

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 816**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 11152286 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2319836**

54 Título: **Reducción catalítica asimétrica de oxcarbazepina**

30 Prioridad:

**29.07.2005 GB 0515690**

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

**08.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;  
GRASA, GABRIELA ALEXANDRA y  
ZANOTTI-GEROSA, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 562 816 T3**

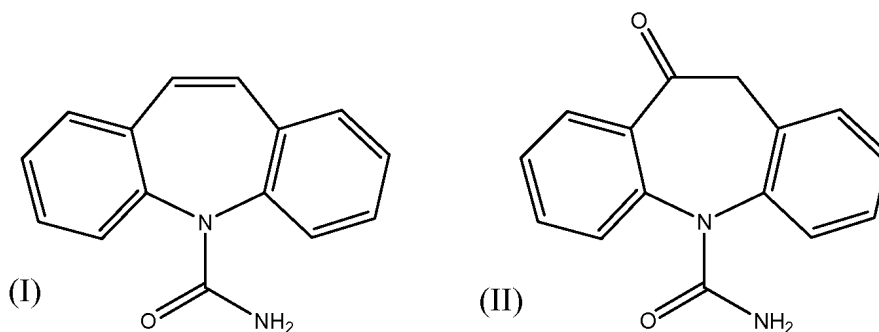
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

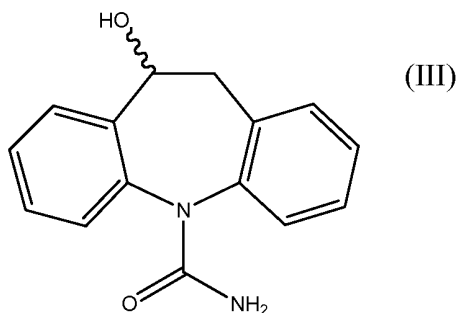
Reducción catalítica asimétrica de oxcarbazepina

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

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



- 10 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 la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (III):



- 15 El documento WO 02/096881 desvela un procedimiento de dos etapas para la preparación racémica de (III) a partir de carbamazepina. El documento WO 02/092572 desvela un procedimiento para la preparación de 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 intermedios en la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida y (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida, dos fármacos mono-isoméricos que se pueden usar para tratar la epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso central (Benes y col., US 5.753.646).

- 20 El documento WO 2004/031155 desvela un procedimiento para la preparación enantioselectiva de los enantiómeros (S) y (R) de (III) por reducción asimétrica de oxcarbazepina. La reducción asimétrica se realiza en presencia de un catalizador de rutenio y una fuente de hidruro. Se puede formar un catalizador adecuado a partir de  $[RuCl_2(p\text{-cimeno})]_2$  y (S,S)-N-(4-toluenosulfonil)-difeniletildiamina (en lo sucesivo denominada (S,S)-TsDPEN). Como fuente de hidruro se usa una mezcla de ácido fórmico y trietilamina (en una relación molar de 5:2). El procedimiento desvelado usa una relación de sustrato:catalizador muy baja, es decir, una alta cantidad de catalizador, (por ejemplo, una relación de 86:1 en el Ejemplo 1). La primera desventaja importante de usar una cantidad tan alta de catalizador es que el nivel residual de rutenio metálico, el contaminante más poco deseable en el producto, será alto y difícil de eliminar, y por lo tanto el producto será inadecuado para su uso como principio activo farmacéutico (PAF) o como intermedio de la última etapa de un PAF. Existen directrices reguladoras para los metales residuales derivados de catalizadores y los límites de concentración oral para los residuos de rutenio están controlados de forma particularmente estricta. La segunda desventaja importante es que el catalizador de rutenio es caro. El sistema catalizador descrito en el documento WO 2004/031155 es muy ineficiente, y la contribución en costes solo del sistema catalizador impide que el procedimiento sea económicamente viable para fines de fabricación a gran escala.

- 35 El procedimiento desvelado 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). Hay fuentes comerciales disponibles de la mezcla de ácido fórmico/trietilamina (formiato de trietilamonio), pero la mezcla es cara. El exceso considerable de ácido fórmico usado en el procedimiento es potencialmente peligroso puesto que el ácido fórmico puede

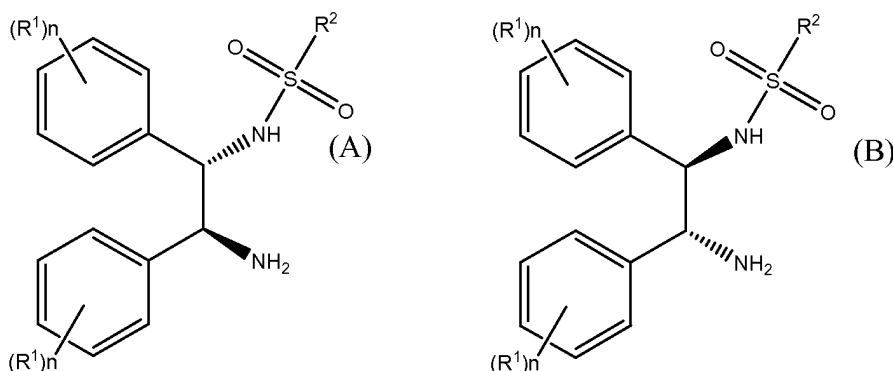
descomponerse en presencia del catalizador, provocando la liberación gradual o espontánea de dióxido de carbono e hidrógeno gaseoso inflamable, además de provocar la acumulación de presión dentro de la vasija del reactor. La degradación prematura de la fuente de hidruro también significa que la reacción de reducción se ralentiza considerablemente y no alcanza la conversión completa, incluso con tiempos de reacción prolongados, por lo que la reacción es incluso menos eficiente y, en última instancia, proporciona un producto de baja pureza.

En los ejemplos del documento WO 2004/031155, el producto en bruto obtenido por reducción asimétrica de oxcarbapentina se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La purificación a escala por cromatografía es lenta, cara y en muchos casos poco práctica debido a su baja producción. El procedimiento desvelado en el documento WO 2004/031155 no es adecuado para su uso a gran escala en términos de eficiencia y no se puede considerar un procedimiento de fabricación viable a escala industrial en términos económicos.

Wu, Xiaofeng y col.: "Insight into and practical application of pH-controlled asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44(22), 3407-3411" desvela el uso del control del pH en la hidrogenación de transferencia asimétrica de derivados de acetofenona. Este documento no menciona el uso de disolventes apróticos polares.

La presente invención pretende proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida, en el que el procedimiento se puede adaptar fácilmente a la producción de lotes de tamaño industrial. De forma sorprendente, se ha ideado un procedimiento que puede proporcionar altos rendimientos de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida ópticamente puras, usando una cantidad muy reducida de catalizador (es decir, una alta relación de sustrato/catalizador).

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida, por reducción de oxcarbapentina en presencia de un catalizador, un disolvente que comprende al menos un disolvente aprótico polar, 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 grupo arilo o un ligando aril-alifático, con un ligando de fórmula (A) o de fórmula (B):



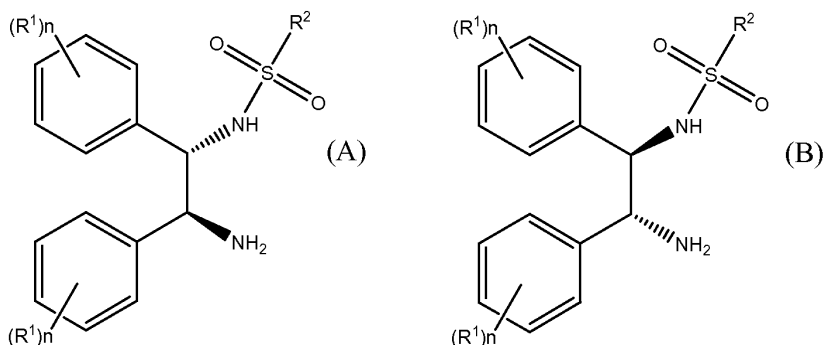
en la que  $R^1$  se selecciona entre alcoxi  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$ , n es un número de 0 a 5, y cuando n es un número de 2 a 5,  $R^1$  pueden ser iguales o diferentes, y  $R^2$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido;

en la que la fuente de hidruro es  $NR^3R^4R^5$  y ácido fórmico, o  $[R^3R^4R^5NH][OOCH]$  y opcionalmente ácido fórmico, o  $[M][OOCH]_x$  y ácido fórmico, en las que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son alquilo  $C_{1-6}$ , M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y x es 1 o 2, y en el que durante el procedimiento se mantiene un pH de 6,5 a 8.

La presente invención hace posible la obtención de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida ópticamente pura. La expresión "ópticamente pura" se usa para incluir compuestos que tienen una pureza óptica del 75 al 100 %, preferentemente del 92 al 99,5 %, más preferentemente del 96 al 99,5 %. En una realización, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida tiene una pureza óptica en el intervalo del 92 al 100 %.

Los inventores han comprobado que mediante el control del pH de la reacción, ahora es posible lograr altos rendimientos aislados de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida ópticamente pura usando cantidades aceptablemente bajas de catalizador y de los reactivos fuente de hidruro. La cantidad de rutenio residual en el producto resultante es muy baja, por lo que es aceptable para su uso como intermedio de un PAF. Ahora el procedimiento se puede realizar de forma conveniente a gran escala, y es económicamente viable debido a la menor contribución de costes del catalizador, a un procedimiento de aislamiento simplificado y a la mejora de los rendimientos.

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



5

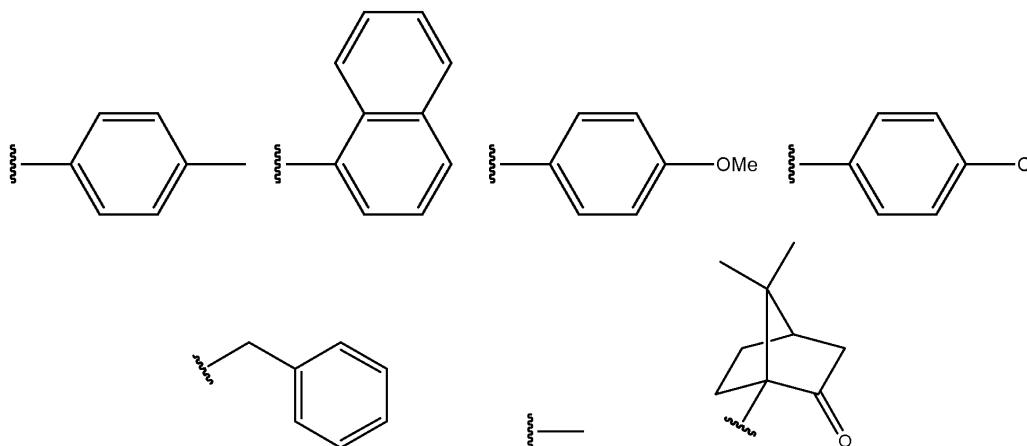
en la que X es cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro; L es un ligando de arilo o aril-alifático tal como *p*-cimeno (isopropilmetilbenceno), benceno, hexametilbenceno o mesitileno, y preferentemente es *p*-cimeno. R<sup>1</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub>, y n es un número de 0 a 5. Cuando n es un número de 2 a 5, R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente, n es 0 o 1 y cuando n es 1, R<sup>1</sup> preferentemente es un grupo metoxi o metilo. Lo más preferentemente, R<sup>1</sup> es un grupo metoxi en posición para.

10

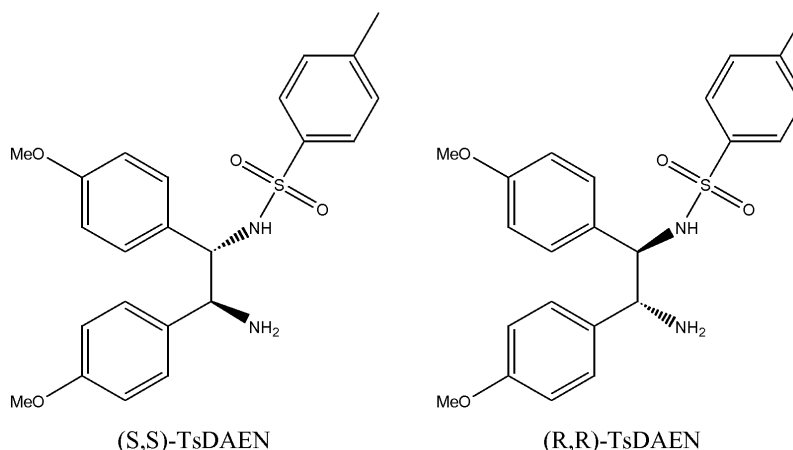
R<sup>2</sup> es un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido, en el que el alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica o puente y el alquilo, arilo o alcarilo pueden estar sustituidos por grupos alquilo, alcoxi, halógeno o ceto. Cuando el grupo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

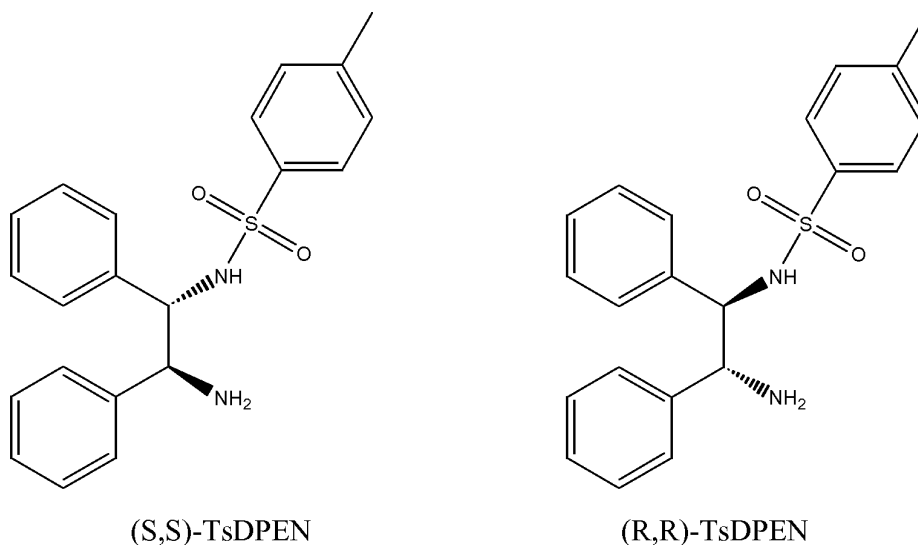
A continuación se muestran grupos R<sup>2</sup> preferidos:

15



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





Los ligandos más preferidos son (S,S)-TsDAEN y (R,R)-TsDAEN. De forma sorprendente se ha descubierto que la sustitución de los anillos fenilo, en particular por un sustituyente metoxi da lugar a un catalizador que tiene una mayor eficiencia para la reducción asimétrica de oxcarbazepina. Por consiguiente, para la preparación de (S) y (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida a partir de la oxcarbazepina se requieren cantidades mucho más bajas de este catalizador en comparación con otros ligandos.

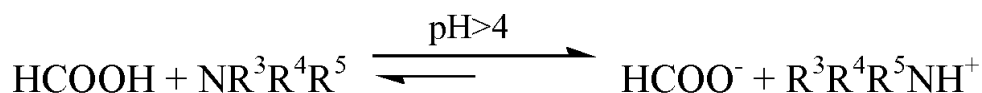
Los procedimientos que usan catalizadores formados a partir de los ligandos de fórmula (A) proporcionan (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida y los procedimientos que usan catalizadores formados a partir de ligandos de fórmula (B) proporcionan (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo/b,f/azepin-5-carboxamida.

El catalizador preferentemente se prepara *in situ*, por ejemplo, mediante la combinación de  $[\text{RuX}_2\text{L}]_2$  y el ligando de fórmula (A) o (B) en atmósfera inerte en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF). La Figura 1 proporciona un ejemplo del ciclo catalítico que se cree tiene lugar (la fuente de hidruro en este ejemplo es  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ ).

La relación molar de oxcarbazepina al catalizador de rutenio (que es equivalente a la relación molar de oxcarbazepina a rutenio) de forma conveniente es de al menos 500:1, preferentemente de al menos 1000:1, más preferentemente de al menos 1500:1. El procedimiento se puede realizar con éxito a una relación molar de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de 2700:1, por lo tanto, se prevé que el procedimiento se pueda usar con ventaja a relaciones de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de al menos 2000:1, más preferentemente de al menos 2500:1. Se espera que el procedimiento pueda funcionar con relaciones de oxcarbazepina a catalizador de rutenio de al menos 3000:1. No se prefieren relaciones molares inferiores a 500:1 debido a que el catalizador de metal precioso es caro y puede dar lugar a niveles inaceptablemente altos de rutenio residual en el producto aislado. El procedimiento de la invención en la que se controla el pH de la mezcla de reacción permite unas relaciones de sustrato:catalizador significativamente mejores en comparación con los procedimientos de la técnica anterior en los que no se controla el pH, por ejemplo, el procedimiento del Ejemplo 1 del documento WO 2004/03115 usa una oxcarbazepina a una relación de rutenio de 86:1.

La fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  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  $\text{C}_{1-6}$ , M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y x es 1 o 2.  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  pueden ser iguales o diferentes, pero preferentemente son todos iguales. Los grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  pueden ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Preferentemente  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son etilo, propilo o butilo, más preferentemente etilo. M preferentemente es Na, Li o K, lo más preferentemente Na. Cuando M es un metal alcalino, x es 1, y cuando M es un metal alcalinotérreo, x es 2.

Los reactivos  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ , por ejemplo,  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ , están disponibles en el mercado.  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  se usa habitualmente en reacciones de reducción asimétrica, pero se sintetiza a partir  $\text{H}_2$ ,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NEt}_3$  en presencia de un catalizador de rutenio y por lo tanto es caro, por lo que es deseable minimizar el uso de este tipo de reactivo. Cuando el ácido fórmico y  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  se mezclan en una cantidad estequiométrica, se produce el siguiente equilibrio ácido-base:



A pH bajo, la fuente de hidruro se encuentra en su forma ácida, mientras que a pH más alto, se encuentra en su forma de 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, preferentemente trietilamina y ácido fórmico. Esta realización evita el uso de los reactivos de  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$  caros. De forma conveniente, la  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  se añade a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Preferentemente se añaden menos de dos equivalentes de  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , lo más preferentemente alrededor de un equivalente. Se puede minimizar la cantidad de ácido fórmico que se añade a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Esto es ventajoso debido a que 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. De forma conveniente, se añaden menos de 1,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento, preferentemente menos de 1 equivalente, lo más preferentemente menos de 0,2 equivalentes. Si se añade menos de 1 equivalente de ácido fórmico al comienzo del procedimiento, además se debe añadir ácido fórmico durante el transcurso de la reacción, proporcionando 1-3 equivalentes aproximadamente de ácido fórmico en total. En una realización, 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.

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

En una tercera realización de la invención, la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ , preferentemente  $\text{NaOOCH}$ , y ácido fórmico. De forma conveniente, el  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  se añade a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento. Preferentemente se usan menos de dos equivalentes de  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ , preferentemente alrededor de un equivalente. De forma conveniente, se añaden menos de 1,5 equivalentes de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo del procedimiento, preferentemente menos de 1 equivalente, lo más preferentemente menos de 0,2 equivalentes. Si se añade menos de 1 equivalente de ácido fórmico al comienzo del procedimiento, además se debe añadir ácido fórmico durante el transcurso de la reacción, proporcionando 1-3 equivalentes aproximadamente de ácido fórmico en total. En una realización, 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.

El procedimiento de la invención permite menores cantidades de reactivos fuente de hidruro que los procedimientos de la técnica anterior, por ejemplo, el procedimiento del documento WO 2004/03115, en el que no se controla el pH, usa siete equivalentes de ácido fórmico y 2,7 equivalentes de trietilamina. En particular, el procedimiento de la presente invención minimiza los peligros asociados a la adición de grandes cantidades de ácido fórmico a la mezcla de reacción al comienzo de la reacción.

El pH de la mezcla de reacción se mantiene entre 6,5 y 8 durante el transcurso de la reacción. El control del pH es esencial para proporcionar buenas conversiones y unos rendimientos de productos aceptablemente altos, preferentemente por encima del 85 %, al tiempo que se usan cantidades aceptablemente bajas de catalizador (por ejemplo una relación de sustrato:catalizador de 500 o superior). El pH se puede controlar por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, pero un procedimiento preferido es usar un electrodo de Hamilton relleno de gel como se describe en los Ejemplos de la presente invención.

El procedimiento preferido para controlar el pH es añadir ácido fórmico de manera controlada durante el transcurso de la reacción, por ejemplo mediante valoración. Lo más preferentemente, el pH se mantiene entre 7,0 y 7,8 mediante la adición controlada de ácido fórmico durante el transcurso de la reacción. 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 a continuación se puede añadir más ácido fórmico según sea necesario para mantener el pH. Sin embargo, se prefiere no añadir ácido fórmico a la mezcla de reacción cuando se añada  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , y todo el ácido fórmico se añade de una manera gradual y controlada, por ejemplo, gota a gota por valoración, manteniendo así el pH entre 6,5 y 8. Se prefiere añadir todo el ácido fórmico de una manera gradual y controlada puesto que esto minimiza los peligros asociados a la descomposición del ácido fórmico. En la segunda realización de la invención, donde la fuente de hidruro comprende  $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ , se prefiere no añadir 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, por ejemplo, gota a gota por valoración, manteniendo así el pH entre 6,5 y 8. En la tercera 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 a continuación se puede añadir ácido fórmico adicional según sea necesario para mantener el pH. Sin embargo, se prefiere no añadir ácido fórmico a la mezcla de reacción cuando se añada  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ , y todo el ácido fórmico se añade de una manera gradual y controlada, por ejemplo, gota a gota por valoración, manteniendo así el pH entre 6,5 y 8.

La solubilidad de la oxcarbazepina es sensiblemente baja en la mayoría de disolventes del procedimiento farmacéuticamente aceptables, incluso a temperaturas elevadas. Los disolventes adecuados pueden comprender

dimetilformamida (DMF), acetato de etilo (EtOAc), acetonitrilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano y/o agua. El disolvente comprende al menos un disolvente aprótico polar tal como DMF o acetonitrilo, ya que estos disolventes son miscibles con ambas fases orgánica e inorgánica. De forma sorprendente, los disolventes de grado reactivo no desoxigenados convencionales son adecuados para su uso en el procedimiento de la presente invención. Un sistema disolvente preferido para el procedimiento de la presente invención es una mezcla de dos o más disolventes seleccionados entre 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 disolvente comprende convenientemente el 0-25 % de DMF, el 0-25 % de agua y el 75-95 % de EtOAc, o el 0-25 % de acetonitrilo, el 0-25 % de agua y el 75-95 % de EtOAc, preferentemente el 0-20 % de DMF, el 5-20 % de agua y el 80-90 % de EtOAc. El disolvente más preferido es el 10 % de DMF, el 10 % de agua y el 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 disolvente comprende convenientemente el 5-25 % de DMF y el 75-95 % de EtOAc, el 5-25 % acetonitrilo y el 75-95 % de EtOAc, el 5-25 % de DMF y el 75-95 % de agua, o el 5-25 % de acetonitrilo y el 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 disolvente de forma conveniente comprende el 0-25 % de DMF, el 0-25 % de agua y el 75-95 % de EtOAc, o el 0-25 % de acetonitrilo, el 0-25 % de agua y el 75-95 % de EtOAc, preferentemente el 0-20 % de DMF, el 5-20 % de agua y el 80-90 % de EtOAc.

En una realización particular del procedimiento, la reducción se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Catalizadores de transferencia de fase adecuados incluyen haluros de alquil amonio cuaternario, tales como por ejemplo  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ . La relación de catalizador de transferencia de fase a catalizador de forma conveniente es de 0,01 a 0,5, preferentemente de aproximadamente 0,1.

La reacción se puede realizar a diferentes temperaturas y presiones. En una realización, el procedimiento se realiza en condiciones de reflujo. De forma conveniente, la reacción se realiza a presión atmosférica y a la temperatura de reflujo del sistema disolvente preferido. Para los sistemas disolventes más preferidos es adecuada una temperatura externa de 100 a 120 °C, más preferentemente de 105 a 110 °C.

El tiempo de reacción dependerá de factores clave tales como la relación de oxcarbapina a catalizador. Preferentemente, la reacción se debe completar en menos de 36 horas, más preferentemente en menos de 24 horas y se han logrado altos rendimientos mediante la aplicación del procedimiento de la presente invención en tiempos de reacción de menos de 24 horas a relaciones de oxcarbapina a catalizador incluso superiores a 2000:1.

En una realización, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se aísla por adición de metil ter-butil éter (MTBE) y filtración, o por precipitación en metanol/agua o metanol/MTBE a 0-5 °C. En una realización alternativa, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se precipita mediante la eliminación del disolvente de reacción, mientras se añade agua para mantener el volumen de reacción a un nivel esencialmente constante. En la realización alternativa, el precipitado de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se aísla por filtración seguido de resuspensión en acetato de etilo y filtración.

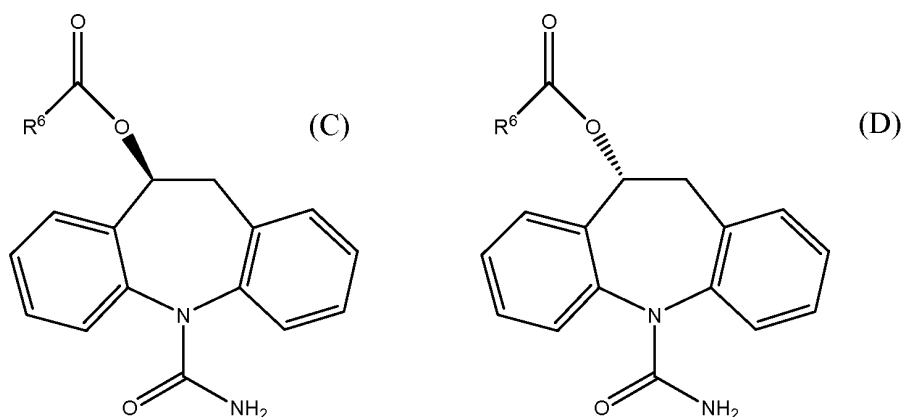
En la primera realización de la invención en la que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico, el producto puede precipitar espontáneamente de la mezcla de reacción mientras se enfría desde la temperatura de reflujo. Antes de la filtración a la mezcla de reacción se le añade un disolvente adecuado, preferentemente metil ter-butil éter (MTBE). 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 por precipitación del producto en bruto a partir de mezclas de disolventes adecuados, preferentemente metanol/agua o metanol/MTBE a 0-5 °C. Los procedimientos de preparación son particularmente simples en comparación con procedimientos de la técnica anterior, tales como los descritos en el documento WO 2004/031155 en el que el procedimiento de tratamiento requiere la neutralización del exceso de ácido fórmico, extracción, secado, evaporación del disolvente y cromatografía súbita. Estos procedimientos no son adecuados para la fabricación a gran escala. En la presente invención los procedimientos de tratamiento sencillos producen un contenido de rutenio residual aceptablemente bajo en el producto aislado, de acuerdo con su uso previsto como intermedio final en la fabricación de PAF.

En una realización alternativa, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se puede precipitar mediante la eliminación del disolvente de reacción, mientras se añade agua para mantener el volumen de reacción a un nivel esencialmente constante. El disolvente de reacción, que preferentemente es acetato de etilo, se puede extraer por destilación. La temperatura de destilación preferentemente es de al menos 60 °C. Normalmente, el peso de agua que sustituye el disolvente de reacción puede estar en el intervalo del 80 al 120 %, más preferentemente del 90 al 110 % del peso del disolvente extraído. En esta realización, el aislamiento del precipitado de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se puede realizar posteriormente por filtración, y se puede purificar más, preferentemente por resuspensión en un disolvente, que preferentemente es acetato de etilo y re-filtración.

Otra ventaja de la presente invención es que es posible realizar la reacción con una alta concentración de sustrato,

por ejemplo 0,5-1,5 M, de modo que la eficiencia volumétrica de la reacción es muy buena. Esto es especialmente relevante cuando se considera la fabricación a gran escala.

La (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi 5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida producida de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se puede usar como PAF y se formula en productos farmacéuticos acabados, o se puede convertir mediante transformación química en otro PAF, por ejemplo, se puede proporcionar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida mediante la esterificación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida. La presente invención además proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (C) o (D)



en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, 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/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida de acuerdo con la invención, y una segunda etapa, en el que se acila la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida. Los compuestos producidos de acuerdo con este procedimiento pueden ser ópticamente puros, en el que ópticamente puro significa compuestos que tienen una pureza óptica del 75 al 100 %, preferentemente del 92 al 99,5 %, más preferentemente del 96 al 99,5 %.

R<sup>6</sup> puede ser alquilo C<sub>1-18</sub> lineal o ramificado, que puede estar sustituido por halógeno (F, Cl, Br o I). También puede ser cicloalquilo (un grupo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturado) o arilo (fenilo no sustituido o fenilo sustituido por un grupo alcoxi, halógeno o nitro). Preferentemente, R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>. Los compuestos de fórmula (C) y (D) se describen adicionalmente en la patente de Estados Unidos 5.753.646. Procedimientos de acilación adecuados se describen en la patente de Estados Unidos 5.753.646 y en el documento WO 02/092572, por ejemplo, la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-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/azepin-5-carboxamida.

También se pueden convertir los estereoisómeros correspondientes de los siguientes compuestos adicionales a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida usando un procedimiento adecuado, como se describe en la patente de Estados Unidos 5.753.646:

- (1) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (2) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (3) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (4) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (5) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (6) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (7) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (8) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (9) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (10) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (11) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (12) 10-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (13) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (14) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (15) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (16) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (17) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (18) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida
- (19) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida



- (20) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (21) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (22) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (23) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 5 (24) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (25) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (26) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (27) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (28) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 10 (29) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida  
 (30) 10-(2-cloropropioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida

La invención se describe ahora con referencia a ejemplos, que no pretenden ser limitantes de la misma.

#### **Ejemplo 1: Reducción asimétrica de oxcarbazepina usando $\text{NET}_3$ y adición a pH controlado de $\text{HCOOH}$**

En un matraz de fondo redondo de 2 l y 5 bocas se cargó oxcarbazepina (635 mmol, 169 g). El matraz estaba  
 15 equipado con dos condensadores de reflujo de agua conectados a una línea de Schlenk (se usaron dos  
 condensadores de reflujo para lograr dos vías de escape para el  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2$  gaseosos que se desprenden de la  
 reacción), una bureta para su valoración y un electrodo de Hamilton relleno de gel ajustado con un tapón de rosca  
 hueco GL25 equipado con un anillo de PTFE/silicona. Al material de partida en corriente de  $\text{N}_2$ , se le añadió EtOAc  
 (480 ml, desgasificado, grado HPLC),  $\text{H}_2\text{O}$  (48 ml, desgasificada, grado HPLC) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 eq., 699 mmol, 97,5 ml,  
 20 desgasificada, Fluka, 99,9 % pura) con la ayuda de una probeta graduada. El catalizador (formado por separado *in*  
*situ* en un tubo Schlenk de 50 ml en atmósfera de corriente de  $\text{N}_2$  con agitación  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0,1588 mmol,  
 97,2 mg) y (S,S)-TsDAEN (2,2 eq. con respecto al precursor de dímero metálico inyectado, 0,3493 mmol, 159 mg)  
 en DMF (13 ml, desgasificada, anhídrica) a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. El tubo de Schlenk se  
 25 enjuagó con pequeñas porciones de la DMF restante (5 x 7ml) y se inyectó a la mezcla de reacción. La combinación  
 de disolventes en este punto era del 10 % de DMF-10 % de  $\text{H}_2\text{O}$ -80 % de EtOAc (v/v/v) y la concentración del sustrato  
 antes de la valoración era de 1,1 M. El matraz de fondo redondo se puso en un baño de aceite precalentado a  
 105 °C y la mezcla de reacción se agitó magnéticamente a reflujo ( $T_{\text{baño de aceite}} = 105 \text{ °C}$ ,  $T_{\text{interna}} = 72-77 \text{ °C}$ ). Una vez  
 que la mezcla de reacción comenzó el reflujo, el pH de la reacción era de 8,8 aproximadamente. En este punto se  
 30 inició la valoración/adición lenta con solución de  $\text{HCOOH}$  12,5 M en el 20 % de DMF/EtOAc. El pH se llevó  
 lentamente a 7,4 y a continuación se mantuvo constante a este valor durante 12 horas añadiendo lentamente la  
 solución de  $\text{HCOOH}$ . La conversión por HPLC después de 15 horas fue del 99 %. La agitación adicional hasta 20  
 horas produjo la formación de un precipitado de color blanco y el 1 % de oxcarbazepina restante no se había  
 consumido. Durante la reacción se habían consumido un total de 3,7 eq. de  $\text{HCOOH}$  aproximadamente respecto al  
 material de partida. La concentración total de sustrato/producto al final de la reacción fue 0,86 M. Después de 20  
 35 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 80 °C aproximadamente, se añadieron 500 ml de MTBE a la mezcla de  
 reacción y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30  
 minutos aproximadamente, se filtró y el precipitado se lavó varias veces con porciones frías de MTBE hasta que el  
 filtrado se volvió incoloro. El precipitado blanco resultante se secó al aire, y a continuación a alto vacío,  
 40 proporcionando un polvo blanco: 95 % de rendimiento aislado (152 g). HPLC: 99,6 % del producto, 97,8 % de e.e.,  
 0,4 % de oxcarbazepina.

Debido a que, en 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 temperatura de reflujo, no se evaporó disolvente durante el tratamiento. La  
 45 solubilidad muy baja del producto en MTBE permite no solo la precipitación adicional 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 una pérdida en el rendimiento aislado. El nivel de rutenio en el producto estaba entre 5-50  
 ppm.

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

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 500 ml se cargó oxcarbazepina (159 mmol, 40 g). El matraz estaba  
 50 equipado con un condensador de reflujo de agua conectado a una línea Schlenk, una bureta para su valoración y un  
 electrodo de Hamilton relleno de gel ajustado a través de un tapón de rosca hueco GL25 con un anillo de  
 PTFE/silicona. El matraz se sometió a arrastre con  $\text{N}_2$  durante aproximadamente 30 minutos. Al material de partida  
 en corriente de  $\text{N}_2$  se le añadió EtOAc (78 ml, desgasificado, anhídrico) y  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  disponible en el mercado en  
 55 Fluka (1,07 eq., 170 mmol, 25 ml, desgasificado, Fluka) mediante una jeringa. Se inyectó el catalizador (formado *in*  
*situ* por separado en un tubo Schlenk de 20 ml por agitación)  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (0,0265 mmol, 16,2 mg) y (S,S)-  
 TsDAEN (2,2 eq. respecto al precursor de dímero metálico, 0,0582 mmol, 25 mg) en DMF (5 ml, desgasificada,  
 anhídrica) a temperatura ambiente durante 10-15 minutos. El tubo de Schlenk se enjuagó con pequeñas porciones de  
 la DMF restante (5 x 3 ml) y se inyecta a la mezcla de reacción. La combinación de disolvente en este punto era un  
 60 20 % de DMF-80 % de EtOAc (v/v) y la concentración de oxcarbazepina antes de la valoración era de 1,3 M. El  
 matraz de fondo redondo se puso en un baño de aceite precalentado a 105 °C y la mezcla de reacción se agitó

5 magnéticamente a reflujo ( $T_{\text{baño de aceite}} = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Una vez que la mezcla de reacción comenzó el reflujo, el pH de la  
 10 reacción era de 6,8 aproximadamente. La mezcla de reacción se volvió lentamente de color púrpura y el pH  
 15 comenzó a aumentar a medida que se consumía el HCOOH del formiato de trietilamonio. Cuando el pH alcanzó 7,4  
 -7,45 se inició la valoración/adición lenta con una solución de HCOOH 12,5 M en el 20 % de DMF/EtOAc. El pH se  
 mantuvo a pH = 7,4 durante 12 h con la adición lenta de la solución de HCOOH. Después de 17 h la mezcla de  
 reacción era de un color púrpura claro, con algo de descomposición del catalizador observada en las paredes del  
 matraz. La conversión por HPLC después de 17 h fue del 98 %. En este punto el pH de la solución era de 7,8 y se  
 prosiguió con la adición de más solución de HCOOH a 7,7. La agitación adicional hasta 23 horas dio lugar a una  
 conversión del 99 %. Durante la reacción se habían consumido 4,7 eq. de HCOOH aproximadamente 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 disolvente se volvió a eliminar. Se  
 añadieron 15 ml de MeOH y la pasta blanca se calentó a reflujo durante 5 minutos aproximadamente y a  
 continuación se añadieron lentamente 250 ml de MTBE a esta mezcla a reflujo. La mezcla resultante se agitó a  
 reflujo durante 30 min, se enfrió a TA y a continuación a 0-5  $^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró en frío  
 y se lavó con porciones frías de MTBE hasta que el filtrado se volvió incoloro (8 x 50 ml). El precipitado blanco  
 resultante se secó al aire, y a continuación a alto vacío, proporcionando un polvo blanco: 94 % de rendimiento  
 aislado (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 del pH (la fuente de hidruro es $\text{NEt}_3$ y HCOOH)**

20 Las reacciones se realizaron usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1. La relación de sustrato/catalizador  
 era de 2000 y el disolvente era el 20 % de  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ . El ligando era (S,S)-Ts-DAEN. 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  
 durante el transcurso de la reacción para mantener un pH de 7,4. En el ejemplo comparativo 1, se pre-mezclan 4,4  
 25 eq. de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 4 eq. de HCOOH en  $\text{H}_2\text{O}$  y se añaden a la mezcla de reacción en EtOAc al comienzo de la reacción.  
 La Tabla 1 muestra los resultados del Ejemplo 3 y del ejemplo comparativo 1:

**Tabla 1**

	Fuente de hidruro	Hora (h)	Alcohol (%)	e.e. (%)
Ejemplo 3	1 eq. de $\text{NEt}_3$ y 1 eq. de HCOOH añadidos al comienzo de la reacción. 1,7 eq. adicionales de HCOOH añadidos durante el transcurso de la reacción, manteniendo el pH a 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

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

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

35 Las reacciones se realizaron usando un procedimiento similar al del Ejemplo 2. La relación de sustrato/catalizador  
 era de 1000 y el disolvente era DMF/EtOAc al 10 %. El ligando era Ts-DPEN en lugar de Ts-DAEN. Se usan 20 g de  
 oxcarbazepina en lugar de 40 g. Se añadió  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  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	-	-
		15	8,25	-	-
		2	8,86	-	-
		3	8,85	-	-
		5	8,65	-	-

(continuación)

	[Et <sub>3</sub> NH][OOCH](eq)	Tiempo (h)	pH	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
		6	8,6	-	-
		19	8,22	47	98,5

5 equivalentes del reactivo caro [Et<sub>3</sub>NH][OOCH] dieron una conversión del 100 % después de 22 horas, mientras que se logró una conversión inferior al 50 % con solo 2 equivalentes del reactivo. El pH de la mezcla de reacción aumentó durante el transcurso de la reacción.

5

La reacción se repitió en una escala de 10 g usando una relación de sustrato/catalizador de 1500:1 y el 20 % de DMF/EtOAc de disolvente. En los ejemplos comparativos 4 y 5, se usaron 5 equivalentes de [Et<sub>3</sub>NH][OOCH] y no se añadió más HCOOH. En el Ejemplo 4, se utilizó solo un equivalente de [Et<sub>3</sub>NH][OOCH], pero se añadió más HCOOH durante el transcurso 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:

10

**Tabla 3**

	Ligando	Fuente de hidruro	Tiempo (h)	Conversión (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplo comparativo 4	(S,S)-TsDPEN	5 eq. de [Et <sub>3</sub> NH][OOCH]	25	98	97
Ejemplo comparativo 5	(S,S)-TsDAEN	5 eq. de [Et <sub>3</sub> NH][OOCH]	20	97	96,9
Ejemplo 4	(S,S)-TsDAEN	1 eq. de [Et <sub>3</sub> NH][OOCH] más HCOOH para mantener un pH de 7,4	7	99	97,8

Una comparación de los ejemplos comparativos 4 y 5 con el Ejemplo 4 pone de manifiesto que al controlar el pH mediante la adición de HCOOH, se puede usar una cantidad mucho más pequeña del reactivo caro [Et<sub>3</sub>NH][OOCH], y la reacción alcanza una conversión casi completa en 7 horas en lugar de 20-25 horas.

15

**Comparación 2: Reducción asimétrica usando distintos ligandos**

Se comparó la actividad de los catalizadores que comprenden los ligandos (S,S)-TsDAEN y (S,S)-TsDPEN a una escala de 20-40 g. Los catalizadores se generan *in situ* por agitación de [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)]<sub>2</sub> y (S,S)-TsDAEN o (S,S)-TsDPEN durante 5-10 minutos en DMF antes de la adición a oxcarbazepina y 1,07 equivalentes de [Et<sub>3</sub>NH][OOCH]. Se inyectó lentamente una solución de HCOOH 12,5 M en el 20 % de DMF/EtOAc a pH = 7,4. La relación de oxcarbazepina a catalizador era de 3000:1. La Tabla 4 muestra los resultados para los Ejemplos 5 y 6 (usando (S,S)-TsDAEN) y el Ejemplo 7 (usando (S,S)-TsDPEN):

20

**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 de (S,S)-TsDAEN ponen de manifiesto una conversión significativamente mejor que el ejemplo de (S,S)-TsDPEN y presentan una 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 usa un catalizador de transferencia de fase además del catalizador de rutenio. En cada reacción, el catalizador se genera *in situ* mediante

la adición de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  y un ligando de EtOAc y agitación. (La  $(R,R)$ -TsDTEN tiene la misma estructura que  $(R,R)$ -TsDPEN excepto por que los grupos fenilo están sustituidos por grupos toliilo). El catalizador de transferencia de fase consistía en 0,1 equivalente de  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ . La fuente de hidruro consistía en 2 equivalentes de  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$  y se añadió lentamente ácido fórmico adicional a la mezcla de reacción durante el transcurso de la reacción. La relación de oxcarbazepina a catalizador era de 2000:1 y la temperatura de reacción externa era de 110 °C. La conversión en el Ejemplo 9, en el que el ligando era  $(R,R)$ -TsDAEN fue significativamente mejor que la conversión en los Ejemplos 8 y 10, en los que los ligandos eran  $(S,S)$ -TsDPEN y  $(R,R)$ -DTEN.

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)

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

Se suspendieron  $(S)$ -(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida (500 g), obtenida por hidrogenación de transferencia asimétrica como se ha descrito anteriormente, y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (4 g) en diclorometano (5,07 l). Se añadió piridina (210 ml) a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, tras lo cual se añadió anhídrido acético (240 ml) gota a gota. La solución de color marrón amarillento resultante se agitó durante 2 horas y a continuación se enfrió a 30 °C.

La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido sulfúrico. Después de agitar durante 10 min, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y a continuación con agua. Aproximadamente la mitad del diclorometano se eliminó por evaporación y se añadió isopropanol (5 l) a la mezcla que a continuación se dejó reposar durante toda la noche. Se evaporó más disolvente (aproximadamente 1,5 l) y la suspensión resultante se enfrió a 3 °C aproximadamente. Después de 3 horas el sólido se filtró, se lavó con isopropanol frío y a continuación se secó a vacío durante toda la noche. El sólido seco se suspendió en isopropanol (6,5 l) y la suspensión de color blanco resultante se calentó a reflujo. Una vez que se obtuvo una solución, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 1-5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavó con isopropanol frío y se secó al vacío para dar 524,2 g de sólido blanco, con un rendimiento del 90 %, 99,96 % de pureza química, isómero (R) por debajo del límite de detección.

Se comprobó que el contenido de rutenio residual era inferior a 2 ppm. De acuerdo con las directrices reguladoras, el límite de concentración oral es de 5 ppm.

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

Esta reducción descrita en el Ejemplo 1 se realizó en oxcarbazepina (357 mmol, 90 g) usando  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  (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 se completó en 27 horas.

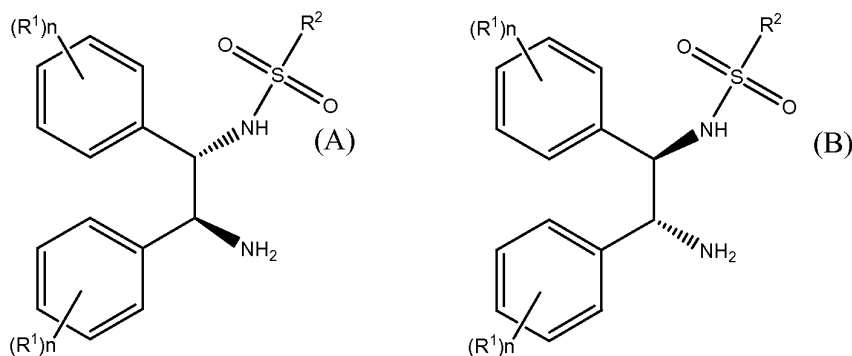
El acetato de etilo se separó del lote por destilación mientras se mantiene el volumen del lote original mediante la adición de agua (gota a gota). La temperatura se mantuvo por encima de 60 °C durante la destilación. Aproximadamente un tercio del producto de destilación comenzó a precipitar.

La mezcla se enfrió a 5 °C, se mantuvo a esa temperatura durante una hora y a continuación se filtró. La pasta del filtro se lavó con agua. A continuación, la pasta húmeda se volvió a suspender en acetato de etilo (350 ml) y se calentó a reflujo durante 0,5 horas. A continuación se enfrió a 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. A continuación, la mezcla se filtró y los sólidos se recuperaron con acetato de etilo (120 ml). El secado a alto vacío proporcionó un polvo de color blanco: 88 % de rendimiento aislado (79,8 g): HPLC: 99,8 % de producto, 98,4 % de e.e., 0,09 % oxcarbazepina

Se apreciará que la invención descrita anteriormente se puede modificar.

## REIVINDICACIONES

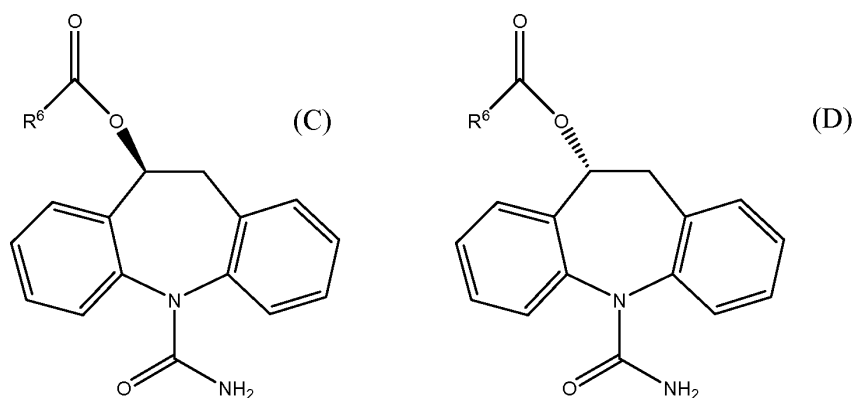
1. Un procedimiento de preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida, por reducción de oxcarbazepina en presencia de un catalizador, un disolvente que comprende al menos un disolvente aprótico polar, 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 grupo arilo o un ligando aril-alifático, con un ligando de fórmula (A) o de fórmula (B):



- en las que  $\text{R}^1$  se selecciona entre alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , n es un número de 0 a 5, y cuando n es de 2 a 5,  $\text{R}^1$  pueden ser iguales o diferentes, y  $\text{R}^2$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcarilo o alcarilo sustituido;
- 10 en la que la fuente de hidruro se selecciona entre  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  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  $\text{C}_{1-6}$ , M es un metal alcalino o un metal alcalinotérreo y x es 1 o 2, y en el que durante el procedimiento se mantiene un pH de 6,5-8.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es cloro.
- 15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L es *p*-cimeno.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que n es 1 y  $\text{R}^1$  es un grupo metoxi o un grupo metilo, preferentemente en el que n es 1 y  $\text{R}^1$  es un grupo metoxi o un grupo metilo en posición para.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que el ligando de fórmula (A) o de 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).
- 20 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la relación molar de oxcarbazepina a catalizador de rutenio es de al menos 500:1, preferentemente de al menos 1500:1, más preferentemente de al menos 2500:1.
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de hidruro es  $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  y ácido fórmico.
- 25 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, 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.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 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.
- 30 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, 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.
11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la fuente de hidruro es  $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$  y ácido fórmico.
- 35 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, 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.
13. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son etilo, propilo o butilo.
14. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el pH se mantiene entre 6,5 y 8 por adición de ácido fórmico de manera controlada durante el transcurso de la reacción.
- 40 15. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-14 en el que el disolvente comprende dimetilformamida

o acetonitrilo.

16. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la reducción se realiza en un disolvente que consiste en el 0-25 % de DMF, el 0-25 % de agua y el 75-95 % de EtOAc, o el 0-25 % de acetonitrilo, el 0-25 % de agua y el 75- 95 % de EtOAc.
- 5 17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la reducción se realiza en un disolvente que consiste en el 5-25 % de DMF y el 75-95 % de EtOAc, el 5-25 % de acetonitrilo y el 75-95 % de EtOAc, el 5-25 % de DMF y el 75-95 % de agua, o el 5-25 % de acetonitrilo y el 75-95 % de agua.
18. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que el procedimiento se realiza en condiciones de reflujo.
- 10 19. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, 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 alquil amonio cuaternario.
20. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se aísla por adición de metil ter-butil éter (MTBE) y filtración, o por precipitación en metanol/agua o metanol/MTBE a 0-5 °C.
- 15 21. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se precipita mediante la eliminación del disolvente de reacción, mientras se añade agua para mantener el volumen de reacción a un nivel sustancialmente constante.
- 20 22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el precipitado de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida se aísla por filtración seguido de resuspensión en acetato de etilo y filtración.
23. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida tiene una pureza óptica en el intervalo del 92-100 %.
- 25 24. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (C) o (D)



- en las que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; que comprende una primera etapa, que es un procedimiento de producción de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, y una segunda etapa, en la que se acila la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida.
- 30 25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24 que es un procedimiento de preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida en el que la primera etapa comprende la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, y la segunda etapa comprende la acilación de la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida.
- 35 26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24 que es un procedimiento de preparación de (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida en el que la primera etapa comprende la preparación de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, y la segunda etapa comprende la acilación de la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepin-5-carboxamida.
- 40

