(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 422 602**

(51) Int. Cl.:
C07D 225/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2008** **E 08759612 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013** **EP 2164830**

(54) Título: **Proceso para la preparación de un derivado de dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona**

(30) Prioridad:

25.05.2007 EP 07108904

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2013

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

HOFFMANN-EMERY, FABIENNE y
JAKOB-ROETNE, ROLAND

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

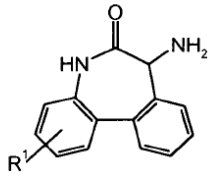
ES 2 422 602 T3

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

DESCRIPCIÓN

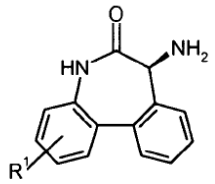
Proceso para la preparación de un derivado de dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

La invención hace referencia a un proceso novedoso para la preparación de una 7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona enantioméricamente pura con la fórmula



Ia

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno, en particular de una (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona con la fórmula

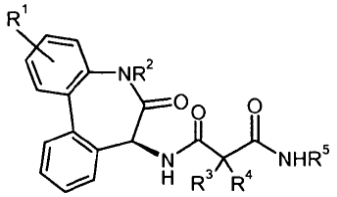


I

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno.

Las (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-onas con la fórmula I son piezas de construcción quirales para la síntesis de derivados de la malonamida que tienen el potencial para actuar como inhibidores de la γ-secretasa y, por consiguiente, pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el cáncer. Tales compuestos de malonamida se describen, por ejemplo, en la publicación PCT WO 2005/023772.

En particular, el proceso de la presente invención es útil para la síntesis de compuestos de malonamida con la fórmula



IV

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7}, o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4};

R^3, R^4 son independientemente hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, un fenilo o un halógeno;

R^5 es un alquilo inferior, un alquinilo inferior, un $-(CH_2)_n$-O-alquilo inferior, un $-(CH_2)_n$-S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-CN, $-(CR'R'')_n-CF_3$, $-(CR'R'')_n-CHF_2$, $-(CR'R'')_n-CH_2F$, un $-(CH_2)_n$-C(O)O-alquilo inferior, un $-(CH_2)_n$-halógeno, o un $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que incluye un fenilo, un halógeno o CF_3;

R', R" son, independientemente de n y entre sí, hidrógeno, un alquilo inferior, un alcoxilo inferior, un halógeno o un hidroxilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4 y sus sales de adición ácidas farmacológicamente adecuadas, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereméricas de los mismos.

Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" hace referencia a un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que incluye de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferiores preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

Tal y como se utiliza aquí, el término "alquinilo inferior" hace referencia a una cadena de carbono insaturada lineal o ramificada que incluye de 2 a 7 átomos de carbono y que contiene, al menos, un enlace triple.

El término "cicloalquilo" hace referencia a un grupo carbocíclico saturado que incluye 3-7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de C_3-C_7-cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo; preferiblemente, el ciclopropilo.

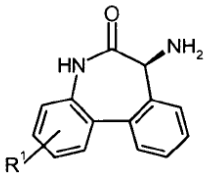
El término "halógeno" hace referencia al cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "alcoxilo inferior" hace referencia a un grupo en el que los residuos de alquilo son tal y como se definen con anterioridad y en el que están adheridos mediante átomos de oxígeno.

La expresión "$-(CR'R'')_n-$" puede ser, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CH_2-CH_2-CF_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(OCH_3)-$, $-CH_2CH(OH)-$ o $-C(CH_3)_2-CH(OH)-$.

El término "sales de adición ácidas farmacológicamente adecuadas" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico y similares.

Hasta la fecha, el acceso a la 7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona enantioméricamente pura con la fórmula

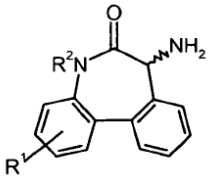


I

se obtuvo mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral (véase la publicación PCT WO 2005/023772). No obstante, estos métodos sólo son adecuados a nivel de laboratorio.

Por consiguiente, el objetivo de la invención es el de proporcionar acceso a la 7-amino-5H, 7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona quiral con un exceso enantiomérico elevado y con un proceso aplicable a nivel técnico.

Se ha observado que el objetivo se puede lograr mediante el proceso de la presente invención, que incluye la resolución óptica de un derivado de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula

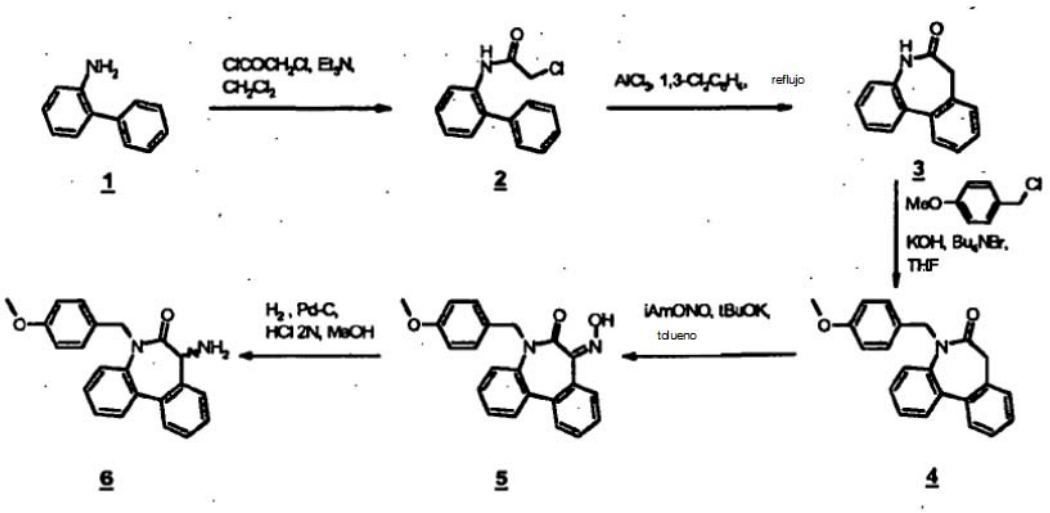


II

en la que R^1 es como con anterioridad y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7}, o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4} mediante la utilización de un cloroformato de mentilo quiral.

Los derivados de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula II pueden elaborarse, por ejemplo, tal y como se describe en el esquema siguiente, ejemplificado para los compuestos que tienen como R^1 un 4-metoxibencilo y como R^2 un hidrógeno.

Esquema 1



Por ejemplo, la síntesis de 3 puede llevarse a cabo de acuerdo con J.Am.Chem.Soc., 1955, 77, 675 mediante la vía de dos pasos que se describe en el esquema de arriba. En un primer paso, la N-cloroacetamida 2 se forma a partir de 1 y, subsiguientemente, el cierre del anillo hasta llegar al compuesto 3 se lleva a cabo mediante el reflujo de 2 en 1,3-diclorobenceno en presencia de cloruro de aluminio.

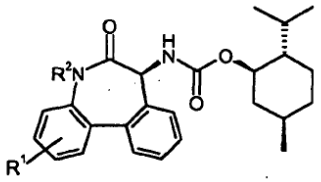
La introducción del grupo amino y la formación de 6 puede lograrse mediante la protección de la función lactama, formando así el compuesto 4, mediante la conversión de 4 en la oxima 5 y mediante la reducción de 5 hasta la amina racémica 6, tal y como se describe en la patente de EE.UU. Nº 6528505.

Se han descrito métodos para la producción de ésteres carbónicos asimétricos en la publicación PCT WO 2005/023749.

El cloroformato de mentilo adecuado es el (-)-cloroformato de mentilo o el (+)-cloroformato de mentilo, preferiblemente el (-)-cloroformato de mentilo.

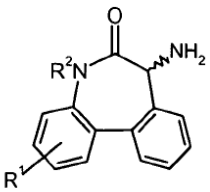
Habitualmente, la resolución óptica incluye los pasos de

a) la formación del epímero del carbamato de mentilo con la fórmula



III

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4} a partir de un derivado de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula



II

en la que R^1 y R^2 son como con anterioridad, con (-)-cloroformato de mentilo y

b) la escisión del carbamato de mentilo y el grupo protector R^2 en presencia de un ácido.

Paso a)

Habitualmente, el derivado de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula II utilizado como componente inicial para el proceso de la presente invención incluye los sustituyentes R^1 y R^2, tal y como se define con anterioridad.

Particularmente, R^1 representa un hidrógeno o fluoro, más preferiblemente un hidrógeno y R^2 representa un alcoxilobencilo C_{1-4}, más preferiblemente 4-metoxibencilo.

Habitualmente, la formación del epímero del carbamato de mentilo con la fórmula III en el paso a) se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica en un disolvente orgánico.

Las bases inorgánicas adecuadas pueden seleccionarse a partir de carbonatos alcalinos o bicarbonatos alcalinos, preferiblemente se utiliza carbonato sódico.

Las bases orgánicas adecuadas pueden seleccionarse a partir de trialquilamina o piridina, preferiblemente se utiliza piridina.

Los disolventes orgánicos adecuados pueden seleccionarse a partir de éteres cíclicos tales como el tetrahidrofurano, a partir de disolventes halogenados como el cloruro de metileno o a partir de N-metilpirrolidona o N,N'-dimetilformamida.

Como norma, la conversión se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

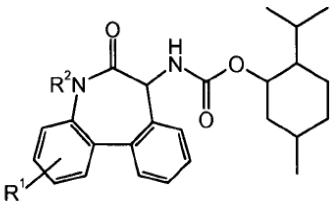
La recuperación del epímero preferible del carbamato de mentilo con la fórmula III puede lograrse mediante la cristalización selectiva con un disolvente adecuado.

Los disolventes adecuados para la cristalización selectiva son el heptano, el acetato de etilo, el éter de diisopropilo, el tolueno, el terbutilmetiléter, preferiblemente el heptano o el acetato de etilo.

El epímero deseable puede obtenerse con un exceso diastereomérico de ≥ 99 %.

Por regla general, el epímero no deseado del carbamato de mentilo permanece en el licor madre. La isomerización parcial del epímero deseado del carbamato de mentilo con la fórmula III puede lograrse mediante un tratamiento con diisopropilamida de litio del material recuperado a partir del licor madre a aproximadamente -75 °C en un disolvente orgánico adecuado, tal como el tetrahidrofurano, y subsiguientemente con clorotrimetilsilano entre -75 °C y 50 °C. Finalmente, el isómero deseado puede recuperarse a partir de la mezcla de reacción tras la hidrólisis, entre una temperatura ambiente y 50 °C, mediante la extracción, por ejemplo, con acetato de etilo.

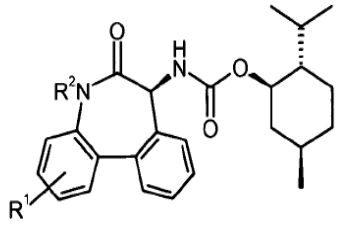
Otra realización de la presente invención es el carbamato de mentilo con la fórmula



IIIa

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4}, sus isómeros ópticos y las mezclas de los mismos.

Una realización preferible de la presente invención es el epímero del carbamato de mentilo con la fórmula



III

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4}.

Particularmente, R^1 representa un hidrógeno o fluoro, más preferiblemente un hidrógeno, y R^2 representa un alcoxilobencilo C_{1-4}, más preferiblemente 4-metoxibencilo.

Paso b)

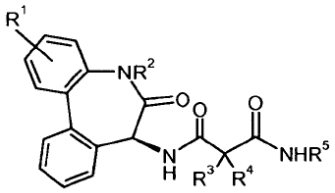
La escisión de la función carbamato del carbamato de mentilo con la fórmula III y la escisión del grupo protector R^2 en el paso b) se llevan a cabo en presencia de un ácido.

Los ácidos adecuados pueden seleccionarse a partir del ácido trifluoroacático, el ácido trifluorometansulfánico, el ácido metansulfónico, el ácido sulfúrico o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se utiliza ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico.

Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado a partir de metilencloruro, tetrahidrofurano, terbutilometiléter o N-metilpirrolidona.

La recuperación de la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona deseada con la fórmula I puede lograrse de acuerdo con los métodos que los expertos en la materia conocen.

Tal y como se menciona con anterioridad, el proceso de la presente invención es particularmente útil en la síntesis de compuestos de malonamida con la fórmula



IV

en la que R^1-R^5 son como con anterioridad.

La conversión de la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona hasta los derivados de la malonamida con la fórmula IV se describe en la publicación PCT WO 2005/023772.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

7-amino-5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

a) *N*-bifenil-2-il-2-cloro-acetamida

Se añadió trietilamina (26,7 g) a una solución de 2-aminobifenilo (41,4 g) en diclorometano (248 ml) a temperatura ambiente. La solución obtenida se refrigeró a -18 °C y se añadió cloracetilcloruro (28,8 g) lentamente. Entonces, la suspensión obtenida se agitó durante 1 hora a 0 °C y 15 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (150 ml), agua helada (500 ml), agua (500 ml) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (150 ml). Tras la agitación, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso medio saturado (1000 ml) y las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo condiciones de vacío hasta un peso de aproximadamente 100 g. Tras un agitación de 40 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con diclorometano (80 ml) y se secó bajo condiciones de alto vacío para lograr la *N*-bifenil-2-il-2-cloro-acetamida (8,6 g, 14.5%) en forma de

cristales blancos. El filtrado se concentró adicionalmente bajo presión reducida hasta un peso de aproximadamente 115 g y se añadió hexano (100 ml) gota a gota. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con 3 porciones de hexano/diclorometano 4:1 (22 ml) y se secó bajo condiciones de alto vacío para lograr la *N*-bifenil-2-il-2-cloroacetamida (31,2 g, 53,0%) en forma de polvo gris. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un peso de aproximadamente 90 g y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con 2 porciones de hexano/diclorometano 4:1 (17 ml) y se secó bajo condiciones de alto vacío para lograr la N-bifenil-2-il-2-cloro-acetamida (10,8 g, 18,3%) en forma de polvo gris.

EM(ISP): m/e = 508 (2M+NH4$^+$, 25), 262 (M+NH4$^+$, 78) 246 (M+H$^+$, 100).

b) 5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

Se añadió $AlCl_3$ (12,1 g) a una solución de *N*-bifenil-2-il-2-cloro-acetamida (9,9 g) en 1,3-diclorobenceno (99 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 24 horas a 170 °C, se refrigeró a 0 °C y se vertió en agua helada (1500 ml). La suspensión obtenida se filtró, el precipitado se lavó con agua (250 ml), 2 porciones de hexano/diclorometano 4:1 (25 ml), 2 porciones de agua (125 ml) y 2 porciones de hexano (25 ml) para lograr la 5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (6,9 g, 82.5%) en forma de polvo blanquecino.

EM(ISP): m/e = 232 (M+Na$^+$, 14), 210 (M+H$^+$, 100).

c) 5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

Se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0,82 g), hidróxido de potasio (1,7 g) y p-metoxibencilcloruro (4,3 g), en ese orden, a una suspensión de 5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (5,63 g) en THF (112,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (250 ml) y NaCl acuoso medio saturado (1500 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso medio saturado (1000 ml) y las fases acuosas se extrajeron tres veces con diclorometano (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron bajo presión reducida y se secaron bajo condiciones de alto vacío para lograr la 5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (9,5 g, cuant.) en forma de un aceite marrón, que se utilizó en el siguiente paso sin necesitar purificación adicional.

EM(ISP): m/e = 659 (2M+H$^+$, 60), 352 (M+Na$^+$, 14), 330 (M+H$^+$, 100), 242 (52), 222 (87).

d) 7-oxima de 5-(4-metoxibencil)-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6,7-diona

Se añadió lentamente terbutilato de potasio (7,6 g) a una solución de 5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo[*b,d*]-azepin-6-ona (14,6 g) en THF (146 ml) refrigerado a 0 °C. Tras una agitación de 10 minutos a 0 °C, se añadió lentamente isopentilonitrito (10,6 g) y la mezcla de la reacción se agitó de manera adicional durante 105 minutos a 0 °C. La mezcla de la reacción se vertió en NaCl acuoso medio saturado (1200 ml) refrigerado a 0 °C y se añadió diclorometano (500 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso medio saturado (1200 ml) y las fases acuosas se extrajeron dos veces con diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron bajo presión reducida y se secaron bajo condiciones de alto vacío para lograr la 7-oxima de 5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6,7-diona (18,4 g, cuant.) en forma de una espuma amarilla, que se utilizó en el siguiente paso sin necesitar purificación adicional.

EM(ISP): m/e = 739 (2M+Na$^+$, 20), 717 (2M+H$^+$, 79), 381 (M+Na$^+$, 47), 359 (M+H$^+$, 100), 251 (28).

e) Clorhidrato de 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

Se añadió HCl 2N acuoso (20,8 ml) a una solución de 7-oxima de 5-(4-metoxibencil)-5H-dibenzo-[b,d]-azepin-6,7-diona (8,3 g) en metanol (83,0 ml). Se añadió Pd/C (10% del peso, 540 mg) a la mezcla de la reacción y el sistema se agitó bajo 10 bar de H_2 a 50 °C durante 2 días. Tras el intercambio del H_2 por Ar, la mezcla de la reacción se filtró, se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío para producir clorhidrato de 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo[*b,d*]-azepin-6-ona (8,7 g, cuant.) en forma de polvo amarillo. Este polvo se suspendió en acetonitrilo (43 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó bajo presión reducida para producir clorhidrato de 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (8,3 g, 96%) en forma de polvo blanquecino.

EM(ISP): m/e = 367 (M+Na$^+$, 13), 345 (M+H$^+$, 100).

f) 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

Se añadió HCl 3N acuoso (18,0 ml) a una solución de 7-oxima de 5-(4-metoxibencil)-5H-dibenzo-[b,d]-azepin-6,7-diona (10,9 g) en metanol (150,0 ml). Se añadió Pd/C (10% del peso, 1,08 g) a la mezcla de la reacción y el

sistema se agitó bajo 10 bar de H_2 a 50 °C durante 18 horas. Tras el intercambio del H_2 por Ar, la mezcla de la reacción se filtró, se añadió agua (150 ml) y se sustrajo el metanol bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50,0 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50,0 ml) y las fases acuosas se extrajeron por separado con la misma porción de EtOAc (30,0 ml). Se añadió diclorometano (100,0 ml) a las fases acuosas combinadas y se añadió NaOH acuoso 0,9 M (65,5 ml) lentamente para llevar la fase acuosa hasta un pH de aproximadamente 7. Después de una agitación de 10 minutos se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50,0 ml). las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida para producir 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (9,7 g, 91%) en forma de aceite amarillo.

EM(ISP): m/e = 367 ($M+Na^+$, 50), 345 ($M+H^+$, 100), 208 (34).

Ejemplo 2

(*S*)-7-amino-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona

a) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico

Se añadió agua (40 ml) a una solución amarilla de 7-amino-5-(4-metoxibencil)-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (7,45 g) en THF (40 ml) a temperatura ambiente para formar una suspensión de color amarillo claro. A esta suspensión se añadió K_2CO_3 (5,53 g) en una porción y, tras 15 minutos de agitación, se añadió (-)-(1R)-cloroformato de mentilo (4,96 g) durante 30 minutos. El embudo de decantación se lavó con THF. La emulsión se agitó durante 105 minutos a temperatura ambiente. Se añadió heptano (486 ml) durante 40 minutos y, después de 60 minutos más de agitación, el precipitado se filtró, se lavó con heptano, agua y heptano, en ese orden, y se secó bajo condiciones de vacío a 55 °C para lograr el (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico, d.e = 99,8:0,2 (HPLC), en forma de un polvo blanco.

EM(ISP): m/e = 549 ($M+Na^+$, 20), 527 ($M+H^+$, 100), 389 (35), 345 (43).

Las fases de el filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina:agua 1:1 (400 ml) y las capas acuosas se extrajeron con heptano (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron bajo presión reducida y se secaron bajo condiciones de alto vacío a 50 °C para lograr una espuma (6,66 g, 63%), d.e. = 4,4:95,6 (HPLC).

EM(ISP): m/e = 549 ($M+Na^+$, 22), 527 ($M+H^+$, 100), 389 (29), 345 (45).

b) (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona.

Se añadió ácido trifluoroacético (34,4 g) durante 15 minutos a una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico (7,79 g) en CH_2Cl_2 (195 ml) refrigerado a 0 °C, seguido de ácido trifluorometansulfónico (11,3 g) durante 15 minutos. La solución morada obtenida se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida a 40 °C para producir un aceite rojo oscuro, que se repartió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso medio saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida para producir 94,0 g de la solución amarilla. La solución se diluyó con MeOH (66 ml) y se añadió HCl acuoso 2N gota a gota a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo sólido se trituró con CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 y se secó bajo condiciones de alto vacío a 75°C para producir (*S*)-7-amino-5*H*,7*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona (3,64 g, 94%) en forma de un polvo entre rosado y blanquecino con un mp > 225 °C.

EM(ISP): m/e = 225 ($M+H^+$, 100).

c) Racemización del (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*R*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico y aislamiento del (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico.

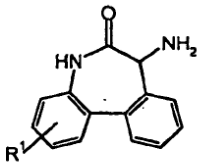
Se añadió diisopropilamida de litio (solución de 2M en THF, 15 ml) durante 60 minutos a una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*R*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico (5,58 g) en THF (20 ml) refrigerado a -75 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 5 horas a -75 °C, se añadió clorotrimetilsilano (4,6 ml) durante 35 minutos y la mezcla de la reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de agua helada (50 ml) y, después de 2,5 horas de agitación, se añadieron EtOAc (200 ml) y suero salino:agua 1:1 (400 ml). Las fases se separaron, la

fase orgánica se lavó dos veces con suero salino:agua 1:1 (300 ml) y las fases acuosas se extrajeron dos veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida hasta llegar a un peso de 15,8 g. La suspensión obtenida se filtró y el precipitado se secó bajo condiciones de alto vacío a temperatura ambiente para producir (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico (1,75 g, 31,5%), con d.e. = 99,2:0,8 (HPLC), en forma de polvo blanco.

Se añadió heptano (132 ml) al filtrado y, después de 2 días a temperatura ambiente, el precipitado se filtró para lograr una mezcla aproximadamente 1:1 de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*R*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico y (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil-éster del ácido [(*S*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó bajo condiciones de alto vacío para producir (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexiléster del ácido [(*R*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-dibenzo-[b,d]-azepin-7-il]-carbámico (3,5 g, 64% HPLC ISTD, 40%), d.e. = 96,9:3,1 en forma de aceite amarillo.

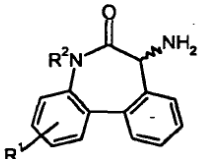
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de una 7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona enantioméricamente pura con la fórmula



Ia

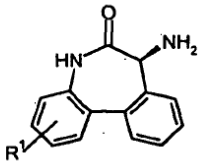
en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno que incluye la resolución óptica de un derivado de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula



II

en la que R^1 es como con anterioridad y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4} utilizando un cloroformato quiral de mentilo.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por que la (S)-7-amino-5H,7H-dibenzo-[b,d]-azepin-6-ona con la fórmula

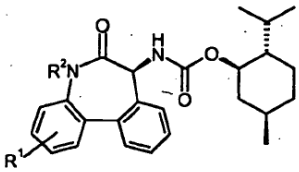


I

se forma mediante la utilización de (-)-cloroformato de mentilo.

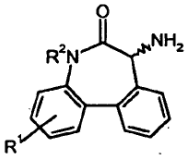
3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza por que la resolución óptica incluye los pasos de

a) formar el epímero del carbamato de mentilo con la fórmula



III

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4} a partir del derivado de la dibenzo-[b,d]-azepinona con la fórmula



II

en la que R^1 y R^2 son como con anterioridad con (-)-cloroformato de mentilo y

b) escindir el carbamato de mentilo y el grupo protector R^2 en presencia de un ácido.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que se caracteriza por que una base está presente en la formación del epímero del carbamato de mentilo con la fórmula III en el paso a).

5. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, que se caracteriza por que la formación del epímero del carbamato de mentilo con la fórmula III en el paso a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico.

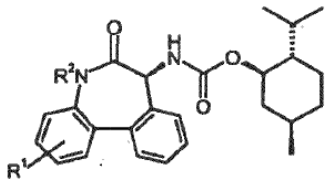
6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, que se caracteriza por que el epímero del carbamato de mentilo con la fórmula III en el paso a) se recupera mediante cristalización selectiva con un disolvente orgánico.

7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-6, que se caracteriza por que para la escisión del carbamato de mentilo y el grupo protector R^2 en el paso b) se utiliza ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por que R^1 es hidrógeno o fluoro y R^2 es un alcoxilbencilo C_{1-4}.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por que R^1 es hidrógeno y R^2 es 4-metoxibencilo.

10. Compuesto con la fórmula



III

en la que R^1 es hidrógeno o un halógeno y R^2 representa un alquilo C_{1-4} sustituido de manera opcional con un cicloalquilo C_{3-7} o un bencilo sustituido de manera opcional con un alcoxilo C_{1-4}.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es 4-metoxibencilo.