

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615970-2 A2**

(22) Data de Depósito: 21/04/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



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

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAR (S) (+)-10,11-DIHDRO-10-HIDRÓXI-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR (S)-(-)-10-ACETOXI-10,11-DIHDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA E PROCESSO PARA PREPARAR (R)-(+)-10-ACETOXI-10,11-DIHDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA**

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 GB 0515690.6

(73) Titular(es): Portela & C.A., S.A.

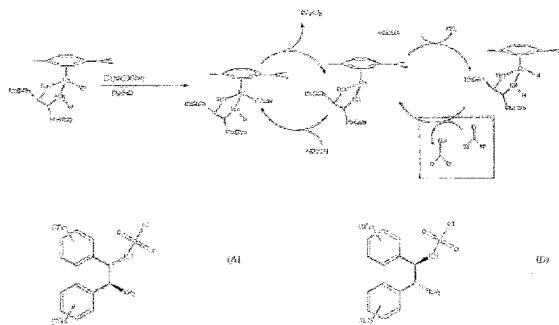
(72) Inventor(es): Antonio Zanotti-Gerosa, David Alexander Learmonth, Gabriela Alexandra Grasa

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006001473 de 21/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/012793 de 01/02/2007

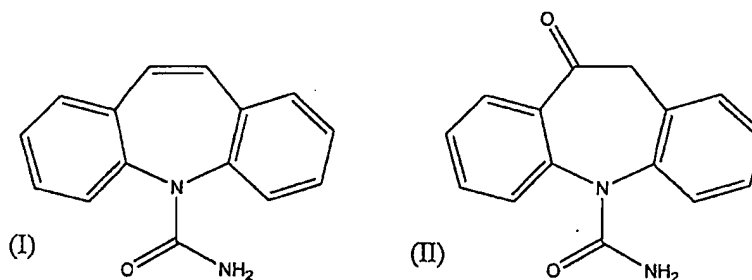
(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR (S) (+) 10,11-DIHDROIO-HIDROXI-5H-DIBENZ/B, F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR(S) - (-) -10-ACETOXI-10,11DIHDRO5HDIBENZ/B,F/ AZEPINA-5-CARBOXAMIDA E PROCESSO PARA PREPARAR(R) - (+) -10- ACETOXI-10, 5H-DIHDRO-5H-DIBENZ/B,F/Azepina5CAREO. divulgado um processo para preparar (S)-(+)-10,11- dihidro- 10 -hidroxi-5H-dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida, ou (R) - (-) -5-carboxamida, por redução de oxcarbazepifila na presença de um catalisador e uma fonte de hidreto. O catalisador é preparado a partir de uma combinação de $[RuX_2 (L)]_2$ sendo que X é cloro, bromo ou iodo, e L é um ligante arila ou aril-alifático, com o ligante de fórmula (A) ou fórmula (B) onde R^1 é selecionado de alcóxi e alquila C_{1-6} , n é um número de 0 a 5, e quando n é um número de 2 a 5, R^1 poderá ser igual ou diferente, e R^2 é alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, alcarila ou alcarila substituído. A fonte de hidreto é ou $NR_3R_4R_5$ e ácido fórmico, ou $[R^3R^4R^5NH][OOCH]$ e opcionalmente ácido fórmico, ou $[M][OOCH]X$ e ácido fórmico, sendo que R^3 , R^4 e R^5 são alquila C_{1-6} M é um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e x é 1 ou 2. É mantido um pH de 6,5 a 8 durante o processo.



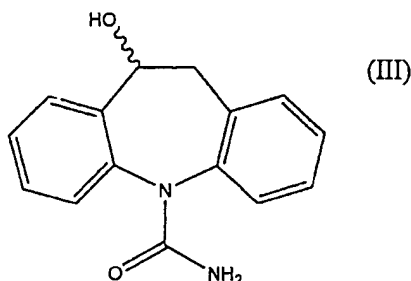
"PROCESSO PARA PREPARAR (S) (+)-10,11-DIHIDRO-10-HIDRÓXI-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR (S) - (-)-10-ACETOXI-10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA E PROCESSO PARA PREPARAR (R) - (+)-10-ACETOXI-10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA".

A presente invenção refere-se a um processo para a redução catalítica assimétrica de oxcarbazepina (10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida).

10 A carbazepina (I) e a oxcarbazepina (II) são fármacos de primeira linha estabelecidos usados no tratamento da epilepsia:



15 Após a administração oral a humanos, a oxcarbazepina (II) é rapidamente metabolizada a uma mistura a 4:1 farmacologicamente ativa dos enantiômeros (S) e (R) da 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III):



20 WO 02/096881 divulga um processo em duas etapas para a preparação de racêmico (III) a partir da carbazepina. WO 02/092572 divulga um processo para preparar uma mistura racêmica de (III) a partir da oxcarbazepina e divulga ainda um processo para resolver os enantiômeros (S) e (R)

de (III) a partir da mistura racêmica. Os enantiômeros poderão ser usados como intermediários na preparação de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida e (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, dois fármacos de isômero único que poderão ser usados para tratar epilepsia e outros distúrbios do sistema nervoso central (Benes et al., US 5.753.648).

WO 2004/031155 divulga um método para a preparação enantiosseletiva dos enantiômeros (S) e (R) de (III) por redução assimétrica da oxcarbazepina. A redução assimétrica é realizada na presença de um catalisador de rutênio e uma fonte de hidreto. Um catalisador adequado poderá ser formado a partir de $[\text{RuCL}_2(\text{p-cimeno})]_2$ e (S,S)-N-(4-toluenossulfonil)-difeniletilenodiamina (daqui por diante referido como (S,S)-TsDPEN). Uma mistura de ácido fórmico e trietilamina (a uma razão molar de 5:2) é usada como a fonte de hidreto. O processo divulgado usa uma razão de substrato:catalisador muito baixa, i. é, uma alta quantidade de catalisador, (p.ex., uma razão de 86:1 no exemplo 1). A primeira grande desvantagem de se usar uma quantidade tão alta de catalisador é que o nível residual de rutênio metálico, um contaminante extremamente indesejável no produto, será alto e difícil de remover, e daí o produto estará inadequado para uso como um ingrediente farmacêuticamente ativo (API) ou como um intermediário de API de estágio avançado. Orientações reguladoras para metais derivados de catalisadores existem e os limites de concentração oral para resíduos de rutênio são controlados de maneira particularmente rigorosa. A segunda grande desvantagem é que o catalisador de rutênio é caro. O sistema catalisador descrito em WO 2004/031155 é muito ineficiente, e a contribuição ao custo do sistema catalisador por si só evita que o processo seja economicamente viável para fins de manufatura em grande escala.

O processo divulgado em WO 2004/031155 também utiliza

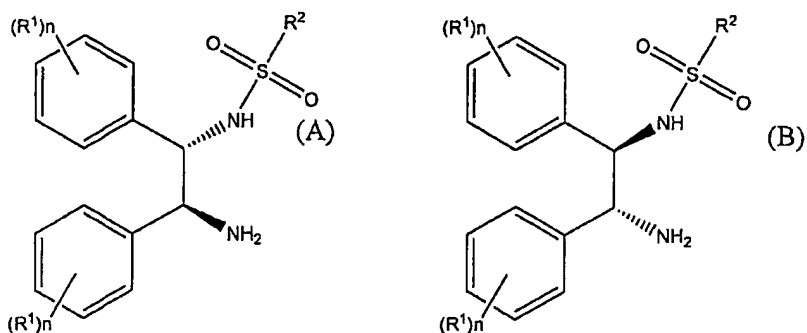
grandes quantidades da fonte de hidreto (7 equivalentes de ácido fórmico e 2,7 equivalentes de trietilamina). Fontes comerciais da mistura de ácido fórmico/trietilamina (formato de trietilamônio) estão disponíveis, mas a mistura é cara. O considerável excesso de ácido fórmico usado é potencialmente perigoso uma vez que o ácido fórmico pode se decompor na presença do catalisador, causando uma liberação gradual ou espontânea de dióxido de carbono e hidrogênio gasoso inflamável bem como causar acúmulos de pressão dentro do vaso reator. A degradação prematura da fonte de hidreto também significa que a reação de redução será consideravelmente desacelerada e não alcançará plena conversão mesmo após tempos de reação prolongados, tornando a reação ainda menos eficiente e, em última análise, provendo um produto de baixa pureza.

Nos exemplos de WO2004/031155, o produto bruto obtido por redução assimétrica da oxcarbazepina é purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel. A purificação por cromatografia em escala é lenta, cara e em muitos casos impraticável devido à baixa produção. O processo divulgado em WO 2004/031155 não é adequado para uso em uma grande escala em termos de eficiência e não pode ser considerado como um processo de manufatura industrialmente viável em termos de economia.

Assim, a presente invenção busca prover um método melhorado para a preparação de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida e (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, sendo que o método é prontamente transferível para produção em escala de batelada industrial. Surpreendentemente, foi divisado um processo que poderá prover elevadas produções de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida e (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, usando uma quantidade grandemente reduzida de catalisador (i. é, uma alta razão de substrato/

catalisador).

Consequentemente, a presente invenção provê um processo para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, pela redução de oxcarbazepina na presença de um catalisador e uma fonte de hidreto, sendo que o catalisador é preparado por uma combinação de $[\text{RuX}_2(\text{L})]_2$ onde X é cloro, bromo ou iodo, e L é um ligante de arila ou de arila-alifático, com um ligante de fórmula (A) ou fórmula (B):



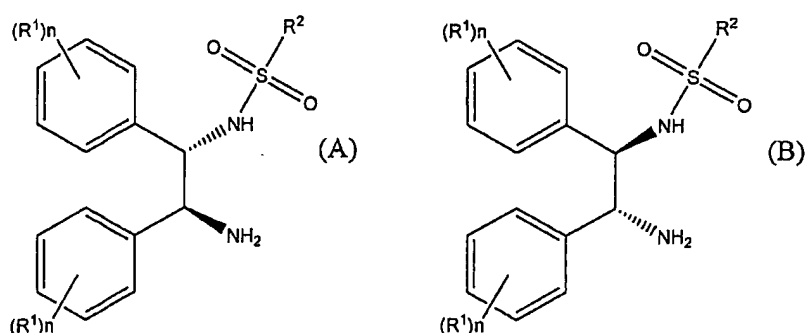
onde R^1 é selecionado de alcóxi C_{1-6} e alquila C_{1-6} , n é um número de 0 a 5, e quando n é um número de 2 a 5, R^1 poderá ser igual ou diferente, e R^2 é alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, alcarila ou alcarila substituído; sendo que a fonte de hidreto é ou $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, ou $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ e opcionalmente ácido fórmico, ou $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ e ácido fórmico, sendo que R^3 , R^4 e R^5 são alquila C_{1-6} , M é um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e x é 1 ou 2, e sendo que durante o processo é mantido um pH de 6,5 a 8.

A presente invenção torna possível obter (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida opticamente puras. A expressão "oticamente puras" é usada para incluir compostos que tenham uma pureza ótica de 75-100%, preferivelmente de 92-99,5%, mais preferivelmente de 96-99,5%.

Os inventores descobriram que controlando o pH da reação,

agora é possível alcançar altos rendimentos isolados de (S) - (+) - 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R) - (-) - 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida puras usando quantidades
 5 aceitavelmente pequenas de catalisador e dos reagentes da fonte de hidreto. A quantidade de rutênio residual no produto resultante é muito baixa, tornando-o aceitável para uso como um intermediário de API. O processo é agora convenientemente operável em grande escala, e é
 10 economicamente viável, devido à contribuição de custo mais baixa do catalisador, procedimento de separação e rendimentos melhorados.

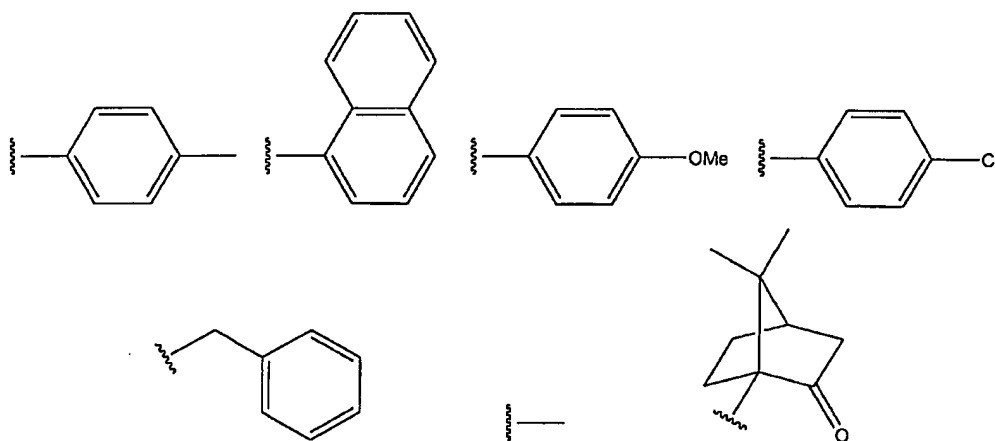
O catalisador ativo é preparado a partir de $[\text{RuX}_2(\text{L})]_2$ e um ligante de fórmula (A) ou fórmula (B):



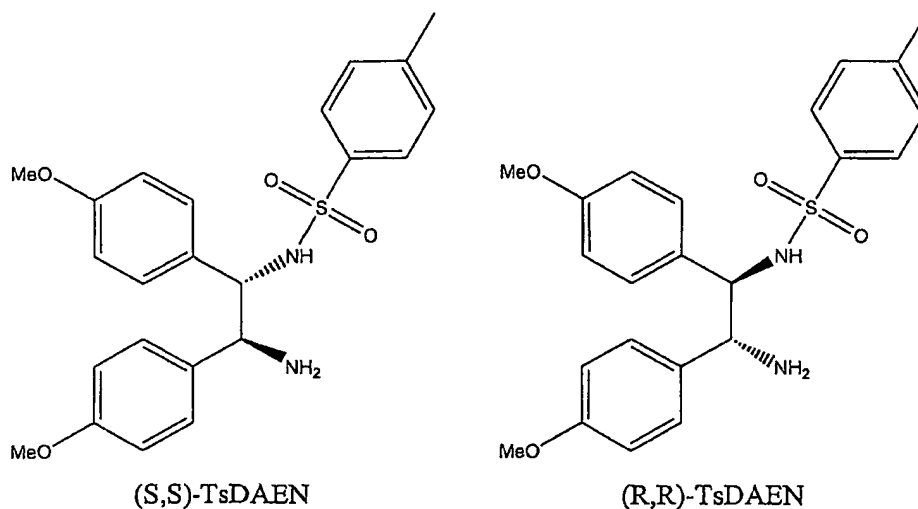
15 onde X é cloro, bromo ou iodo, preferivelmente cloro, L é um ligante de arila ou arila-alifático tal como p-cimeno (isopropilmetilbenzeno), benzeno, hexametilbenzeno ou mesitileno, e é preferivelmente p-cimeno. R^1 é escolhido dentre alcóxi C_{1-4} e alquila C_{1-4} . Quando n for um número
 20 de 2 a 5, R^1 poderá ser igual ou diferente. Preferivelmente, n é 0 ou 1 e quando n é 1, R^1 é preferivelmente ou um grupo metóxi ou metila. Preferivelmente, n é 0 ou 1, e quando n for 1, R^1 é preferivelmente um grupo ou metóxi ou metila. O mais
 25 preferivelmente, R^1 é um grupo metóxi na posição para. R^2 é um grupo alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, alcarila ou alcarila substituído, sendo que o alquila poderá ser de cadeia linear, ramificada, cíclica ou em ponte e os grupos alquila, arila ou

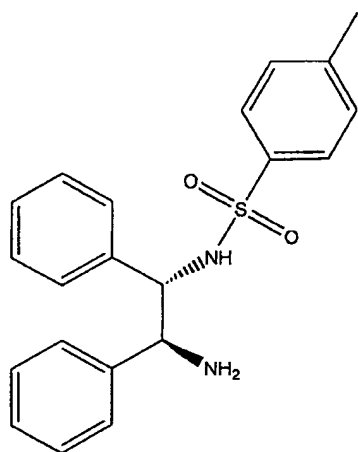
alcarila poderão ser substituídos com grupos alquila, alcóxi, halogênio ou ceto. Quando o grupo R^2 for um grupo alquila, ele poderá adequadamente conter 1 a 9 átomos de carbono. Quando um grupo alquila for substituído no grupo R^2 , o grupo alquila substituinte poderá adequadamente conter 1 a 9 átomos de carbono. O grupo substituinte alcóxi ou ceto poderá adequadamente conter 1 a 9 átomos de carbono. É preferido que o grupo substituinte alcóxi seja metóxi.

10 Grupos R^2 preferidos são mostrados abaixo:

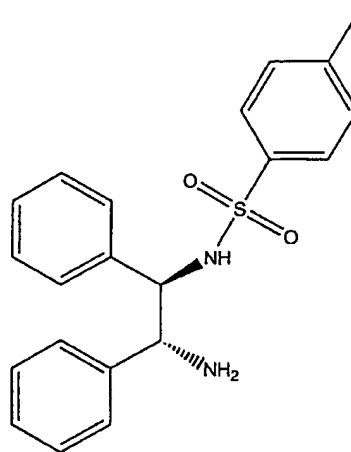


R^2 é preferivelmente um grupo fenila substituído com metila, mais preferivelmente um grupo fenila substituído com metila na posição *para*. Ligantes preferidos de fórmula (A) e (B) são mostrados abaixo:





(S,S)-TsDPEN



(R,R)-TsDPEN

Os ligantes mais preferidos são (S,S)-TsDAEN e (R,R)-TsDAEN. Foi surpreendentemente descoberto que a substituição dos anéis fenila em particular com um substituinte metóxi dá surgimento ao catalisador ter uma maior eficiência na redução assimétrica da oxcarbazepina. Consequentemente, quantidades muito mais baixas deste catalisador são requeridas para a preparação de (S) e (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida a partir da oxcarbazepina quando comparado com outros ligantes.

Processos usando catalisadores formados a partir de ligantes de fórmula (A) provêm (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida e processos usando catalisadores formados a partir de ligantes de fórmula (B) provêm (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

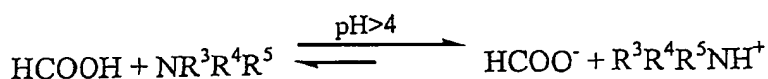
O catalisador é preferivelmente preparado *in situ*, p.ex., combinando $[RuX_2L]_2$ e o ligante de fórmula (A) ou (B) sob atmosfera inerte em um solvente tal como dimetilformamida (DMF). A figura 1 provê um exemplo do ciclo catalítico que se acredita ocorra (a fonte de hidreto neste exemplo é $[Et_3NH][OCH]$).

A razão molar de oxcarbazepina para o catalisador de rutênio (que é equivalente à razão molar de oxcarbazepina para rutênio) é adequadamente de pelo menos 500:1, preferivelmente pelo menos 1000:1, mais preferivelmente pelo menos 1500:1. O processo poderá ser operado com

sucesso a uma razão molar de oxcarbazepina para catalisador de rutênio de 2700:1, daí sendo vislumbrado que o processo seja operado vantajosamente a razões de oxcarbazepina para catalisador de rutênio de pelo menos 2000:1, mais preferivelmente de pelo menos 2500:1. Espera-se que o processo possa ser operado a razões de oxcarbazepina para catalisador de rutênio de pelo menos 3000:1. Razões molares abaixo de 500:1 não são preferidas uma vez que o catalisador de metal precioso é caro e poderá resultar em níveis de rutênio residuais inaceitavelmente altos no produto isolado. O processo da invenção onde o pH da mistura reagente é controlado permite razões de substrato:catalisador significativamente melhorados comparativamente com métodos da técnica anterior onde o pH não é controlado, p.ex., o processo do exemplo 1 de WO 2004/031155 usa uma razão de oxacarbazepina para rutênio de 86:1.

A fonte de hidreto é ou $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, ou $(\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH})[\text{OOCH}]$ e opcionalmente ácido fórmico, ou $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ e ácido fórmico, onde R^3 , R^4 e R^5 são alquila C_{1-6} , M é um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e x é 1 ou 2. R^3 , R^4 e R^5 poderão ser iguais ou diferentes, mas preferivelmente são iguais. Os grupos alquila C_{1-4} poderão ser de cadeia linear, ramificada ou cíclica. Preferivelmente, R^3 , R^4 e R^5 são etila, propila ou butila, mais preferivelmente etila. M é preferivelmente Na, Li, ou K, mais preferivelmente Na. Quando M é um metal alcalino, x é 1 e quando M é um metal alcalino-terroso, x é 2.

Reagentes de $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$, p.ex. $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ estão comercialmente disponíveis. $[\text{Et}_3][\text{OOCH}]$ é comumente usado em reações de redução assimétrica mas é sintetizado de H_2 , CO_2 e NEt_3 na presença de um catalisador de rutênio e, daí, é caro, sendo daí desejável minimizar o uso deste tipo de reagente. Quando ácido fórmico e $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ são misturados em uma quantidade estequiométrica, ocorre o seguinte equilíbrio ácido base:



Em pH baixo, a fonte de hidreto existe na forma ácida, enquanto que em pH mais alto, ela existe na forma de base conjugada, uma espécie que participa no ciclo catalítico.

5 Em uma primeira concretização da invenção, a fonte de hidreto é $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, preferivelmente trietilamina e ácido fórmico. Esta concretização evita o uso dos caros reagentes $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$. Adequadamente, $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ é adicionado à mistura reagente no início do
10 processo. Preferivelmente, menos que dois equivalentes de $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ são adicionados, mais preferivelmente cerca de um equivalente. A quantidade de ácido fórmico que é adicionada à mistura reagente no início do processo poderá ser minimizada. Isto é vantajoso uma vez que o
15 ácido fórmico se decompõe em monóxido de carbono e hidrogênio durante o processo, e é potencialmente perigoso caso grandes quantidades de ácido fórmico sejam usadas. Adequadamente menos que 1,5 equivalente de ácido fórmico é adicionado à mistura reagente na partida do
20 processo, preferivelmente menos que 1 equivalente, mais preferivelmente menos que 0,2 equivalente. Caso menos que 1 equivalente de ácido fórmico seja adicionado a partida do processo, ácido fórmico adicional deverá ser adicionado durante o decurso da reação, provendo cerca de
25 1-3 equivalentes de ácido fórmico no total.

Em uma segunda concretização da invenção, a fonte de hidreto é $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$, preferivelmente $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$, com ou sem ácido fórmico. Adequadamente, o $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ é adicionado à mistura reagente na
30 partida do processo. Preferivelmente menos que dois equivalentes de $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ são usados, preferivelmente cerca de 1 equivalente. Adequadamente menos que 0,5 equivalente de ácido fórmico é usado para a mistura reagente no início do processo, mais
35 preferivelmente menos que cerca de 0,2 equivalente. Ácido fórmico adicional poderá ser adicionado à mistura

reagente durante o decurso da reação.

Em uma terceira concretização da invenção, a fonte de hidreto é $[M][OOCH]_x$, preferivelmente $NaOOCH$, e ácido fórmico. Adequadamente, o $[M][OOCH]_x$ é adicionado à
5 mistura reagente na partida do processo. Adequadamente menos que 1,5 equivalente de ácido fórmico é adicionado à mistura reagente na partida do processo, preferivelmente menos que 1 equivalente, mais preferivelmente menos que 0,2 equivalente. Caso menos que 1 equivalente de ácido
10 fórmico seja adicionado na partida do processo, ácido fórmico adicional deverá ser adicionado durante o decurso da reação, provendo cerca de 1 - 3 equivalentes de ácido fórmico no total.

O processo da invenção permite quantidades menores de reagentes de fonte de hidreto que os métodos da técnica
15 anterior, p.ex., o processo de WO 2004/031155 onde o pH não é controlado usa sete equivalentes de ácido fórmico e 2,7 equivalentes de trietilamina. Em particular, o processo da presente invenção minimiza os perigos
20 associados com adicionar grandes quantidades de ácido fórmico à mistura reagente na partida da reação.

O pH da mistura reagente é mantido entre 6,5 e 8 durante o decurso da reação. O controle do pH é essencial para prover boas conversões e aceitabilidade, altos
25 rendimentos de produto, preferivelmente acima de 85%, enquanto que usando aceitavelmente baixas quantidades de catalisador (p.ex., uma razão de substrato:catalisador de 500 ou mais). O pH poderá ser monitorado por métodos conhecidos daqueles entendidos no assunto, mas um método
30 preferido é usar um eletrodo cheio com gel Hamilton conforme descrito nos exemplos da presente invenção.

O método preferido para controlar o pH é adicionar ácido fórmico de uma maneira controlada durante o decurso da reação, p.ex., por titulação. Mais preferivelmente, o pH
35 é mantido de 7,0 a 7,8 pela adição controlada de ácido fórmico. Na primeira concretização da invenção, quando a fonte de hidreto é $NR^3R^4R^5$ e ácido fórmico, até 1,5

equivalente de ácido fórmico poderá ser adicionado na partida do processo e então ácido fórmico poderá ser adicionado conforme necessário para manter o pH. Entretanto, é preferido que o ácido fórmico seja
5 adicionado à mistura reagente quando o $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ é adicionado, e todo o ácido fórmico seja adicionado de uma maneira gradual, controlada, p.ex., gota-a-gota por titulação, mantendo assim o pH de 6,5 a 8. É preferido adicionar todo o ácido fórmico de uma maneira gradual,
10 controlada porque assim se minimizam os perigos associados com a decomposição do ácido fórmico. Em uma segunda concretização da invenção, onde a fonte de hidreto compreende $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$, é preferido que nenhum ácido fórmico seja adicionado no início do processo mas
15 que o ácido fórmico é subsequentelemente adicionado para manter o pH. O ácido fórmico é adequadamente adicionado de uma maneira gradual, controlada, p.ex., gota-a-gota por titulação, mantendo assim o pH de 6,5 a 8. Na terceira concretização da invenção, onde a fonte de
20 hidreto é $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ e ácido fórmico até 1,5 equivalente de ácido fórmico poderá ser adicionado ao processo e então ácido fórmico adicional poderá ser adicionado conforme necessário para manter o pH. Entretanto, é preferido que nenhum ácido fórmico seja adicionado à
25 mistura reagente quando o $\{\text{M}\}[\text{OOCH}]$ é adicionado, e todo o ácido fórmico é adicionado de uma maneira gradual, controlada, por exemplo, por titulação, mantendo assim o pH de 6,5 a 8.

A solubilidade da oxcarbazepina é apreciavelmente baixa
30 na maioria dos solventes de processo farmacêuticamente aceitáveis, mesmo a temperaturas elevadas. Solventes adequados poderão compreender dimetilformamida (DMF), acetato de etila (EtOAc), acetonitrila, acetato de isopropila, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, dimetóxi
35 etano e/ou água. É preferido que o solvente compreenda pelo menos um solvente polar aprótico, tal como DMF ou acetonitrila uma vez que estes solventes são miscíveis

com ambas as fases orgânica e inorgânica. Surpreendentemente, solventes grau reagente não-desoxigenados padrões são adequados para uso no processo da presente invenção. Um sistema solvente preferido para

5 o processo da presente invenção é uma mistura de dois ou mais solventes selecionados dentre DMF, EtOAc, acetonitrila e água. Na primeira concretização da invenção onde a fonte de hidreto é $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, o solvente adequadamente compreende 0-25% de

10 DMF, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc ou 0-25% de acetonitrila, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc, preferivelmente 0-20% de DMF, 5-20% de água e 80-90% de EtOAc. O solvente mais preferido é 10% de DMF, 10% de água e 80% de EtOAc. Na segunda concretização da invenção

15 onde a fonte de hidreto é $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ com ou sem ácido fórmico, o solvente adequadamente compreende 5-25% de DMF e 75-85% de EtOAc, 5-25% de acetonitrila e 75-95% de EtOAc, 5-25% de DMF e 75-95% de água, ou 5-25% de acetonitrila e 75-95% de água. Na terceira concretização

20 da invenção, onde a fonte de hidreto é $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ e ácido, o solvente adequadamente compreende 0-25% de DMF, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc ou 0-25% de acetonitrila, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc, preferivelmente 0-20% de DMF, 5-20% de água e 80-90% EtOAc.

25 Em uma concretização particular do processo, a redução ocorre na presença de um catalisador de transferência de fase. Catalisadores de transferência de fase adequados incluem haletos de alquil amônio quaternário, tais como, por exemplo, Bu_4NBr . A razão de catalisador de

30 transferência de fase para catalisador é adequadamente de 0,01 a 0,5, preferivelmente de cerca de 0,1.

A reação poderá ser realizada a diferentes temperaturas e pressões. Adequadamente a reação é realizada à pressão atmosférica e à temperatura de refluxo do sistema

35 solvente preferido. Uma temperatura externa de 100-120°C, mais preferivelmente 105-110°C é apropriada para os sistemas solventes mais preferidos.

O tempo de reação irá depender de fatores chave, tais como a razão de oxcarbazepina para catalisador. Preferivelmente, a reação deverá ser completada em menos que 36 horas, mais preferivelmente em menos que 24 horas e altos rendimentos foram alcançados aplicando o processo da presente invenção em tempos de reação de menos que 24 horas a razões de oxcarbazepina para catalisador ainda superiores a 2000:1.

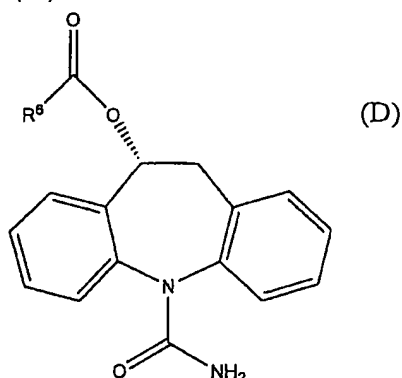
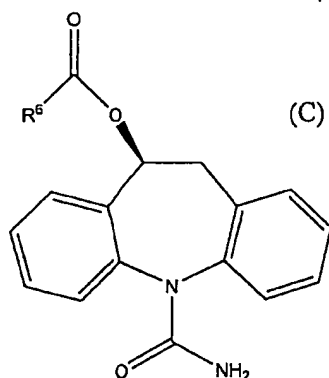
Na primeira concretização da invenção onde a fonte de hidreto é $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, o produto poderá espontaneamente precipitar da mistura reagente à medida que resfria da temperatura de refluxo. Um solvente adequado, preferivelmente metil-ter-butil éter (MTBE) é adicionado à mistura reagente antes da filtração. Na segunda concretização onde a fonte de hidreto é $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ com ou sem ácido fórmico, o produto poderá ser isolado precipitando o produto bruto de misturas de solventes adequados, preferivelmente ou metanol/água ou metanol/MTBE a 0-5°C. Os procedimentos de elaboração são particularmente simples comparados com os métodos da técnica anterior tais como aqueles divulgados em WO 2004/031155 onde o procedimento de elaboração requer a neutralização de excessos de ácido fórmico, secagem, evaporação de solvente e cromatografia de flash. Estes procedimentos são inadequados para manufatura em grande escala. Na presente invenção os procedimentos de elaboração simples resultam em um teor de rutênio residual aceitavelmente baixo no produto isolado, consistente com seu uso pretendido como intermediário final na manufatura de APIs.

Em uma concretização alternativa, a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida poderá ser precipitada removendo o solvente de reação enquanto que adicionando água para manter o volume de reação em um nível substancialmente constante. O solvente de reação, que é preferivelmente acetato de

etila, poderá ser removido por destilação. A temperatura de destilação é preferivelmente de pelo menos 60°C. Tipicamente o peso de água substituindo o solvente de reação poderá ser na faixa de 80-120%, mais
 5 preferivelmente 90-110% do peso do solvente removido. Nesta concretização, a remoção da (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida poderá posteriormente ser isolada por
 10 filtração, e poderá ser posteriormente purificada, preferivelmente por re-empastamento em um solvente, que é preferivelmente acetato de etila, e re-filtração.

Uma outra vantagem da presente invenção é que é possível efetuar a reação com uma alta concentração de substrato, p.ex., 0,5-1,5M, de maneira tal que a eficiência
 15 volumétrica da reação seja muito boa. Isto é especialmente relevante quando considerando uma manufatura em larga escala.

A (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida produzida de acordo com o processo da presente invenção poderá ser usada como um API e formulada como produtos farmacêuticos acabados, ou
 20 poderá ser convertida por transformação química adicional em um outro API, por exemplo, a (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida poderá ser provida por esterificação da (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida. A presente invenção provê adicionalmente um processo para preparar
 25 um composto de fórmula (C) ou (D)



onde R⁶ é hidrogênio, alquila, halogenialquila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alcóxi, arila ou piridila; compreendendo uma primeira etapa, que é um processo para a produção de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida de acordo com a invenção, e uma segunda etapa, onde a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida é acilada. Os compostos produzidos de acordo com este processo poderão ser oticamente puros, onde oticamente puro significa compostos que tenham uma pureza ótica de 75-100%, preferivelmente de 92-99,5%, mais preferivelmente de 96-99,5%.

R⁶ poderá ser alquila C₁₋₁₈ linear ou ramificado, que poderá ser substituído com halogênio (F, Cl, Br ou I). Ele também poderá ser cicloalquila (um grupo saturado C₃-C₆ cíclico) ou arila (grupo fenila não substituído ou fenila substituído com alcóxi, halogênio ou nitro). Preferivelmente R⁶ é CH₃. Compostos de fórmula (C) e (D) são adicionalmente descritos em US 5.753.646. Métodos adequados são descritos em US 5.753.646 e WO 02/092572, p.ex., (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida poderá ser reagida com cloreto de acetila ou anidrido acético em diclorometano para dar (S)-(-)-10,11-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida. Os estereoisômeros apropriados dos seguintes compostos adicionais poderão também ser convertidos de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida usando um processo apropriado, conforme descrito em US 5.753.646:

(1) 10-benziloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

(2) 10-(4-metoxibenziloxi-10,11-dihidro-5H-

- dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (3) 10-(3-metoxibenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (4) 10-(2-metoxibenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 5 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (5) 10-(5-nitrobenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (6) 10-(3-nitrobenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 10 (7) 10-(2-nitrobenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (8) 10-(4-clorobenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (9) 10-(3-clorobenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 15 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (10) 10-(2-acetoxibenziloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (11) 10-propionoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-5-
 carboxamida
 20 (12) 10-butiriloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-5-
 carboxamida
 (13) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-
 5-carboxamida
 (14) 10-[(2-propil)pentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-
 25 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (15) 10-[(2-etil)hexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (16) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-
 5-carboxamida
 30 (17) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (18) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida
 (19) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-
 35 5-carboxamida
 (20) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-
 dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida

- (21) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (22) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 5 (23) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (24) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (25) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-
- 10 dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (26) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (27) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 15 (28) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (29) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (30) 10-(2-cloropropionoxi)-10,11-dihidro-5H-
- 20 dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

A invenção será agora descrita com relação aos exemplos, que não são pretendidos como limitativos da mesma.

Exemplo 1: Redução Assimétrica de Oxcarbazepina usando NET_3 e adição com controle de pH de HCOOH

- 25 Em um frasco de fundo redondo de 5 gargalos de 2L, oxcarbazepina foi carregada (635 mmoles, 169 g), o frasco foi adaptado com dois condensadores de refluxo conectados a uma linha Schlenk (dois condensadores de refluxo foram usados para assegurar duas rotas de escape para CO_2 e H_2
- 30 gasosos evoluindo da reação), uma bureta para titulação e um eletrodo cheio com gel Hamilton adaptado através de uma tampa roscada GL25 oca equipada com um anel de PTFE/silicone. Ao material de partida sob fluxo de N_2 , EtOAc (480 mL, não desgaseificado, grau HPLC), H_2O (48
- 35 mL, não desgaseificado, grau HPLC) e Et_3N (1,1 eq, 699 mmoles, 97,5 mL, não desgaseificado Fluka, 99,9% de pureza) foram adicionados com o auxílio de um cilindro

graduado. O catalisador (formado separadamente *in situ* em um tubo Schlenk de 50 mL sob fluxo de N₂ com agitação lenta [RuCl₂(p-cimeno)]₂ (0,1588 mmol, 97,2 mg) e (S,S)-TsDAEN (2,2 eq com relação ao precursor dimérico de metal, 0,3493 mmol, 159 mg) em DMF (13 mL, desgaseificado, anidro) à temperatura ambiente durante 10-15 min foi injetado. O tubo de Schlenk foi enxaguado com pequenas porções do DMF remanescente (5x7 mL) e injetado na mistura reagente. A combinação de solvente neste ponto era de 10% de DMF - 10% de H₂O - 80% de EtOAc (v/v/v) e a concentração de substrato antes da titulação era de 1,1M. O frasco de fundo redondo foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 105°C e a mistura reagente agitada magneticamente no refluxo (T_{banho de óleo} = 105°C, T interna = 72-77°C). Uma vez iniciado o refluxo da mistura reagente, o pH da reação era de aproximadamente 8,8. Neste ponto foi iniciada a titulação/adição lenta com solução de HCOOH 12,5M em DMF/EtOAc a 20%. O pH foi lentamente conduzido a 7,4 e então mantido neste valor ao longo de 12 h adicionando lentamente solução de HCOOH. A conversão de HPLC após 15 h era de 99%. Agitação adicional de até 20 h resultou na formação de um precipitado branco e não foi consumido o 1% de oxcarbazepina remanescente. Um total de aproximadamente 3,7 eq. de HCOOH com relação ao material de partida foi consumido durante a reação. A concentração global de substrato/produto ao fim da reação era de 0,86M. Após 20 h, o aquecimento foi interrompido e a mistura reagente foi agitada lentamente e permitida resfriar lentamente até a temperatura ambiente. Quando a temperatura do banho de óleo alcançou aproximadamente 80°C, 500 mL de MTBE foram adicionados à mistura reagente e deixados resfriar até a temperatura ambiente sob agitação. A mistura reagente foi mexida lentamente a 0-5°C durante aproximadamente 30 min, filtrada e o precipitado foi lavado repetidamente com porções frias de MTBE até que o filtrado estivesse incolor. O precipitado branco

resultante foi secado ao ar, depois sob vácuo elevado, produzindo um pó branco: rendimento isolado de 95% (152 g). HPLC: 99,6% de produto, 97,8 de excesso enantiomérico (e.e.), 0,4% de oxcarbazepina.

5 Devido ao fato de que sob estas condições de reação (10% de DMF - 10% de H₂O - 80% de EtOAc, 1,1 eq de Et₃N e HCOOH) o produto cristaliza na temperatura de refluxo, nenhum solvente evaporou durante a elaboração. A solubilidade muito baixa do produto em MTBE permite não
10 só a precipitação adicional do material de partida, mas também auxilia na purificação/remoção de rutênio residual, DMF e reagentes lavando o filtrado com quantidades copiosas, sem uma perda no rendimento do isolado. O nível de rutênio no produto era entre 5-50
15 ppm.

Exemplo 2: Redução assimétrica de Oxcarbazepina usando [Et₂NH][OOCH] e adição com controle de pH de HCOOH

Em um frasco de fundo redondo de 4 gargalos de 500 mL, foi carregada oxcarbazepina (159 mmoles, 40 g), o frasco
20 foi equipado com um condensador de refluxo de água conectado a uma linha de Schlenk, uma bureta para titulação e um eletrodo cheio com gel Hamilton adaptado através de uma tampa roscada GL25 oca equipada com um anel de PTFE/silicone. Ao material de partida sob fluxo
25 de N₂, EtOAc (78 mL, desgaseificado, anidro), foi adicionado, por meio de uma seringa, [Et₃NH][OOCH], comercialmente disponível da Fluka (1,07 eq., 170 mmoles, 25 mL, não desgaseificado, Fluka). Foi injetado o catalisador (formado separadamente *in situ* em um tubo
30 Schlenk de 20 mL com agitação lenta [RuCl₂(p-cimeno)]₂ (0,0265 mmol, 16,2 mg) e (S,S)-TsDAEN (2,2 eq com relação ao precursor dimérico de metal, 0,0582 mmol, 25 mg) em DMF (5 mL, desgaseificado, anidro) à temperatura ambiente durante 10-15 min. O tubo de Schlenk foi enxaguado com
35 pequenas porções do DMF remanescente (5x3 mL) e injetado na mistura reagente. A combinação de solvente neste ponto era de 20% de DMF - 80% de EtOAc (v/v) e a concentração

de oxcarbazepina antes da titulação era de 1,3M. O frasco de fundo redondo foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 105°C e a mistura reagente agitada magneticamente no refluxo ($T_{\text{banho de óleo}} = 105^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{interna}} = 72-77^{\circ}\text{C}$). Uma vez iniciado o refluxo da mistura reagente, o pH da reação era de aproximadamente 6,8. A mistura reagente lentamente tornou-se roxa e o pH começou a aumentar na medida em que o HCOOH do formato de trietilamônio era consumido. Quando o pH alcançou 7,4-7,45, foi iniciada a titulação/adição lenta com solução de HCOOH 12,5M em DMF/EtOAc a 20%. O pH foi mantido em pH = 7,4 lentamente e então mantido neste valor ao longo de 12 h adicionando lentamente solução de HCOOH. Após 17 h a mistura reagente estava roxo claro, com alguma decomposição de catalisador sendo observada nas paredes do frasco. A conversão por HPLC após 17 h era de 98%. Neste ponto o pH da solução era 7,8 e adição de mais HCOOH foi continuada até 7,7. Agitação adicional durante até 23 h conduziu a uma conversão de 99%. Aproximadamente 4,7 eq. de HCOOH com relação ao material de partida foram consumidos durante a reação. Após 23 h, o aquecimento foi interrompido e a mistura reagente foi agitada lentamente e deixada resfriar. A mistura reagente foi concentrada, 100 mL de MTBE adicionados e o solvente removido novamente. Foram adicionados 15 mL de MeOH e a pasta branca foi refluxada durante cerca de 5 min e então 250 mL de MTBE lentamente a esta mistura em refluxo. A mistura resultante foi agitada lentamente sob refluxo durante 30 min, resfriada até a temperatura ambiente, então até 0-5°C e agitada lentamente durante 30 min. A mistura foi filtrada a frio e lavada com porções frias de MTBE até que o filtrado estivesse incolor (8 x 50 mL). O precipitado branco resultante foi secado ao ar, então sob vácuo elevado, produzindo um pó branco: 94% de rendimento isolado (37,9 g); HPLC: produto a 99,5%, 97,8% e.e., 0,5% de oxcarbazepina. O nível de rutênio no produto estava entre 5-50 ppm.

Comparação 1a: Redução Assimétrica com e sem
controle de pH (Fonte de Hidreto NET_3 e HCOOH)

As reações foram realizadas usando um método semelhante àquele do exemplo 1. A razão de substrato/catalisador foi de 2000 e o solvente era $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ a 20%. O ligante era (S,S)-Ts-DAEN. No exemplo 3, 1 eq. de NET_3 e 1 eq. de HCOOH foram adicionados à mistura reagente no início da reação. A tabela 1 mostra os resultados do exemplo 3 e exemplo comparativo 1:

10 Tabela 1

	Fonte de Hidreto	Tempo (h)	Álcool (%)	e.e (%)
Exemplo 3	1 eq. de NET_3 e 1 eq. de HCOOH adicionado no início da reação. Ademais, 1,7 eq. de HCOOH adicionado durante o decurso da reação, mantendo o pH em 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
Exemplo Comparativo 1	Mistura de 4,4 eq. de NET_3 e 4 eq. de HCOOH em $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ adicionada na partida da reação	21	31	96,8

O rendimento da reação controlada por pH (exemplo 3) foi muito melhor que o rendimento da reação na qual o pH não foi controlado (exemplo comparativo 1), não obstante o fato de que quantidades maiores de reagentes da fonte de hidreto foram usadas.

Comparação 1b: Redução Assimétrica com e sem controle de
pH

(Fonte de Hidreto $\text{Et}_3\text{NH}^+[\text{COOH}]^-$ ou $\text{Et}_3\text{NH}^+[\text{COOH}]^-$ e HCOOH)

As reações foram realizadas usando um método semelhante àquele do exemplo 2. A razão de substrato/catalisador foi de 1000 e o solvente era DMF/EtOAc a 10%. O ligante era Ts-DPEN ao invés de Ts-DAEN. 20 g de oxcarbazepina foram usados ao invés de 40 g de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ foram adicionados à mistura reagente no início da reação e nenhum HCOOH adicional foi acrescentado. A tabela 2 mostra os resultados de dois exemplos comparativos usando diferentes quantidades de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$:

Tabela 2

	[Et ₃ NH] [OOCH] (eq)	Tempo (h)	pH	Conversã o (%)	Excesso Enantiomé- rico (%)
Exemplo Comparativo 2	5	0 22	6,95 8,6	0 100	- 97,7
Exemplo Comparativo 3	2	0 0,15 0,5 1,5 2 3 5 6 19	6,7 6,8 7,55 8,25 8,86 8,85 8,65 8,6 8,22	- - - - - - - - 47	- - - - - - - - 98,5

5 Equivalentes do caro reagente [Et₃NH] [OOCH] proveram 100% conversão após 22 horas, enquanto que menos que 50% de conversão foram alcançados com apenas 2 equivalentes do reagente. O pH da mistura reagente aumentou no decurso da reação.

A reação foi repetida em uma escala de 10 g usando uma razão de substrato/catalisador de 1500:1 e a 20% de solvente DMF/EtOAc. Nos exemplos comparativos 4 e 5 foram usados 5,5 equivalentes de [Et₃NH] [OOCH] e nenhum ECOOH adicional foi acrescentado. No exemplo 4, apenas um equivalente de [Et₃NH] [OOCH] foi usado mas HCOOH foi adicionado durante o decurso da reação para manter o pH em 7,4. A tabela 3 mostra os resultados dos exemplos comparativos 4 e 5 e exemplo 4:

Tabela 3

	Ligante	5 eq. [Et ₃ NH] [OOCH]	Temp o (h)	Conversã o (%)	Excesso Enantiomé- rico (%)
Exemplo Comparativo 2	(S,S) - TsDPEN	5 eq. [Et ₃ NH] [OOCH]	25	98	97
	(S,S) - TsDAEN	1 eq. [Et ₃ NH] [OOCH] mais HCOOH para manter pH 7,4	20	97	96,9
Exemplo Comparativo 3	(S,S) - TsDAEN		7	99	97,8

Uma comparação dos exemplos comparativos 4 e 5 com o

exemplo 4 mostra que controlando o pH por adição de HCOOH, uma quantidade muito menor do caro reagente [Et₃NH][OOCH] poderá ser usada, e a reação alcança conversão quase completa em 7 horas ao invés de 20-25 horas.

Comparação 2: Redução Assimétrica
usando uma variedade de Ligantes

A atividade dos catalisadores compreendendo os ligantes (S,S)-TsDAEN e (S,S)-TsDPEN foi comparada a uma escala de 20-40 g. Os catalisadores foram gerados *in situ* agitando lentamente [RuCl₂(p-cimeno)]₂ e ou (S,S)-TsDAEN ou (S,S)-TsDPEN durante 5-10 minutos em DMF antes da adição à oxcarbazepina e 1,07 equivalente de [Et₃NH][OOCH]. Uma solução de HOOCH 12,5M em 20% de DMF/EtOAc foi injetada lentamente em um de pH 7,4. A razão de oxcarbazepina para catalisador era de 3000:1. A tabela 4 mostra os resultados dos exemplos 5 e 6 (usando (S,S)-TsDAEN) e exemplo 7 (usando (S,S)-TsDPEN):

Tabela 4

	Escala (g)	Ligante	Tempo (h)	Conversão (%)	Excesso Enantiomérico (%)
Ex. 5	40	(S,S)-TsDAEN	23	99	98,1
Ex. 6	25	(S,S)-TsDAEN	4	55	98,2
			6	69	98,3
			8	77	98
			26	97	97,9
Ex. 7	20	(S,S)-TsDPEN	5	47	98,4
				54	98,2
				64	98,3
				77	98
				83	98
				85	97,8
				86	97,8

Os exemplos com (S,S)-TsDAEN mostram conversão significativamente maior que o exemplo com (S,S)-TsDPEN e exibe enantiosseletividade.

Comparação 3: Redução assimétrica de Oxcarbazepina
usando um catalisador de transferência de fase

A tabela 5 mostra os resultados de três reações de redução assimétrica onde um catalisador de transferência

de fase foi usado adicionalmente ao catalisador de rutênio. Em cada reação, o catalisador foi gerado *in situ* adicionando $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ e um ligante a EtOAc e agitação lenta. (NB (R,R)-TsDTEN tem a mesma estrutura que o (R,R)-TsDPEN exceto que os grupos fenila são substituídos por grupos toila). O catalisador de transferência de fase era 0,1 equivalente de Bu_4NBr . A fonte de hidreto era 2 equivalentes de $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{OOCH}]$ e ácido fórmico adicional foi lentamente adicionado à mistura reagente durante o decurso da reação. A razão de oxcarbazepina para catalisador era de 2000:1 e a temperatura de reação externa era de 110°C. A conversão no exemplo 9, onde o ligante era (R,R)-TsDAEN foi significativamente melhor que a conversão nos exemplos 8 e 10, onde os ligantes eram (S,S)-TsDPEN e (R,R)-DTEN.

Tabela 5

	Ligante	Tempo (h)	Conversão (%)	Excesso Enantiomérico (%)
Ex. 8	(S,S)-TsDPEN	6	58	98 (S)
Ex. 9	(R,R)-TsDPEN	6	70	98,2 (R)
Ex. 10	(R,R)-TsDTEN	6	60	97,8 (R)

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

(S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (500 g) obtida por hidrogenação por transferência assimétrica conforme descrita acima, e 4-(N,N-dimetilamino)piridina (4 g) foram suspensas em diclorometano (5,07 L). Piridina (210 mL) foi adicionada à suspensão. A mistura reagente foi aquecida ao refluxo após o que anidrido acético (240 mL) foi adicionado gota-a-gota. A solução marrom amarelada resultante foi agitada lentamente durante 2 horas e então resfriada até 30°C. A mistura reagente foi então resfriada bruscamente pela adição de ácido sulfúrico. Após agitar lentamente durante 10 minutos, as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e então água. Aproximadamente a metade do diclorometano foi então removida por evaporação e isopropanol (5 L) foi adicionado à mistura que foi então

deixada repousar da noite para o dia. Solvente adicional foi evaporado (aproximadamente 1,5 L) e então a pasta resultante foi resfriada até aproximadamente 3°C. Após 3 horas o sólido foi separado por filtração, lavado com isopropanol frio e então secado sob vácuo da noite para o dia. O sólido secado foi suspenso em isopropanol (6,5 L) e a pasta branca resultante foi aquecida ao refluxo. Uma vez tendo sido obtida uma solução o aquecimento foi interrompido e a mistura reagente foi agitada lentamente durante ~1 h a 1-5°C. Os sólidos foram isolados por filtração, lavados com isopropanol frio e secados sob vácuo para produzir 524,2 g de sólido branco, 90% de rendimento, 99,95% de pureza química, isômero (R) abaixo do limite de detecção.

Constatou-se que o teor de rutênio residual era menor que 2 ppm. De acordo com as determinações legais, o limite de concentração oral é de 5 ppm.

Exemplo 4: Redução assimétrica de Oxcarbazepina usando razão mais alta de oxcarbazepina:Catalisador

Esta redução descrita no exemplo 1 foi realizada em oxcarbazepina (357 mmoles, 90 g) usando $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ (0,066 mmol, 40,4 mg) e (S,S)-TsDAEN (0,145 mmol, 61,9 mg) usando quatro vezes a quantidade de água. A reação estava completa em 27 horas.

Acetato de etila foi destilado da batelada enquanto que mantendo o volume de batelada original pela adição de água (gota-a-gota). A temperatura foi mantida acima de 60°C durante a destilação. No ponto de aproximadamente 1/3 do andamento da destilação o produto começou a precipitar.

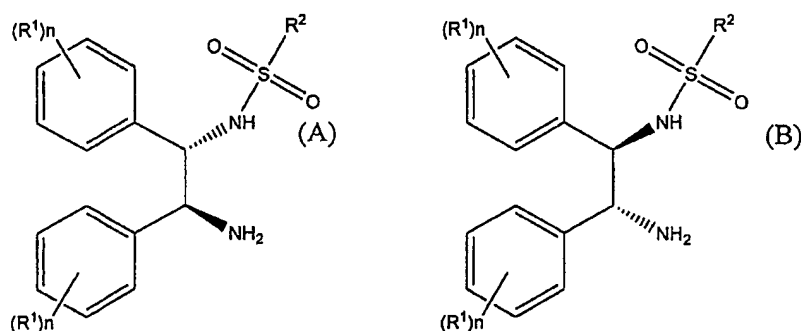
A mistura foi resfriada até 5°C, mantida nesta temperatura durante uma hora e então filtrada. A torta de filtro foi lavada com água. A torta de filtro molhada foi então re-empastada em acetato de etila (350 mL) e aquecida ao refluxo durante 0,5 hora. Ela foi então resfriada até 5°C e mantida nesta temperatura durante 1 hora. A mistura foi então filtrada e os sólidos

recuperados com acetato de etila (120 mL). Uma secagem sob vácuo elevado produziu um pó esbranquiçado: 88% de rendimento isolado (79,8 g): HPLC: produto a 99,8%, 98,4% de e.e., 0,09% de oxcarbazepina.

- 5 Será apreciado que a invenção descrita acima poderá ser modificada.

REVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, caracterizado pelo fato de compreender reduzir oxcarbazepina na presença de um catalisador e uma fonte de hidreto, sendo que o catalisador é preparado a partir de uma combinação de $[\text{RuX}_2(\text{L})]_2$ sendo que X é cloro, bromo ou iodo, e L é um ligante arila ou aril-alifático, com o ligante de fórmula (A) ou fórmula (B):



- onde R^1 é selecionado de alcóxi C_{1-6} e alquila C_{1-6} , n é um número de 0 a 5, e quando n é um número de 2 a 5, R^1 poderá ser igual ou diferente, e R^2 é alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, alcarila ou alcarila substituído;
- sendo que a fonte de hidreto é ou $\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ e ácido fórmico, ou $[\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}][\text{OOCH}]$ e opcionalmente ácido fórmico, ou $[\text{M}][\text{OOCH}]_x$ e ácido fórmico, sendo que R^3 , R^4 e R^5 são alquila C_{1-6} , M é um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e x é 1 ou 2,
- e sendo que durante o processo é mantido um pH de 6,5 a 8.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de X ser cloro.
3. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de L ser p-cimeno.
4. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de n ser 1 e R^1 ser um grupo metóxi ou um grupo metila.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de n ser 1 e R¹ ser um grupo metóxi ou um grupo metila na posição para.
6. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de o ligante da fórmula (A) ou fórmula (B) ser (S,S)-N-(4-toluenossulfonil)-di(metoxifenil)etilenodiamina ((S,S)-TsDAEN), ou (R,R)-N-(4-toluenossulfonil)-di(metoxifenil)etilenodiamina ((R,R)-TsDAEN).
7. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de a razão molar de oxcarbazepina para o catalisador de rutênio ser de pelo menos 500:1.
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a razão molar de oxcarbazepina para o catalisador de rutênio ser de pelo menos 1500:1.
9. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a razão molar de oxcarbazepina para o catalisador de rutênio ser de pelo menos 2500:1.
10. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de a fonte de hidreto ser NR³R⁴R⁵ e ácido fórmico.
11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de menos que dois equivalentes de NR³R⁴R⁵ e menos que 1 equivalente de ácido fórmico serem adicionados à mistura reagente na partida do processo.
12. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de a fonte de hidreto ser [R³R⁴R⁵NH] [OOCH] e ácido fórmico.
13. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de menos que dois equivalentes de [R³R⁴R⁵NH] [OOCH] e menos que 0,5 equivalente de ácido fórmico serem adicionados à mistura reagente na partida do processo.
14. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de a fonte de hidreto ser [M] [OOCH]_x e ácido fórmico.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de menos que dois equivalentes de [M][OOCH] e menos que 1 equivalente de ácido fórmico serem adicionados à mistura reagente na partida do processo.
16. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de R^3 , R^4 e R^5 serem etila, propila ou butila.
17. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de o pH ser mantido de 6,5 a 8 adicionando ácido fórmico de uma maneira controlada durante o decurso da reação.
18. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de o pH ser mantido de 7,0 a 7,8 adicionando ácido fórmico de uma maneira controlada durante o decurso da reação.
19. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de a redução ocorrer em um solvente, sendo que o solvente compreende pelo menos um solvente aprótico polar.
20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de o solvente compreender dimetilformamida ou acetonitrila.
21. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 10, 11, 14 ou 15, caracterizado pelo fato de a redução ocorrer em um solvente consistindo de 0-25% de DMF, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc ou 0-25% de acetonitrila, 0-25% de água e 75-95% de EtOAc.
22. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 12 ou 13, caracterizado pelo fato de a redução ocorrer em um solvente consistindo de 5-25% de DMF e 75-95% de EtOAc, 5-25% de acetonitrila e 75-95% de EtOAc, 5-25% de DMF e 75-95% de água, ou 5-25% de acetonitrila e 75-95% de água.
23. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de o processo ser realizado sob condições de refluxo.

24. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de a redução ocorrer na presença de um catalisador de transferência de fase e sendo o catalisador de transferência de fase um haleto de alquil amônio quaternário.

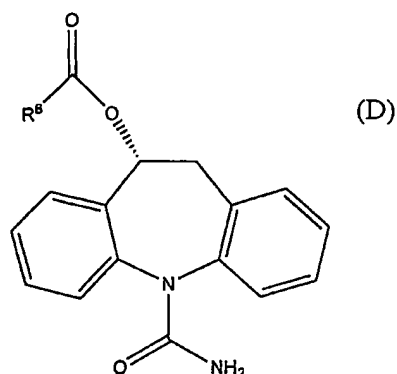
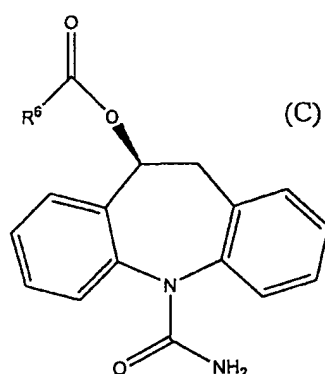
25. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ser isolada ou por adição de metil ter-butil éter (MTBE) e filtração, ou por precipitação ou de metanol/água ou metanol/MTBE a 0-5°C.

26. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ser precipitada removendo o solvente de reação enquanto que adicionando água para manter o volume de reação em um nível substancialmente constante.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxa-precipitadas ser isolada por filtração seguido de re-empastamento em acetato de etila e filtração.

28. Processo, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou a (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ter uma pureza ótica na faixa de 92-100%.

29. Processo para preparar um composto de fórmula (C) ou (D),



- onde R^6 é hidrogênio, alquila, halogenálquila, arálquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alcóxi, arila ou piridila, caracterizado pelo fato de compreender uma
- 5 primeira etapa, que é um processo para a produção de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, e uma segunda
- 10 etapa, onde a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ou (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida é acilada.
30. Processo para preparar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida,
- 15 caracterizado pelo fato de compreender uma primeira etapa, que é um processo para a produção de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, e uma segunda etapa, onde a (S)-
- 20 (+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida é acilada.
31. Processo para preparar (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida,
- caracterizado pelo fato de compreender um processo para a
- 25 produção de (R)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 28, e uma segunda etapa, onde a (R)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida é acilada.

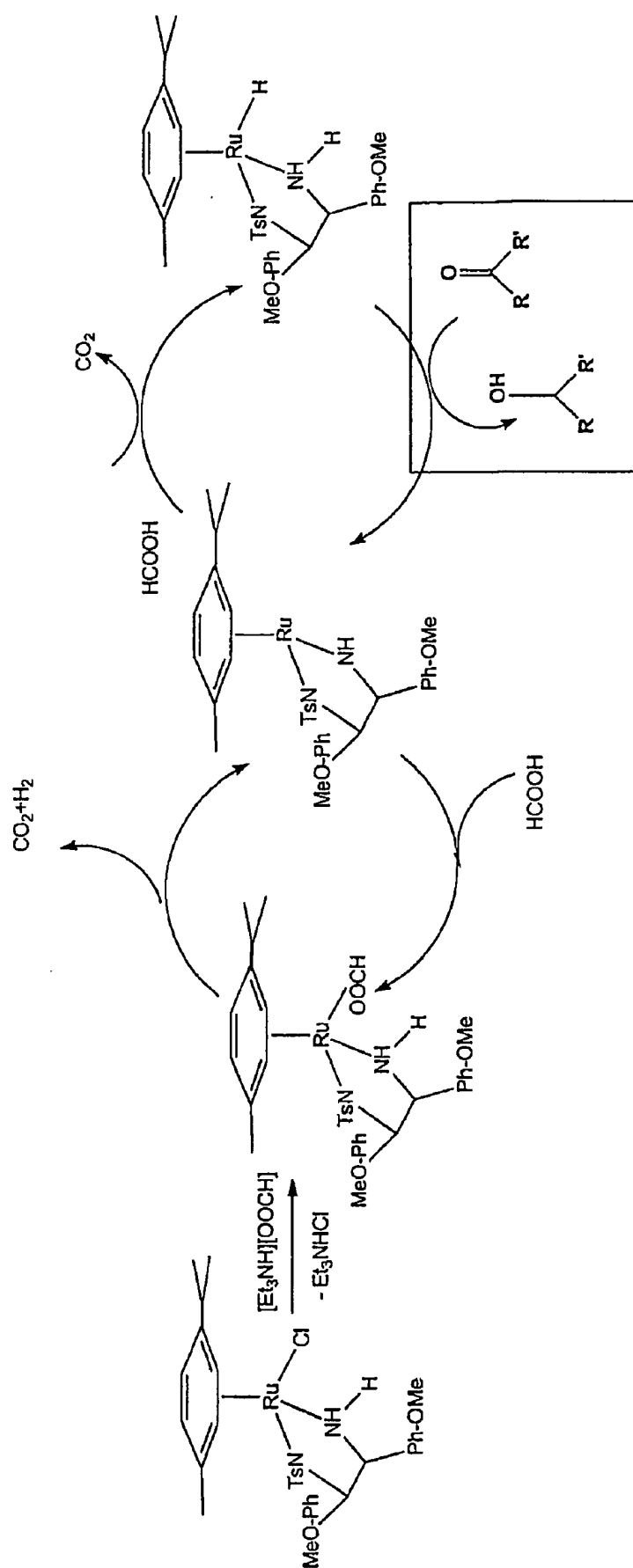
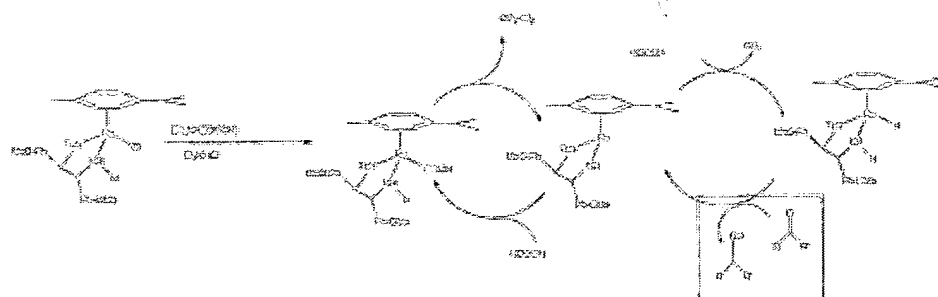
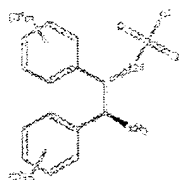


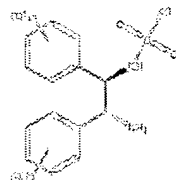
FIG. 1



210615970-2



(A)



(B)

P.00015970-2

RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAR (S) (+)-10,11-DIHIDRO-10-HIDRÓXI-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR (S) - (-)-10-ACETOXI-10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA E PROCESSO PARA PREPARAR (R) - (+)-10-ACETOXI-10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZ/B,F/AZEPINA-5-CARBOXAMIDA".

É divulgado um processo para preparar (S) - (+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, ou (R) - (-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, por redução de oxcarbazepina na presença de um catalisador e uma fonte de hidreto. O catalisador é preparado a partir de uma combinação de $[RuX_2(L)]_2$ sendo que X é cloro, bromo ou iodo, e L é um ligante arila ou aril-alifático, com o ligante de fórmula (A) ou fórmula (B) onde R^1 é selecionado de alcóxi C_{1-6} e alquila C_{1-6} , n é um número de 0 a 5, e quando n é um número de 2 a 5, R^1 poderá ser igual ou diferente, e R^2 é alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, alcarila ou alcarila substituído. A fonte de hidreto é ou $NR^3R^4R^5$ e ácido fórmico, ou $[R^3R^4R^5NH][OOCH]$ e opcionalmente ácido fórmico, ou $[M][OOCH]_x$ e ácido fórmico, sendo que R^3 , R^4 e R^5 são alquila C_{1-6} , M é um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso e x é 1 ou 2. É mantido um pH de 6,5 a 8 durante o processo.