

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 794**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/22** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2006 E 06700407 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1846376**

54 Título: **Método para la preparación de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida**

30 Prioridad:

**14.01.2005 GB 0500815**

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

**06.02.2014**

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)  
À Avenida da Siderurgia Nacional Apartado 19  
4745-457 S. Mamede do Coronado , PT**

72 Inventor/es:

**LEARMONTH, DAVID, ALEXANDER;  
WEINGÄRTNER, GÜNTER y  
KRAEMER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 441 794 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).

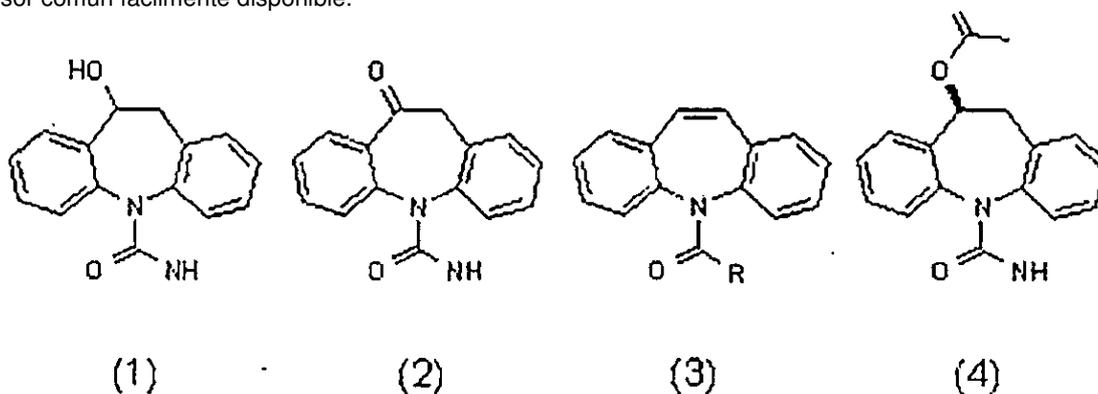
## DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida

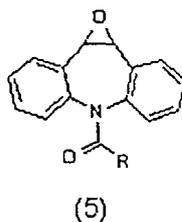
- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1).

10 La invención se refiere también al uso del compuesto (1) como un material de partida para la fabricación del compuesto 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (2). El compuesto (2), conocido como oxcarbazepina, posee propiedades valiosas para el tratamiento de epilepsia y se reivindica como un fármaco mejor tolerado que la carbamazepina (compuesto 3, donde  $R=NH_2$ ), un fármaco anticonvulsivo relacionado estructuralmente (Grant, S.M. et al., *Drugs*, 43, 873-888 (1992)). El compuesto (1) es un compuesto conocido también con actividad anticonvulsiva y, de hecho, es el metabolito principal de (2) (Schutz, H. et al., *Xenobiotica*, 16, 769-778 (1986)).

15 Además de sus actividades anticonvulsivas, los compuestos (1) y (2) sirven también como intermedios útiles para la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (4), un anticonvulsivo desvelado más recientemente (Benes, J. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2582-2587 (1999), documentos US5753646 y EP0751129B). Por lo tanto, sería deseable un proceso corto, económico, de alto rendimiento y medioambientalmente aceptable para la preparación a gran escala de ambos, partiendo preferentemente de un precursor común fácilmente disponible.



25 La síntesis previamente descrita del compuesto hidroxilo (1) ha supuesto, en primer lugar, la epoxidación de cualquier carbamazepina (es decir, el compuesto 3, donde  $R=NH_2$ ) o el análogo de cloro (es decir, el compuesto 3, donde  $R=Cl$ ) usando ácido m-cloroperoxibenzoico, permitiendo de esta manera que los epóxidos (es decir, el compuesto 5, donde R es  $NH_2$  o Cl) con solo un rendimiento moderado (~60 %) (Bellucci, G. et al., *J. Med. Chem.*, 30, 768-773 (1987)). La aminación con amonio da lugar entonces al compuesto (5).



30 Sin embargo, los principales inconvenientes son que el ácido m-cloroperoxibenzoico es potencialmente explosivo y, por lo tanto, deben acompañar su uso medidas de seguridad estrictas. Adicionalmente, para esta epoxidación es necesario un exceso considerable del costoso reactivo. Por lo tanto, no es susceptible de síntesis a gran escala y, de hecho, muchas fuentes comerciales han cesado ahora de producir este reactivo peligroso. Otros informes de epoxidación del compuesto (3) incluyen epoxidación microbiana (Kittelmann, M. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 57(9), 1589-1590 (1993); *Chem. Abstr.* 120: 75516), epoxidación catalizada por porfirina de hierro / peróxido (Yang, S.J. et al., *Inorg. Chem.*, 37(4), 606-607 (1998); (*Chem. Abstr.* 128: 140628), y epoxidación mediada por cobalto con persulfato (Nam, W. et al., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 17(5), 414-416 (1996); (*Chem. Abstr.* 125: 86408). No obstante, estos métodos son inadecuados para producción a gran escala.

40 Muchos de los problemas asociados con la fabricación del compuesto (5) se superaron en nuestro documento WO0296881, cuyos contenidos se incorporan por referencia en el presente documento.

El epóxido (5) es un intermedio versátil. La redistribución usando haluros de litio y magnesio ha dado acceso directo a oxcarbazepina (2) (documentos NL 7902811 y HU 63390). Sin embargo, estos reactivos son sensibles a la



está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 20 volúmenes a un volumen del epóxido, con aproximadamente 10 volúmenes de metanol a un volumen del epóxido preferido. El agua está presente preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente un volumen a un volumen del epóxido, siendo preferido de aproximadamente 0,3 volúmenes de agua a un volumen del epóxido.

5 La reacción puede mejorarse también mediante el uso de una base orgánica, especialmente trietilaminas, tales como trietilamina. Esto acelera la reacción, dando como resultado de esta manera la formación de menos productos secundarios y un mayor rendimiento. Se ha descubierto que la reacción funciona bien con una pequeña cantidad catalítica de la base orgánica, tal como trietilamina. Preferentemente, la cantidad de la base orgánica, en una base molar, es menor que la cantidad del epóxido, y más preferentemente no es mayor que el 0,1 % en moles de la base orgánica, basado en la cantidad del epóxido. Aún más preferentemente, hay del 0,03 % en moles al 0,07 % en moles, más preferentemente el 0,05 % en moles de la base orgánica basado en la cantidad del epóxido.

10 Puede burbujearse hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción y, tras completarse la reacción (después de por ejemplo 1-2 horas), el catalizador puede recuperarse por filtración y el producto puede aislarse como se describe más adelante. La trietilamina está presente preferentemente en pequeñas cantidades - preferentemente se usa justo lo suficiente para asegurar que la solución de reacción sea alcalina.

15 La presión es de 200 kPa a 4,0 MPa. La presión es preferentemente mayor que o igual a 500 kPa, más preferentemente mayor que o igual a 1,0 MPa. Preferentemente, la presión es de 2,0 MPa o menor, más preferentemente 1,5 MPa o menor. En la realización preferida, la presión está en el intervalo de 1,0 MPa a 2,0 MPa, siendo especialmente preferidas presiones de 1,0 MPa a 1,5 MPa. (Todas las presiones indicadas en esta solicitud son presiones absolutas, no manométricas).

20 Se prefiere que la reacción se realice a una temperatura elevada, es decir, por encima de 25 °C. Más preferentemente, la temperatura de reacción es de 40 a 80 °C. La temperatura de reacción más preferentemente es de 50 °C a 60 °C, siendo especialmente preferidas temperaturas de 50 °C a 55 °C. En la práctica, generalmente hay poca necesidad de realizar la reacción a temperaturas por encima de aproximadamente 65 °C, puesto que no se han observado mejoras por encima de esta temperatura.

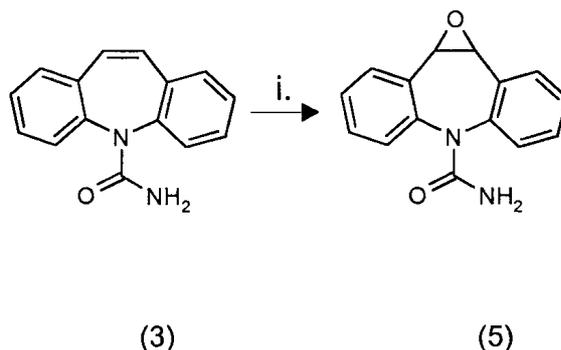
25 Una vez completada la reacción (que normalmente tarda 1-2 horas), el catalizador puede recuperarse por filtración a través de zeolita o sílice, y el filtrado puede evaporarse al vacío. Si se desea, el producto en bruto puede recristalizarse en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo o alcoholes inferiores tales como etanol.

30 Los rendimientos tanto en la transferencia de hidrógeno catalítico como en las reacciones de hidrogenación catalítica normalmente son del 85-90 % y la pureza del producto normalmente es mayor del 98 %.

35 Un proceso específico particularmente preferido es el siguiente. El epóxido (5) se suspende en primer lugar en metanol y se añade una traza de trietanolamina. La suspensión se carga en un autoclave, y se añade una suspensión de catalizador de paladio y agua. Durante 70 minutos, la mezcla se hidrogena a 55 °C y 1,5 MPa. El progreso de la reacción se ensaya por HPLC y cuando el nivel de epóxido es menor que o igual al 1 % a/a, el catalizador se retira por filtración. El filtrado se lava una vez con metanol. La solución de producto combinado se somete después a evaporación (a 70 kPa, 65 °C) y aproximadamente el 80 % de metanol se retira por destilación. Se añade isopropanol y el resto del metanol se retira por destilación. La suspensión resultante se enfría a 0-5 °C para completar la precipitación del compuesto (1). Después del enfriamiento, la mezcla se agita durante 2 horas más a esta temperatura, después se filtra. La torta de filtrado se lava con una mezcla de isopropanol y agua desionizada (el isopropanol y el agua en la mezcla están presentes en una proporción 1:1). Finalmente, el producto se seca a 85 °C al vacío durante varias horas.

40 La 1a,10b-dihidro-6H-dibenz[b,f]oxireno[d]azepin-6-carboxamida (5) se forma preferentemente por un proceso de epoxidación descrito en el documento WO02/96881. Las características principales de este proceso se exponen a continuación y pueden encontrarse detalles adicionales en el documento WO02/96881.

45 La reacción descrita en el documento WO02/96881 transcurre de la siguiente manera:



5 La epoxidación de carbamazepina se realiza deseablemente por adición de exceso de ácido peroxiacético a una suspensión agitada de carbamazepina (3) y un catalizador metálico en un disolvente inerte. La reacción puede realizarse en presencia de una base inorgánica. El ácido peroxiacético es barato y está fácilmente disponible en el mercado como una solución en ácido acético o puede prepararse *in situ* a partir de mezclas de ácido acético y peróxido de hidrógeno (Hudlicky, M. Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, Washington DC, 1990). Preferentemente se usan 1,5-3 equivalentes molares de ácido peroxiacético.

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

15 Los catalizadores preferidos son sales de manganeso (III) y permanganato potásico. Normalmente, es deseable un 0,025-3 % en moles de catalizador para una buena conversión. Si se prefiere, puede usarse un catalizador de transferencia de fase tal como por ejemplo Adogen 464 o Aliquat 336. Si se desea, el catalizador metálico puede estar soportado sobre un soporte inerte tal como alúmina, sílice o arcilla inerte, en forma de polvos, gránulos o perlas, permitiendo una mejor recuperación después de la reacción simplemente por filtración, un factor importante debido a los aspectos medioambientales. Normalmente, es preferible un 2-4 % p/p de catalizador soportado.

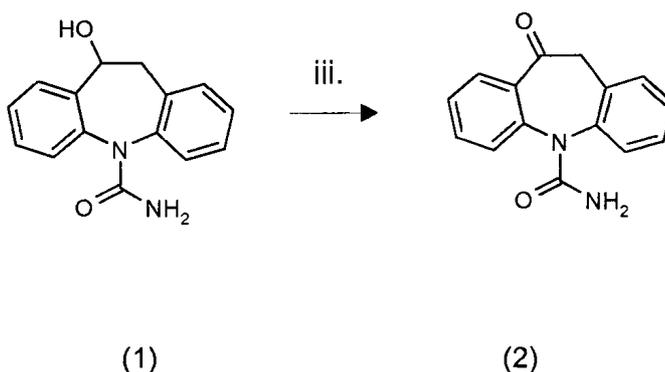
20 Como alternativa y se desea, el orden de adición de los reactivos puede invertirse y la carbamazepina (3) puede añadirse a una solución de ácido peroxiacético y el catalizador en el sistema de disolvente preferido. En cualquier caso, después de que la reacción moderadamente exotérmica se haya completado, la base inorgánica y el catalizador metálico soportado pueden retirarse por filtración y el filtrado puede agitarse con una solución acuosa de sulfito sódico para destruir el exceso de peróxido. La fase orgánica puede separarse después, lavarse con agua y bicarbonato sódico. El epóxido en bruto (5) puede obtenerse por evaporación del disolvente orgánico y puede verificarse, si se desea, a partir de un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como etanol o isopropanol. El rendimiento normalmente está por encima del 85 % y el producto normalmente es >97 % puro por análisis por HPLC.

25 Si se desea, la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) formada por el proceso descrito anteriormente puede convertirse en una sal. Puede resolverse en uno o ambos de sus isómeros R- (+)- y S- (-)-. La sal puede formarse antes o después de la etapa de resolución.

30 La 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) puede usarse como un intermedio en la preparación de otros compuestos importantes.

35 Por ejemplo, la 1a,10b-dihidro-6H-dibenz/b,f/oxireno[d]azepin-6-carboxamida (5) puede usarse para formar oxcarbazepina mediante el proceso descrito en el documento WO02/96881. Las características principales de este proceso se exponen a continuación, y los detalles adicionales pueden encontrarse en el documento WO02/96881.

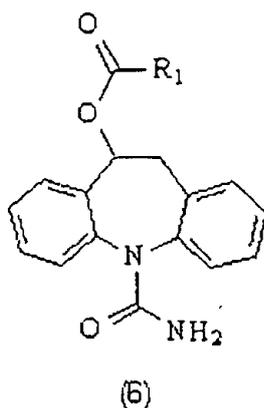
40 La reacción descrita en el documento WO02/96881 transcurre de la siguiente manera:



La oxidación del alcohol (1) se realiza por adición de un exceso de ácido peroxiacético a una suspensión agitada del alcohol (1) y un catalizador metálico en un disolvente adecuado. Si se desea, puede usarse un catalizador de transferencia de fase tal como por ejemplo Adogen 464 o Aliquat 336. Normalmente, se requieren 3-5 equivalentes molares de ácido peroxiacético. Los disolventes adecuados incluyen alcanos clorados tales como por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano. Los catalizadores metálicos preferidos son trióxido de cromo, dióxido de manganeso, acetato de manganeso (III), permanganato potásico, cloruro de cobalto (II) y dicromato potásico y sódico. Si se desea, el catalizador metálico puede estar soportado sobre un soporte inerte tal como alúmina, sílice o arcilla inerte, en forma de polvo, gránulos o perlas permitiendo una mejor recuperación después de la reacción por simple filtración. Normalmente, es preferible un 2-4 % p/p de catalizador soportado y normalmente se usa un 0,5-5 % en moles del catalizador metálico para la reacción de oxidación.

Como alternativa y si se desea, el orden de adición de los reactivos puede invertirse y el alcohol sólido (1) puede añadirse a una solución de ácido peroxiacético y catalizador en el sistema de disolvente preferido. Después de que se haya completado la reacción moderadamente exotérmica, el catalizador metálico soportado puede retirarse por filtración y el filtrado puede agitarse con una solución acuosa de sulfito sódico para destruir el exceso de peróxido. La fase orgánica puede separarse después, lavarse con agua y bicarbonato sódico. La oxcarbazepina en bruto (2) puede obtenerse por evaporación del disolvente orgánico y puede purificarse si se prefiere a partir de un disolvente adecuado tal como acetato de etilo o alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo etanol o isopropanol. El rendimiento normalmente está por encima del 85 % y el producto normalmente tiene una pureza >97 %.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (6):



donde  $R_1$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxiarilo o piridilo; el término alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo significa se refiere a un grupo alicíclico saturado con de 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo se refiere a un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con alcoxi, halógeno o un grupo nitro, comprendiendo dicho método formar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (1) por un método como el descrito anteriormente, tratando después la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (1) para producir el compuesto de fórmula (6). El compuesto de fórmula (6) preferentemente se prepara acilando la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida (1).

El compuesto de fórmula (6) se describe con más detalle en nuestra Patente de Estados Unidos Nº 5753646 cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia. El método puede usarse para producir cualquier

compuesto desvelado en el documento US5753646. Por ejemplo, para producir 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida es posible añadir cloruro de acetilo en diclorometano a una suspensión de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida y piridina en diclorometano, como se describe en el ejemplo 4 del documento US5753646.

5 Los compuestos descritos en los ejemplos 4 a 17 del documento US5753646 pueden producirse por acilación usando el haluro de acilo apropiado. Los compuestos descritos en los ejemplos 18 a 23 pueden producirse usando el ácido carboxílico apropiado. Por tanto, usando la presente invención es posible producir los siguientes compuestos:

- 10
1. 10-acetoxi
  2. 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  3. 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  4. 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 15 5. 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  6. 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  7. 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  8. 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  9. 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 20 10. 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  11. 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  12. 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  13. 10-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  14. 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 25 15. 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  16. 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  17. 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  18. 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  19. 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 30 20. 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  21. 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  22. 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  23. 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  24. 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 35 25. 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  26. 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  27. 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - 40 (30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
  - (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida

Como se ha mencionado anteriormente, la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida puede resolverse en sus estereoisómeros (R)- (+)- y (S)- (-)-, con lo que pueden producirse el estereoisómero (R)- (+)- o (S)- (-)- de los compuestos (1) a (31) anteriores.

Estos compuestos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (tales como sales), pueden usarse en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el propio compuesto, o el derivado, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones tienen propiedades anticonvulsivas y pueden usarse en el tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso central y periférico, tales como epilepsia.

La invención desvelada en este documento se ejemplifica mediante los siguientes ejemplos de preparación, que no deben considerarse limitantes del alcance de la divulgación. Debe entenderse que la invención no está limitada a los detalles exactos de operación, puesto que resultarán evidentes modificaciones equivalentes u obvias para los expertos en la materia.

#### Ejemplo 1: 1a,10b-dihidro-6H-dibenz/b,f/oxireno[d]azepin-6-carboxamida (5)

60 A una suspensión agitada de carbamazepina (3) (200 g, 847,5 mmol) y carbonato sódico (287,4 g, 2711 mmol) en diclorometano (1000 ml) se le añadieron comprimidos de permanganato potásico soportado sobre alúmina (3,5 % p/p, 3,46 g, 0,77 mmol). Posteriormente, se añadió ácido peroxiacético (solución al 39 % en ácido acético, 432 ml, 2538 mmol) gota a gota durante una hora, provocando un aumento gradual en la temperatura hasta el reflujó moderado del disolvente. La mezcla se agitó durante veinte minutos y después se dejó reposar durante veinte minutos. El carbonato sódico y el catalizador soportado se retiraron después por filtración y se lavaron con diclorometano (200 ml); las perlas de alúmina se separaron a partir de carbonato sódico por tamizado a través de un

tamiz. El filtrado combinado después se agitó con una solución acuosa de sulfito sódico (20 g) y bicarbonato sódico (20 g) en agua (250 ml) durante una hora. Las fases se separaron después y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), agua otra vez (100 ml) y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron.

5 La evaporación del disolvente (evaporador rotatorio, presión del aspirador de agua, 40 °C) dio el epóxido en bruto (5) como un sólido de color beige que cristalizó en acetato de etilo (100 ml) dando el producto como un sólido blanquecino, 194,2 g, (rendimiento del 91 %).

Ejemplo 2 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b.f/azepin-5-carboxamida (1)

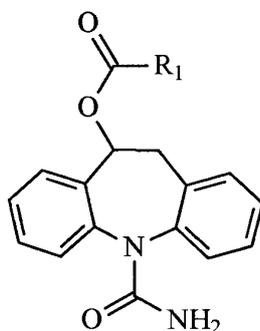
10 A 105 g de agua se le añadieron epóxido húmedo (es decir, 69,5 g seco), 600 ml de metanol y 1,9 ml de trietilamina. La suspensión se agitó durante 10 min a 20-30 °C y después se transfirió a un autoclave de acero industrial de 100 ml y se aclaró con 100 ml de etanol. Se le añadió una suspensión de 0,89 g de paladio sobre carbón (50 % de agua en húmedo) en 10 ml de agua. Se enjuagó con 10 ml de agua. Después de la inertización con nitrógeno (3 veces) el  
15 autoclave se lavó abundantemente con hidrógeno (2 veces). La hidrogenación se realizó a 10-15 bar de presión de H<sub>2</sub> y 50-55 °C (1000 rpm, tiempo de reacción aproximadamente 70 min). Después de completarse el consumo de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más para asegurar una conversión completa. La conversión se comprobó mediante un ensayo del proceso (HPLC: epóxido < = 1,0 % a/a). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se lavó con 80 ml de metanol. El filtrado se concentró al vacío (70-75 kPa, temperatura del  
20 destilado 51-61 °C) desde aproximadamente 900 ml hasta 180-190 ml. El residuo se enfrió a aproximadamente 40-45 °C y se añadieron 200 ml de isopropanol. La destilación se repitió (100 kPa, 70-80 °C, aproximadamente 145 ml de destilado) para retirar el metanol completamente. El residuo se enfrió a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante al menos 2 horas para la cristalización. El precipitado se filtró y se lavó con 80 ml de isopropanol / agua (1:1). El producto húmedo (aproximadamente 68 g) se secó al vacío para producir 58,8 g de alcohol racémico.  
25 [Rendimiento 82 %]

Se apreciará que la invención descrita anteriormente puede modificarse dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) mediante apertura de anillo de 1a,10b-dihidro-6H-dibenz/b,f/oxireno[d]azepin-6-carboxamida (5), **caracterizado por que** la apertura de anillo se realiza en condiciones de presión elevada, siendo la presión de 200 kPa a 4,0 MPa.
- 10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la apertura de anillo se realiza por hidrogenación catalítica con hidrógeno gaseoso a presión elevada en presencia de un catalizador, en el que la presión es de 200 kPa a 4,0 MPa.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la presión es de 500 kPa a 4,0 MPa.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la presión es de 1,0 MPa a 1,5 MPa.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 40 °C a 65 °C.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 50 °C a 60 °C.
- 20 7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de apertura de anillo se realiza en presencia de un catalizador metálico.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador metálico usado en la reacción de apertura de anillo es un 0,001-0,01 % en moles de paladio, basado en la cantidad 1a,10b-dihidro-6H-dibenz/b,f/oxireno[d]azepin-6-carboxamida (5).
- 25 9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de apertura de anillo se realiza en presencia de una base orgánica que es trietilamina.
- 30 10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de apertura de anillo se realiza en un disolvente seleccionado entre hidrocarburos clorados, alcoholes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y mezclas de los mismos.
- 35 11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reacción de apertura de anillo se realiza en presencia de metanol, agua y trietilamina.
12. Un proceso para la preparación de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (2) que comprende preparar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, oxidando después 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) por reacción con ácido peroxiacético en presencia de un catalizador metálico en un disolvente sustancialmente inerte.
- 40 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (6):



(6)

- 45 donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; el término alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo significa un grupo alicíclico saturado con de 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo significa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo
- 50 alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo dicho método formar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-

carboxamida (1) mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, tratando después la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (1) para producir el compuesto de fórmula (6).

- 5 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula (6) se prepara acilando la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida.
- 10 15. Un proceso para la preparación de 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida que comprende formar 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, acilando después la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida con cloruro de acetilo.