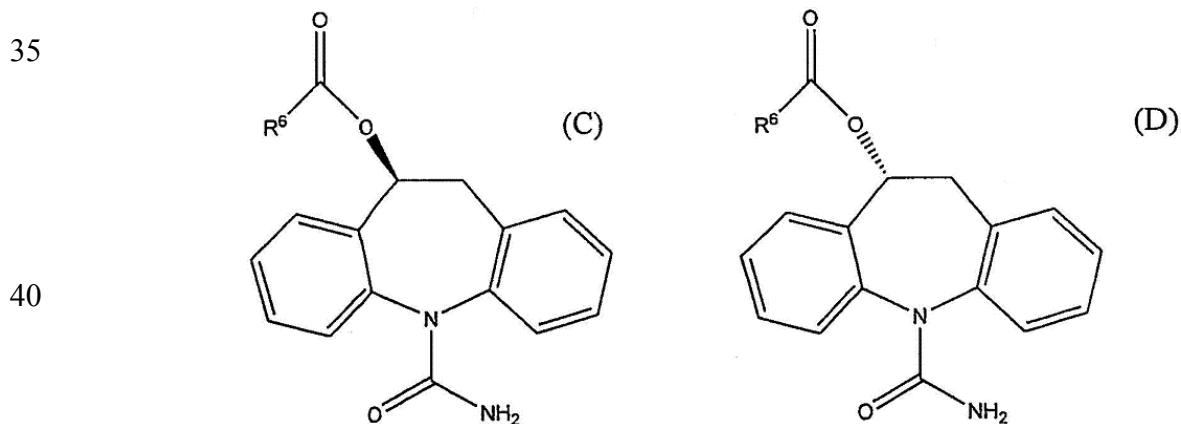
1. Un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida por reducción de oxcarbazepina en presencia de un catalizador y una fuente de hidruro, en el que el catalizador se prepara a partir de una combinación de  $[\text{RuX}_2(\text{L})_2]$ , en la que X es cloro, bromo o yodo, y L es un ligando de arilo o aril-alifático, con un ligando de fórmula (A) o fórmula (B):



- 15 en las que n es 1 y  $\text{R}^1$  es un grupo metoxi o un grupo metilo en posición para, y  $\text{R}^2$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido;  
 en el que la fuente de hidruro se elige de  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico o  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  y, opcionalmente, ácido fórmico, o  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y ácido fórmico, en las que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , M es un metal alcalino o metal alcalino-térreo y x es 1 o 2,  
 y en el que, durante el procedimiento, se mantiene un pH desde 6,5 hasta 8.

- 20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es cloro.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L es p-cimeno.
4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el ligando de fórmula (A) o fórmula (B) es (S,S)-N-(4-toluenosulfonyl)-di(metoxifenil)etilendiamina ((S,S)-TsDAEN) o (R,R)-N-(4-toluenosulfonyl)-di(metoxifenil)-etilendiamina ((R,R)-TsDAEN).
- 25 5. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la relación molar de oxcarbazepina al catalizador de rutenio es al menos 500:1.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la relación molar de oxcarbazepina al catalizador de rutenio es al menos 1500:1.
- 30 7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la relación molar de oxcarbazepina al catalizador de rutenio es al menos 2500:1.
8. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que se añaden menos de dos equivalentes de  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y menos de 1 equivalente de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento.
- 35 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fuente de hidruro es  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  y, opcionalmente, ácido fórmico.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que se añaden menos de dos equivalentes de  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  y menos de 0,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento.
- 40 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y ácido fórmico.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que se añaden menos de dos equivalentes de  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y menos de 1 equivalente de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento.
14. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son etilo, propilo o butilo.

15. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el pH se mantiene desde 6,5 hasta 8 añadiendo ácido fórmico de manera controlada durante el curso de la reacción.
16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que el pH se mantiene desde 7,0 hasta 7,8 añadiendo ácido fórmico de manera controlada durante el curso de la reacción.
- 5 17. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la reducción tiene lugar en un solvente, en el que el solvente comprende al menos un solvente aprótico polar.
18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que el solvente comprende dimetilformamida o acetonitrilo.
19. Un procedimiento según la reivindicación 8, la reivindicación 9, la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la reducción tiene lugar en un solvente que consiste en 0-25% de DMF, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc, o 0-25% de acetonitrilo, 0-25% de agua y 75-95% de EtOAc.
- 10 20. Un procedimiento según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que la reducción tiene lugar en un solvente que consiste en 5-25% de DMF y 75-95% de EtOAc, 5-25% de acetonitrilo y 75-95% de EtOAc, 5-25% de DMF y 75-95% de agua, o 5-25% de acetonitrilo y 75-95% de agua.
- 15 21. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo.
22. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la reducción tiene lugar en presencia de un catalizador de transferencia de fase y el catalizador de transferencia de fase es un haluro de alquilamonio cuaternario.
- 20 23. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida se aísla o por adición de metil-*tert*-butil-éter (MTBE) y filtración, o por precipitación a partir de o metanol/agua o metanol/MTBE a 0-5°C.
24. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida se precipita eliminando el solvente de reacción mientras se añade agua para mantener el volumen de reacción a un nivel sustancialmente constante.
- 25 25. Un procedimiento según la reivindicación 24, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida precipitada se aísla por filtración seguida por resuspensión en acetato de etilo y filtración.
- 30 26. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida tiene una pureza óptica en el intervalo de 92-100%.
27. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C) o (D)



- en las que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; que comprende una primera etapa, que es un procedimiento para la producción de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida según cualquier reivindicación precedente, y una segunda etapa, en la que se acila la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida o la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

28. Un procedimiento según la reivindicación 27, que es un procedimiento para preparar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, en el que la primera etapa comprende preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y la segunda etapa comprende acetilar la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.
- 5 29. Un procedimiento según la reivindicación 27, que es un procedimiento para preparar (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, en el que la primera etapa comprende preparar (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y la segunda etapa comprende acetilar la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

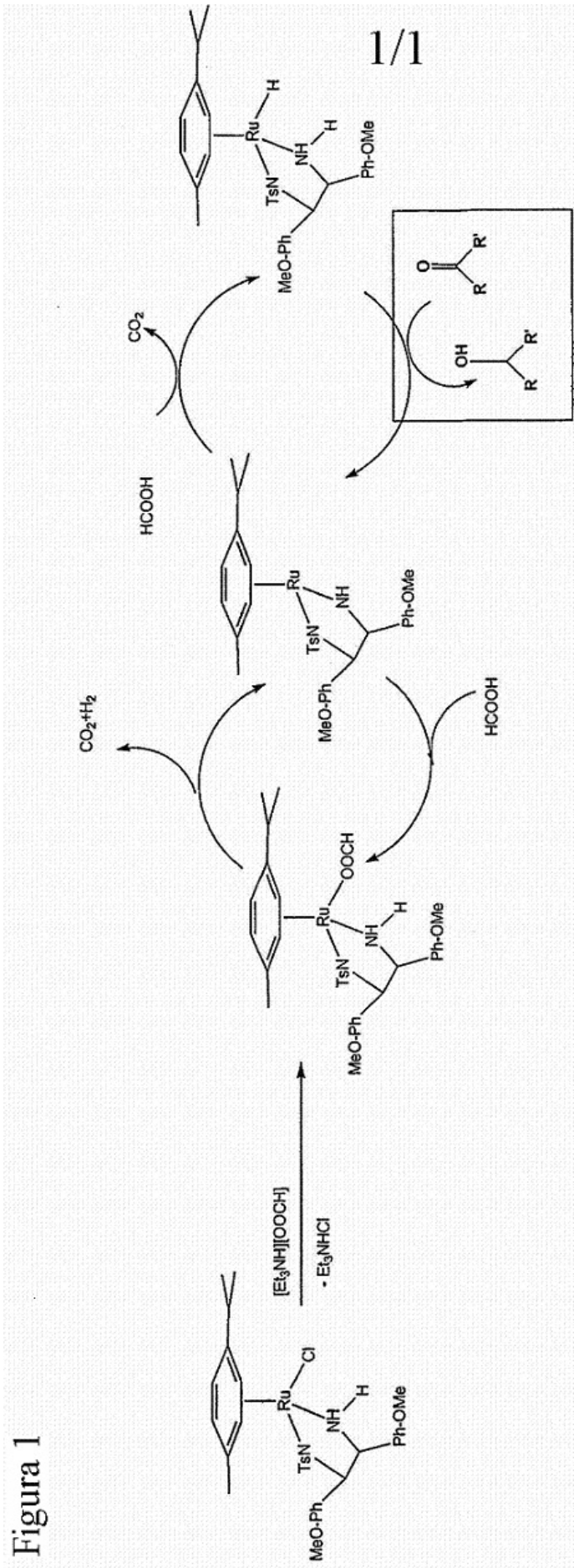


Figure 1