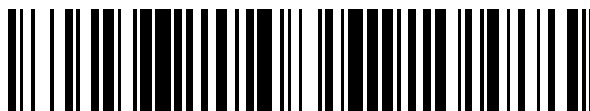


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 678**

51 Int. Cl.:

C07D 223/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2012** **PCT/IB2012/000410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012** **WO12120356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012** **E 12715425 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2683691**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y ésteres de la misma mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida**

30 Prioridad:

08.03.2011 IN DE06382011
30.03.2011 IN DE09032011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2018

73 Titular/es:

JUBILANT LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Plot 1A Sector 16A
Noida 201 301, Uttar Pradesh, IN

72 Inventor/es:

BISWAS, SUJAY;
DUBEY, SHAILENDRA KUMAR;
BANSAL, VIKAS;
MASAND, MUKESH y
VIR, DHARAM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 687 678 T3

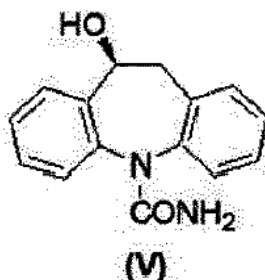
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

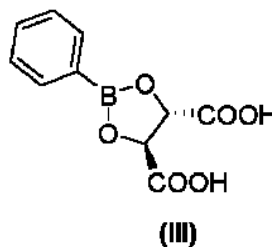
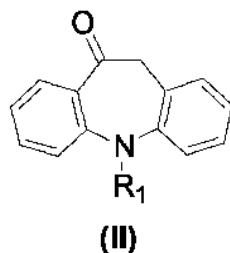
Procedimiento para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y ésteres de la misma mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida

5 **Campo de la invención**

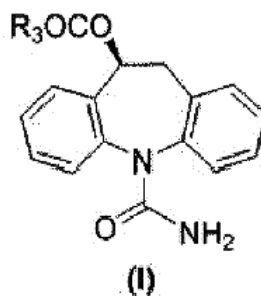
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V) ópticamente pura o ésteres de la misma en posición 10, que comprende las etapas de:



- 10 a) hacer reaccionar 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (II) con el éster de boronato de fórmula III en presencia de borohidruro de sodio para obtener (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida;



- b) opcionalmente, convertir el compuesto obtenido después de las etapas "a" en sus ésteres de fórmula (I);



- 15 en donde,

R₁ es CONH₂

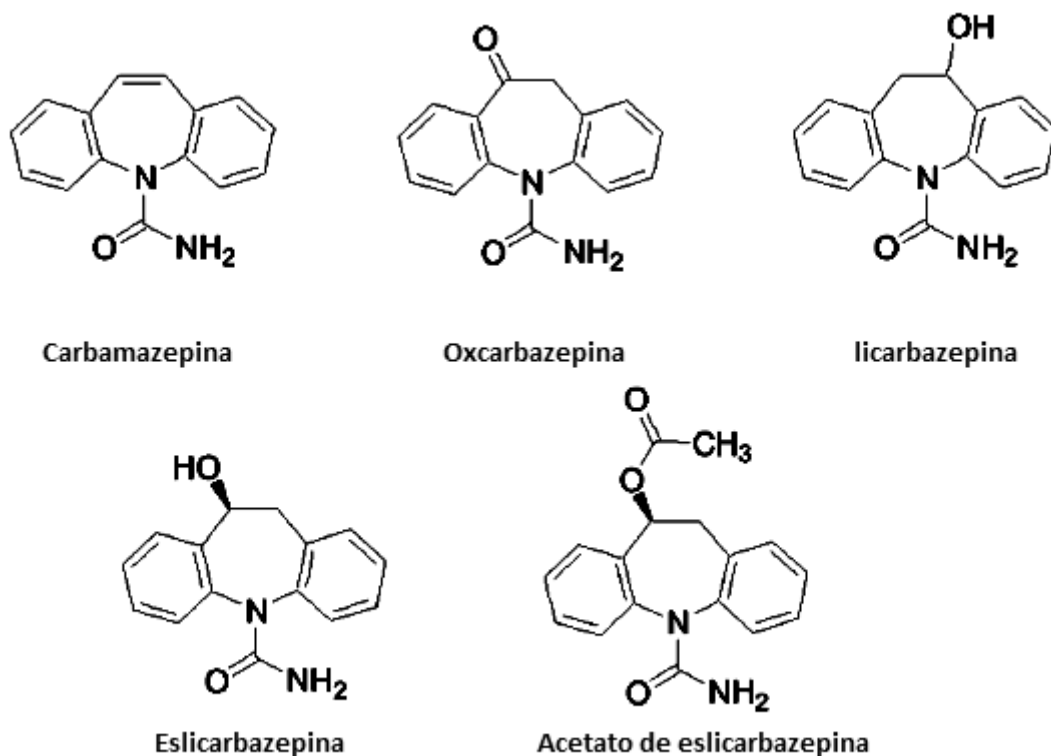
- 20 R₃ es alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; el término alquilo significa cadena carbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo saturado alicíclico con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido por alcoxi, halógeno, nitró.

Compendio de la invención

- 25 La (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida racémica (licarbazepina) es el principal metabolito de la oxcarbazepina, una droga antiepiléptica establecida. Se ha demostrado que este compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas y un índice terapéutico particularmente alto. En el caso de administración oral y rectal tiene una acción depresora central, una acción anticonvulsiva, que relaja el sistema muscular central e inhibe

la reacción de lucha del ratón. Estas propiedades determinadas mediante los ensayos estándares seleccionados [R. Domenjoz and W. Theobald, Arch. Int. Pharmacodyn. 120, 450 (1959) and W. theobald et al., Arzneimittel Forsch. 17, 561 (1967)] caracterizan el compuesto como adecuado para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino y espasticidad cerebral.

- 5 El acetato de eslicarbazepina es una prodroga de la eslicarbazepina (S-licarbazepina), un fármaco de tercera generación perteneciente a la familia de carbamazepina y al metabolito activo de la oxcarbazepina. (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (eslicarbazepina) es el intermedio clave para la síntesis del acetato de eslicarbazepina, sustancia antiepiléptica.



- 10 La síntesis y las propiedades anticonvulsivas mejoradas del (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (BIA 2-093), y (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (BIA 2-059) han sido descritos por Benes, J. y colaboradores en el documento de Patente US 5,753,646 y J. Med. Chem., 42, 2582-2587 (1999). La etapa clave de la síntesis de los compuestos BIA 2-093 y BIA 2-059 implica la resolución de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida racémica en sus enantiómeros ópticamente puros, separados, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida mediante esterificación de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida racémica con ácido mentoxiacético, separación de los diastereoisómeros resultantes seguido de la hidrólisis de los respectivos mentoxiacetatos ópticamente activos conduce a los enantiómeros ópticamente puros.

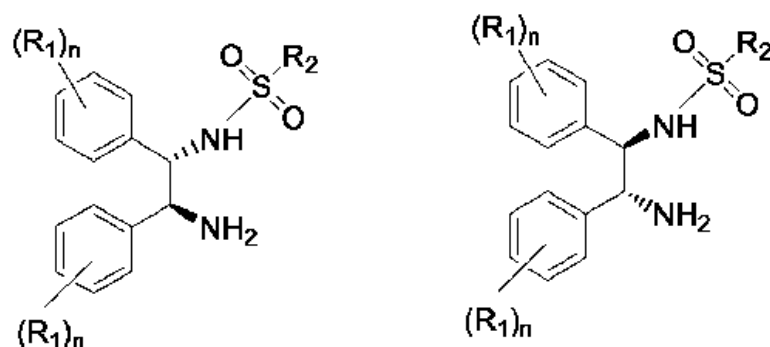
- 20 Una de las desventajas de este método es que solo se puede utilizar para la preparación de solo pequeñas cantidades de cada estereoisómero porque los agentes de resolución ópticamente puros necesarios, ácido (+) y (-)-mentoxiacético son enormemente costosos y no están fácilmente disponibles en cantidades suficientes de fuentes comerciales.

- 25 El documento de Patente US7119197 describe un método para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida ópticamente puros mediante la resolución de (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida racémica utilizando un anhídrido del ácido tartárico apropiado.

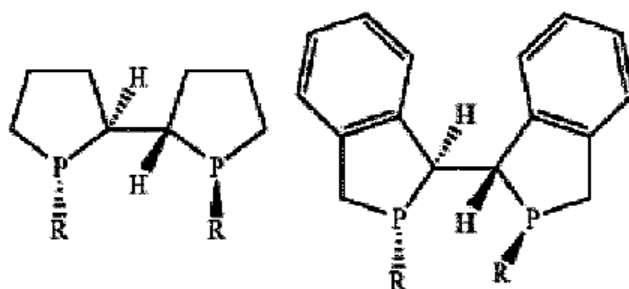
- 30 El documento de Patente US2006142566 describe un método para la preparación enantioselectiva de los enantiómeros (S) y (R) de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida mediante reducción asimétrica de oxcarbazepina. La reducción asimétrica se lleva a cabo en presencia de un catalizador de rutenio y una fuente de hidruro. Un catalizador adecuado puede estar formado de [RuCl₂(p-cimeno)]₂ y (S,S) o (R,R)-N-(4-toluensulfonyl)-difeniletildiamina. El documento de Patente US 2006/0142566 describe también dos Formas

crystalinas A y B de ambos enantiómeros de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, obtenible por los nuevos procedimientos y su uso en la producción de preparaciones farmacéuticas.

El documento de Patente US2009203902 describe un procedimiento para preparar (S)-(+)- o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, mediante la reducción de oxcarbazepina en presencia de un catalizador y una fuente de hidruro. El catalizador se prepara a partir de una combinación de $[RuX_2(L)]_2$ en donde X es cloro, bromo o yodo, y L es un arilo o un ligando aril-alifático con un ligando de la siguiente fórmula, en donde las variables son como se define en el documento de Patente US2009203902. La desventaja de este procedimiento es otra vez el uso de complejos de rutenio como catalizador.



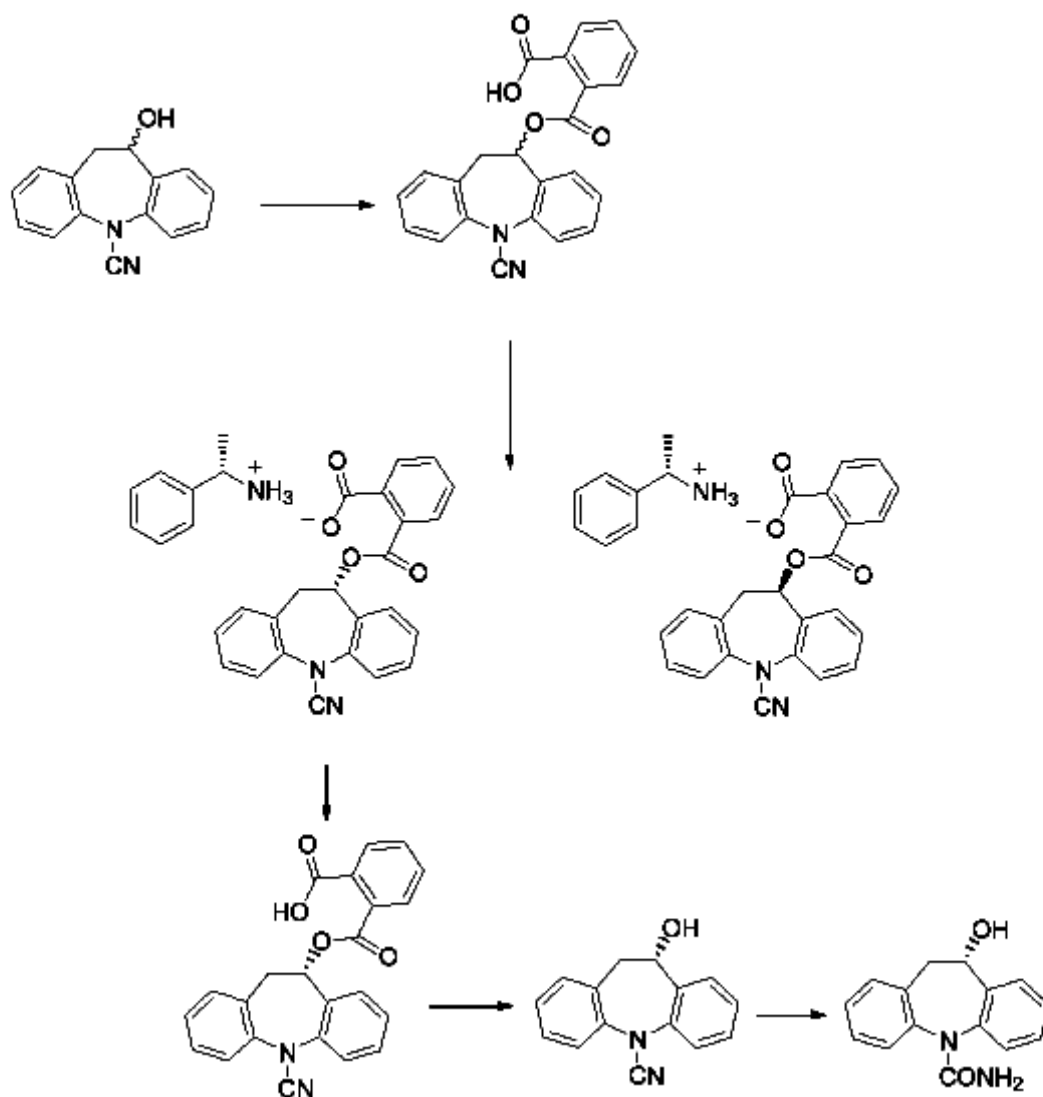
El documento de Patente US 2010173893 describe un procedimiento para la preparación de acetato de eslicarbazepina ((S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida) y acetato de R-(+)-licarbazepina ((R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida) y sus derivados por hidrogenación asimétrica del correspondiente acetato de enol o del correspondiente derivado enol éster utilizando un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno. El catalizador quiral se selecciona de complejos de Rh(I) que tienen ligandos quirales con las siguientes estructuras.



Las principales desventajas de los procedimientos anteriormente mencionados son el nivel residual de rutenio/rodio metálico, un contaminante muy indeseable en el producto, que es elevado y difícil de eliminar en una forma de dosificación para el consumo humano. Además, estos catalizadores son costosos y, por lo tanto, su uso no puede considerarse viable desde el punto de vista industrial.

El documento de Patente US 2009105472 describe un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida a partir de 5-ciano-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina racémica mediante (a) ftaloilación, (b) tratamiento con una amina quiral (c) separación de las sales diastereoméricas del derivado de ftaloilo con (S)-feniletilamina, (d) generación de medio éster seguido por hidrólisis a (S)-(+)-5-ciano-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina y (e) hidrólisis del grupo nitrilo de éste último a grupo amido, por tratamiento con compuestos peroxi en medio alcalino (Esquema 1).

Esquema 1



En consecuencia, para obtener el compuesto ópticamente puro, se lleva a cabo la secuencia de cinco etapas, que implica más número de reactivos y disolventes, mientras que aumenta el ciclo de tiempo de la secuencia entera. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento más favorable para el medio ambiente, industrialmente factible y económico para la preparación de (S)-(+)- y (R)-(-)-10-hidroxi-dihidrodibenzo[b,f]azepinas.

Por lo tanto, se requiere un procedimiento, que evite el costoso ácido mentoxiacético, utilizado en el procedimiento conocido para la preparación de (S)-(+)- y (R)-(-)-10-hidroxi-dihidrodibenzo[b,f]azepinas. Además, se requiere un procedimiento, que no implique el uso de ningún metal de transición (por ejemplo, catalizador de rutenio o rodio), el contaminante más indeseable en el producto, para la reducción catalítica asimétrica del correspondiente análogo ceto. Además, los metales de transición (por ejemplo catalizador de rutenio o rodio) son caros y por lo tanto, su uso no puede considerarse industrialmente viable.

Pharmaceutical Research, (2008), 25, 530, explica que la capacidad de suministrar el fármaco al paciente de manera segura, eficaz y rentable depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas de los APIs en estado sólido y, por consiguiente, uno de los desafíos en la industria farmacéutica es diseñar materiales farmacéuticos con propiedades fisicoquímicas específicas. Se sabe que diferentes formas sólidas del mismo fármaco pueden mostrar propiedades diferentes, incluyendo características que tienen implicaciones funcionales con respecto a su uso como fármaco que pueden tener diferencias sustanciales en dichas propiedades farmacéuticamente importantes tales como velocidades de disolución y biodisponibilidad. Del mismo modo, diferentes polimorfos pueden tener propiedades de procesamiento diferentes, tales como higroscopicidad, capacidad de flujo y similares, lo que podría

afectar a su idoneidad como productos farmacéuticos activos para producción comercial. También, es conocido en la técnica que las formas amorfas de las APIs muestran generalmente mejores perfiles de solubilidad que las formas cristalinas correspondientes. Esto se debe a que la energía reticular no tiene que superarse para disolver la estructura de estado sólido como en el caso de las formas cristalinas.

- 5 Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar formas de estado sólido nuevas de compuestos farmacéuticamente activos, que tengan mejores propiedades fisicoquímicas; especialmente, para la mejora de la solubilidad. También, existe una necesidad constante de tener un procedimiento rentable y cordial con el medio ambiente para la preparación de la forma de estado sólido.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Figura I es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma polimórfica J₁ de la eslicarbazepina.
- La Figura II es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma polimórfica J₁ de la eslicarbazepina.
- La Figura III es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma polimórfica J₁ de la eslicarbazepina.
- 15 La Figura IV muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica J₁ de la eslicarbazepina.
- La Figura V es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma polimórfica J₂ de la eslicarbazepina.
- La Figura VI es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma polimórfica J₂ de la eslicarbazepina.
- 20 La Figura VII es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma polimórfica J₂ de la eslicarbazepina.
- La Figura VIII muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica J₂ de la eslicarbazepina.
- La Figura IX es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la eslicarbazepina amorfa.
- 25 La Figura X es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la eslicarbazepina amorfa.
- La Figura XI es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la eslicarbazepina amorfa.
- La Figura XII muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la eslicarbazepina amorfa.
- 30 La Figura XIII es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina.
- La Figura XIV es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina.
- La Figura XV es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina.
- 35 La Figura XVI muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina.
- La Figura XVII es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma polimórfica J₄ de la eslicarbazepina.
- La Figura XVIII es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma polimórfica J₄ de la eslicarbazepina.
- 40 La Figura XIX es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma polimórfica J₄ de la eslicarbazepina.
- La Figura XX muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica J₄ de la eslicarbazepina.
- La Figura XXI es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina.
- 45 La Figura XXII es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina.

La Figura XXIII es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina.

La Figura XXIV muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina.

- 5 La Figura XXV es un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") característico de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina.

La Figura XXVI es un espectro de infrarrojo (IR) característico de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina.

La Figura XXVII es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina.

- 10 La Figura XXVIII muestra los resultados gráficos de un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina.

Descripción de la invención

- 15 El procedimiento de la presente invención proporciona la importante ventaja de utilizar ésteres de boronato para la reducción enantioselectiva de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V), que son menos costosos y no generan contaminantes indeseables en el producto y no requieren ningún equipo especial.

En consecuencia, una realización de la invención es proporcionar un método para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V) sustituida/no sustituida ópticamente pura o ésteres de la misma en posición 10, a partir de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepinas o derivados de las mismas, en donde el método es fácilmente susceptible de producción industrial por lotes.

- 20 Además, el procedimiento de la presente invención se ha ideado de tal manera que puede proporcionar altos rendimientos de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida ópticamente activa o ésteres de la misma en posición 10 sin generación del isómero no deseado como en el caso de los procedimientos de resolución diastereoméricos, que pueden proporcionar un rendimiento máximo de hasta el 50% con respecto al isómero deseado.

- 25 En términos generales, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V) o ésteres de la misma en posición 10, mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepinas o derivados de las mismas en presencia de ésteres de boronato.

- 30 El procedimiento para la reducción enantioselectiva de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V) o ésteres de la misma en posición 10 es en presencia de ésteres de boronato, en donde el éster de boronato se selecciona de ésteres de ácido borónico derivados de compuestos dihidroxílicos o sus derivados.

En términos generales, la invención proporciona un procedimiento para preparar ((S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida o derivados de la misma en presencia de un compuesto de borohidruro y un éster de ácido borónico derivado del ácido tartárico o derivados de los mismos.

- 35 En términos generales, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida o derivados de la misma en presencia de un compuesto de borohidruro y un éster del ácido fenilborónico derivado del ácido tartárico.

- 40 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en presencia de borohidruro de sodio y el éster del ácido fenil borónico derivado del ácido tartárico, como se define en las reivindicaciones.

- 45 En términos generales, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, que se obtiene por reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en presencia de ésteres de boronato.

- 50 En términos generales, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, que se obtiene por reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en presencia de un compuesto de borohidruro y un éster del ácido fenil borónico derivado del ácido tartárico o derivados del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-

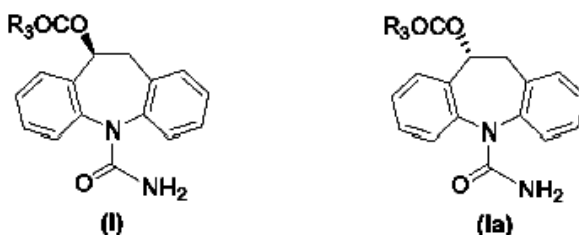
dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, que se obtiene por reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida en presencia de borohidruro de sodio y un éster del ácido fenil borónico derivado del ácido tartárico, como se define en las reivindicaciones.

5 Aquí se describe un procedimiento para la preparación de (S)-(+)- y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida ópticamente pura, que comprende:

a) hacer reaccionar 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida con ésteres de boronato o sus derivados en presencia de compuestos de borohidruro para obtener (S)-(+)-o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida;

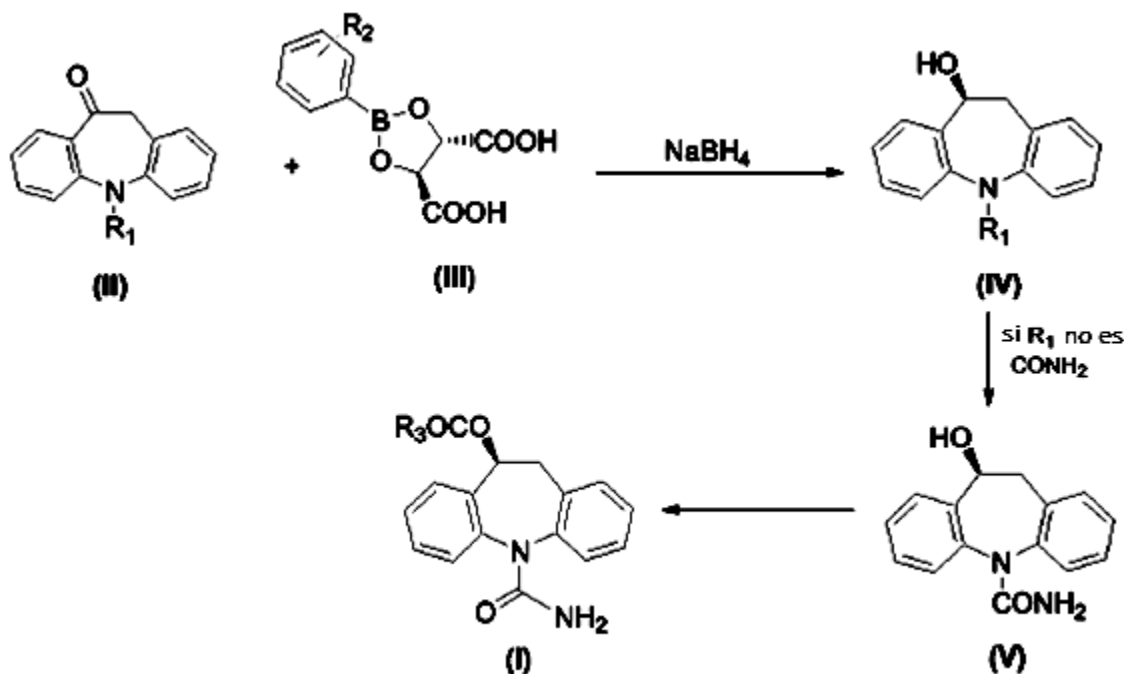
10 b) opcionalmente, si R_1 no es un grupo $-CONH_2$ entonces convertir R_1 a $-CONH_2$ para obtener la (S)-(+)- o (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida ópticamente pura;

c) opcionalmente, convertir el compuesto obtenido después de las etapas "a" y "b" en sus ésteres del profármaco de fórmula (I) o (Ia);



15 El procedimiento anteriormente mencionado, específicamente con respecto a (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida y los otros reactivos, aunque no limitado, se puede interpretar en concurrencia con el esquema de reacción mostrado en el Esquema II.

Esquema II



20 en donde,

R_1 es CN, $-CONH_2$, $-CONHP$ (P es un grupo protector), $-COX_1$ (X_1 es halógeno) o $-COOR_4$

R_2 puede ser pero no está restringido a hidrógeno, alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, acilo, aciloxi y similares. Dicha sustitución puede estar además sustituida.

R₃ es alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbonos, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido por alcoxi, halógeno, nitro y similares.

R₄ es un grupo protector de ácido tal como alquilo, grupo arilo o aralquilo sustituido o no sustituido;

Los ésteres de boronato sustituidos y no sustituidos utilizados en la etapa "a" se pueden obtener haciendo reaccionar los derivados de ácido borónico, tal como el ácido fenil borónico o derivados del mismo, con un compuesto dihidroxílico tal como el ácido tartárico o derivados del mismo.

Los compuestos de borohidruro utilizados en la etapa "a" se pueden seleccionar de, pero no restringirse a, borohidruros de metales alcalinos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, NaBH(OAc)₃ y similares; borohidruros de metales alcalinotérreos tales como borohidruro de magnesio, borohidruro de calcio y similares; borohidruros de metales de transición tales como borohidruro de zinc y similares; borohidruros de tetra alquil amonio tales como borohidruro de tetrabutil amonio y similares; hidruro de litio y aluminio, y similares; complejos BH₃-ligando tal como el complejo BH₃-THF y similares.

La reacción en la etapa "a" para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepinas se lleva a cabo mediante reducción enantioselectiva de 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepinas en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que comprende éteres tales como tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, diglimer, tetraglimer y similares; amidas tales como N-metilpirrolidina y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares; sulfóxidos, hidrocarburos (alifáticos o aromáticos) tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos clorados (alifáticos o aromáticos) tales como diclorometano y similares o mezclas de los mismos.

Aquí se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepinas preparadas por el procedimiento de la presente invención y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepinas preparada por el procedimiento de la presente invención y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, que tiene la necesidad de la misma para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

Aquí se describe formas de estado sólido de eslicarbazepina, es decir, formas cristalinas y amorfas de eslicarbazepina.

Aquí se describe un procedimiento para la preparación de formas de estado sólido, es decir, formas cristalinas y amorfas de eslicarbazepina. Dicho procedimiento comprende disolver la eslicarbazepina en uno o más disolventes; y recuperar la eslicarbazepina en las diversas formas de estado sólido mediante la eliminación del disolvente. Un "disolvente" como se describe aquí se selecciona del grupo que comprende alcoholes, nitrilos, cetonas, ésteres, éteres, amidas, dialquilsulfóxido, agua o mezclas de los mismos. Los alcoholes se seleccionan del grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares. Los nitrilos se seleccionan del grupo que comprende acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, valeronitrilo y similares. Las cetonas se seleccionan del grupo que comprende acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona etc. Los ésteres se seleccionan del grupo que comprende acetato de etilo, acetato de propilo y similares. Los disolventes clorados se seleccionan del grupo que comprende diclorometano, cloroformo, dicloroetano, clorobenceno y similares. Los éteres se pueden seleccionar del grupo que comprende dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano y similares. Las amidas se pueden seleccionar del grupo que comprende dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil formamida, N-metil pirrolidina y similares. Los dialquil sulfóxidos se pueden seleccionar del grupo que comprende dimetilsulfóxido, sulfolano, dietilsulfóxido, dibutilsulfóxido y similares.

Un "disolvente orgánico soluble en agua" como se define aquí incluye, pero no se limita a, los disolventes seleccionados del grupo que comprende alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y similares; alquil glicol éteres inferiores tales como metil glicol y similares; disolventes apróticos dipolares como N,N-dimetil formamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil pirrolidina y dimetil sulfóxido (DMSO), sulfolano y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares o mezcla(s) de los mismos.

Aquí se describen formas cristalinas y amorfas de la eslicarbazepina.

Aquí se describe la Forma polimórfica cristalina J₁ de la eslicarbazepina.

La Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón que se muestra en la Figura I.

La Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura II.

La Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura III.

- 5 La Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura IV.

Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma J₁ de la eslicarbazepina que se puede obtener por eliminación del disolvente(s) orgánico(s) a partir de una solución de agua y disolvente(s) orgánico(s) en presencia de un exceso de agua.

- 10 Aquí se describe el uso de la Forma J₁ de la eslicarbazepina para preparar los derivados de eslicarbazepina, tales como acetato de eslicarbazepina.

Aquí se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 15 Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₁ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

Aquí se describe la Forma polimórfica cristalina J₂ de la eslicarbazepina.

- 20 La Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura V.

La Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura VI.

- 25 La Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura VII.

La Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura VIII.

- 30 Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma J₂ de la eslicarbazepina, que se puede obtener por eliminación del disolvente(s) orgánico(s) a partir de una solución de eslicarbazepina en un disolvente(s) orgánico(s) seguido por el tratamiento con agua o una mezcla de la misma con un disolvente(s) orgánico(s).

Aquí se describe el uso de la Forma J₂ de la eslicarbazepina para preparar los derivados de la eslicarbazepina, tal como el acetato de eslicarbazepina.

Aquí se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 35 Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₂ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

- 40 Aquí se describe la Forma polimórfica cristalina J₃ de la eslicarbazepina.

La Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura IX.

La Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura X.

- 45 La Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura XI.

La Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura XII.

Aquí se describe la preparación de la Forma J₃ de la eslicarbazepina, que se puede obtener a partir de una solución

de eslicarbazepina en una mezcla de un disolvente orgánico soluble en agua y agua.

Aquí se describe el uso de la Forma J₃ de la eslicarbazepina para preparar los derivados de la eslicarbazepina, tal como acetato de eslicarbazepina.

5 Aquí se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₃ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

La Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura XIII.

La Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura XIV.

15 La Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura XV.

La Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura XVI.

20 Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma J₄ de la eslicarbazepina que se puede obtener por eliminación del disolvente(s) orgánico(s) miscible con agua a partir de una solución de agua y un disolvente(s) orgánico(s) miscible con agua en presencia de una cantidad menor que agua.

Aquí se describe el uso de la Forma J₄ de la eslicarbazepina para preparar los derivados de la eslicarbazepina, tal como acetato de eslicarbazepina.

25 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina J₄ de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

Aquí se describe una Forma amorfa de la eslicarbazepina.

La Forma amorfa de la eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura XVII.

35 La Forma amorfa de la eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura XVIII.

La Forma amorfa de la eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura XIX.

40 La Forma amorfa de la eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura XX.

Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma amorfa de la eslicarbazepina. El procedimiento comprende disolver la eslicarbazepina en uno o más disolventes; y recuperar la eslicarbazepina en la Forma amorfa mediante la eliminación del disolvente.

45 El método para eliminar el disolvente se puede seleccionar para obtener la Forma amorfa de la eslicarbazepina utilizando procedimientos que comprenden secado por pulverización, destilación bajo vacío, secado en rodillo, secado por congelación, es decir, liofilización, secado en película fina y similares.

50 En otra realización, la eslicarbazepina se muele por acción de la molienda entre dos superficies hasta que se obtiene la eslicarbazepina amorfa. Dicha molienda se puede realizar utilizando una técnica tradicional de composición que utiliza un brazo de mortero y un mortero o mediante máquinas fresadoras que funcionan esencialmente con el mismo principio. Ejemplos de dichas máquinas fresadoras se pueden seleccionar del grupo que comprende molinos

de bolas, molinos de rodillos, molinos de chorro, molinos giratorios y similares.

Aquí se describe un método para la preparación de formas físicas de la eslicarbazepina por enfriamiento de un fundido de eslicarbazepina.

5 Aquí se describe el uso de la Forma amorfa de la eslicarbazepina para preparar los derivados de eslicarbazepina, tales como el acetato de eslicarbazepina.

Aquí se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma amorfa de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 Aquí se describe el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma amorfa de la eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

Aquí se describe la Forma polimórfica cristalina del acetato de eslicarbazepina.

15 La Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura XXI.

La Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura XXII.

La Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura XXIII.

20 La Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura XXIV.

25 Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina, que se puede obtener por cristalización utilizando un disolvente o mezcla de disolventes o por eliminación del disolvente(s) de una solución de acetato de eslicarbazepina o por precipitación de una solución de acetato de eslicarbazepina en un disolvente(s) orgánico(s) utilizando un anti-disolvente.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto más, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma cristalina del acetato de eslicarbazepina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

35 Aquí se describe una Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina.

La Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con el patrón con el patrón que se muestra en la Figura XXV.

La Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su espectro de infrarrojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura XXVI.

40 La Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura XXVII.

La Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina se caracteriza por los resultados gráficos del análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra en la Figura XXVIII.

45 Aquí se describe un procedimiento para la preparación de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina. El procedimiento comprende disolver el acetato de eslicarbazepina en uno o más disolventes; y recuperar el acetato de eslicarbazepina en la Forma amorfa mediante la eliminación del disolvente.

El método para eliminar el disolvente para obtener la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina se puede seleccionar de procedimientos que comprenden secado por pulverización, destilación bajo vacío, secado en rodillo, secado por congelación, es decir, liofilización, secado en película fina y similares.

50 En otra realización, el acetato de eslicarbazepina se muele por acción de la molienda entre dos superficies hasta

que se obtiene el acetato de eslicarbazepina amorfo. Dicha molienda se puede realizar utilizando una técnica tradicional de composición que utiliza un brazo de mortero y un mortero o mediante máquinas fresadoras que funcionan esencialmente con el mismo principio. Ejemplos de dichas máquinas fresadoras se pueden seleccionar del grupo que comprende molinos de bolas, molinos de rodillos, molinos de chorro, molinos giratorios y similares.

- 5 Aquí se describe un método para la preparación de formas físicas del acetato de eslicarbazepina por enfriamiento de un fundido de acetato de eslicarbazepina.

Aquí se describe el uso de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina para preparar otras formas polimórficas del acetato de eslicarbazepina.

- 10 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina como se mostró anteriormente y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En otro aspecto más se proporciona un uso de una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma amorfa del acetato de eslicarbazepina como se mostró anteriormente y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para tratar afecciones en un sujeto, en necesidad de la misma, tal como para el tratamiento de trastornos psicosomáticos, epilepsia, neuralgia del trigémino, espasticidad cerebral, trastorno cerebral afectivo o alteración de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post isquémicas, trastornos bipolares, etc.

En otro aspecto más de la invención, el procedimiento de la invención conduce a la eslicarbazepina que tiene un tamaño de partícula que tiene un valor de $d_{0,9}$ de menos de 200 μm , $d_{0,5}$ menor que 80 μm y $d_{0,1}$ menor que 35 μm .

- 20 En otro aspecto más de la invención, el procedimiento de la invención conduce al acetato de eslicarbazepina que tiene un tamaño de partícula que tiene un valor de $d_{0,9}$ de menos de 200 μm , $d_{0,5}$ menor que 70 μm y $d_{0,1}$ menor que 20 μm .

- 25 El procedimiento para la preparación de los derivados (S)-(+)- descritos en la presente invención se muestra en los ejemplos ilustrados a continuación. Estos ejemplos se proporcionan solo a modo ilustrativo y, por lo tanto, no se construirían como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-5 están de acuerdo con la invención (los Ejemplos 6-22 no están de acuerdo con la invención).

Ejemplo 1:

Preparación de Eslicarbazepina

- 30 Una solución de ácido fenil borónico (48,5 g), ácido D-(-)-tartárico (59,4 g), hidruro de calcio (33,2 g) en acetonitrilo (750 mL) se calentó a aproximadamente 80-85°C durante aproximadamente 1 hora. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 25-30°C ("Solución X"). Una solución de oxcarbazepina (50 g) en acetonitrilo (250 mL) se preparó por separado. La "solución X" obtenida anteriormente se añadió a la solución de oxcarbazepina seguido por agitación de la masa de reacción durante aproximadamente 2 horas. A la solución resultante se añadió borohidruro de sodio (59,4 g) a aproximadamente 30-35°C. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 8-10 horas seguido por la destilación del disolvente. Al residuo resultante se añadió agua (1000 mL). El pH de la solución resultante se ajustó a aproximadamente 12-13 mediante la adición de una solución de NaOH. La masa de reacción se calentó a aproximadamente 55-60°C seguido por agitación a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. Consecuentemente, se enfrió la masa de reacción a aproximadamente 20-25°C.
- 35 La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 4 horas. La masa de reacción se enfrió otra vez a aproximadamente 10-15°C y se agitó durante aproximadamente 3 horas. El sólido resultante (35 g) se filtró, se lavó y se secó para obtener el compuesto del título (Rendimiento: 70%, pureza por HPLC: 99,5%; pureza quiral: 96,4%; $d_{0,9}$ 114,3 μm , $d_{0,5}$ 53,1 μm , $d_{0,1}$ 22 μm).

Ejemplo 2

- 45 Preparación de Eslicarbazepina

- Una solución de ácido fenil borónico (19,4 g), ácido D-(-)-tartárico (23,8 g), hidruro de calcio (13,3 g) en acetonitrilo (300 mL) se calentó a aproximadamente 80-85°C durante aproximadamente 1 hora. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C ("Solución X"). Una solución de oxcarbazepina (20 g) en acetonitrilo (100 mL) se preparó por separado. La "Solución X" obtenida anteriormente se añadió a la solución de oxcarbazepina seguido por agitación de la masa de reacción durante aproximadamente 2 horas. A la solución resultante se añadió borohidruro de sodio (4,5 g) a aproximadamente 30-35°C. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 8 horas. El pH de la solución resultante se ajustó a 1-2 mediante la adición de HCl (3N, 200 mL) seguido por agitación durante aproximadamente 30 minutos. A la solución resultante se añadió una solución de NaOH (20% peso/volumen) para ajustar el pH a aproximadamente 12-13. Se añadió diclorometano a la solución resultante
- 50

seguido por agitación. La fase orgánica se separó y se destiló para obtener el compuesto del título (Rendimiento: 91%; pureza por HPLC: 98,6%; pureza quiral: 92,5%).

Ejemplo 3

Preparación del acetato de eslicarbazepina

- 5 Una solución de eslicarbazepina (18 g), trietilamina (8,5 g), dimetilaminopiridina (0,1 g), anhídrido acético (8,7 g) y diclorometano (90 mL) se agitó a aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 4 horas. A la solución resultante se añadió agua y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de HCl 1N seguido por lavado con agua. El disolvente se eliminó por destilación completamente. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante seguido por agitación a aproximadamente 25-30°C
- 10 durante aproximadamente 3 horas. El sólido resultante se filtró, lavó y secó para obtener el compuesto del título (Rendimiento: 80%; pureza por HPLC: 99,8%; pureza quiral: 99,3%; $d_{0,9}$ 50,7 μm , $d_{0,5}$ 17,3 μm , $d_{0,1}$ 6,0 μm).

Ejemplo 4:

Preparación del acetato de eslicarbazepina

- 15 A una solución de eslicarbazepina (30 g), trietilamina (19,7 g), dimetilaminopiridina (0,15 g), y diclorometano (150 mL), se añadió anhídrido acético (14,5 mL en 14,5 mL de diclorometano) y la solución se agitó a aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 3 horas. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 10-15°C. A la solución resultante se añadió agua (90 mL) seguido por la adición de HCl hasta que el pH de la solución resultante fue 1-2. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. Se añadió agua a la fase orgánica seguido por enfriamiento a aproximadamente 10-15°C. El pH de la solución resultante se ajustó a 9-10 mediante la adición de una solución de
- 20 NaOH (10% peso/volumen). La fase orgánica se separó y el disolvente se eliminó completamente para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 5:

Purificación del acetato de eslicarbazepina

- 25 A una solución de acetato de eslicarbazepina (22 g) se añadió isopropanol (110 mL) y la masa de reacción se calentó a aproximadamente 80-85°C seguido por agitación durante aproximadamente 1 hora. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C seguido por agitación a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró, lavó con isopropanol y se secó para obtener el compuesto del título. (La etapa de purificación anterior se puede repetir una o más veces para obtener la pureza deseada). Rendimiento: 79%; pureza por HPLC: 99,9%; pureza quiral: 99,9%; $d_{0,9}$ 90,3 μm , $d_{0,5}$ 44,2 μm , $d_{0,1}$ 10,7 μm).

30 Ejemplo 6:

Preparación de N-Boc-fenilalanina

- 35 L-fenilalanina (50 g) en agua (50 mL) se agitó durante aproximadamente 30 minutos y la masa de reacción se enfrió a 10-15°C. A la solución resultante se añadió NaOH acuoso seguido por la adición de anhídrido de Boc (39,5 mL). La masa de reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 4-5 horas. Se añadió ciclohexano y agua a la solución resultante seguido por la separación de fases. La fase acuosa se enfrió y se le cargó una solución de KHSO_4 acuoso con la posterior adición de acetato de etilo (250 mL). La fase de acetato de etilo se separó y se lavó con agua. El acetato de etilo se eliminó por destilación completamente. Se añadieron ciclohexano y acetato de etilo al residuo. La masa de reacción se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 4-5 horas. La masa de reacción se filtró, lavó con ciclohexano enfriado y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título.

40 Ejemplo 7:

Preparación del ácido 2-isobutoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico

- 45 L-fenilalanina (50 g) en agua (50 mL) se agitó durante aproximadamente 30 minutos y la masa de reacción se enfrió a 10-15°C. A la solución resultante se añadió NaOH acuoso seguido por la adición de isobutilcloroformiato (45,5 g). La masa de reacción se agitó a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 3-4 horas y el pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl concentrado a 10-15°C. La masa de reacción se agitó a 10-15°C durante 1 hora, se filtró, lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 8:

Preparación del éster isobutílico del ácido (1-clorocarbonil-2-feniletan-1-il)-carbámico

- 50 Una solución del ácido 2-isobutoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (5 g), diclorometano (25 mL) y dimetilformamida (0,5 mL) se enfrió a 0-5°C. A la solución resultante, se añadió cloruro de tionilo (1,5 mL) a la misma temperatura. El disolvente se eliminó por destilación completamente para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 9:

Preparación del éster de fenilalanina protegido con isobutiloxycarbonilo de la licarbazepina

- 5 Se añadió una solución del éster isobutílico del ácido (1-clorocarbonil-2-fenil-etil)-carbámico (5 g), solución obtenida en diclorometano a una solución de licarbazepina (4 g), piridina (2,2 mL), dimetilaminopiridina (0,05 g) y diclorometano (60 mL) a 5-10°C. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se lavó con agua. El disolvente se destiló para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 10:

Preparación del éster de fenilalanina protegido con isobutiloxycarbonilo de la eslicarbazepina

- 10 Una solución del éster de fenilalanina protegido con isobutil carbamato de la licarbazepina (5 g) en metanol (1,5 mL) y acetato de etilo (50 mL) se calentó a 70-75°C. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. La masa de reacción se filtró, lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 11:

Preparación del éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la licarbazepina

- 15 Una solución de N-Boc fenilalanina (15 g) y trietilamina (11,9 g) en diclorometano (60 mL) se enfrió a 0-5°C. A la solución resultante se añadió cloruro de pivaloilo (6,5 mL) a la misma temperatura. La masa de reacción se agitó durante 1 hora a 20-25°C y después se filtró. El filtrado así obtenido se añadió a una solución de licarbazepina, piridina (5,5 g), dimetilaminopiridina (1 g) en diclorometano (60 mL) a 20-25°C. La masa de reacción se agitó durante 3-4 horas y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 2% (50 mL). El disolvente se destiló para obtener el compuesto del título.
- 20

Ejemplo 12:

Preparación de éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la licarbazepina

- 25 Una solución de licarbazepina (4 g), dimetilaminopiridina (0,05 g), N-Boc-fenilalanina (2,2 mL) y diclorometano (60 mL) se enfrió a 5-10°C. Se añadió N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) a la solución anterior seguido por agitación a 5-10°C durante aproximadamente 6 horas. La temperatura se elevó a 25-30°C y la masa de reacción se filtró y lavó con diclorometano enfriado (12 mL). El filtrado se destiló para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 13a:

Preparación del éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la eslicarbazepina

- 30 Una solución del éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la licarbazepina (33 g) en diclorometano (200 mL) se calentó a 35-40°C. La masa de reacción se enfrió a 0°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. La masa de reacción se filtró, lavó con diclorometano enfriado y se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 13b:

Preparación del éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la eslicarbazepina

- 35 Una solución del éster de fenilalanina N-Boc-protégido de la licarbazepina (5 g) en metanol (100 mL) y agua (10 mL) se calentó a 65-70°C. La masa de reacción se enfrió a 30°C. La masa de reacción se agitó a 65-70°C durante 1 hora. La masa de reacción se filtró, lavó con metanol y se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 14:

Preparación de eslicarbazepina (Forma J₁) del éster N-isobutil carbamato

- 40 A una solución del éster de fenilalanina protegido con isobutil carbamato de la eslicarbazepina (15 g) en metanol (45 mL), se añadió una solución acuosa de NaOH (1,8 g de NaOH en 120 mL) a 25-30°C. La mezcla se agitó a 25-30°C durante 3 horas. A la mezcla resultante se añadió diclorometano (45 mL) y se agitó durante 1 hora. La masa de reacción se destiló bajo vacío a 50-55°C. Después añadieron al residuo 7 mL de metanol y 80 mL de agua seguido por calentamiento a 75-80°C durante 30 minutos. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró y se secó bajo vacío a 50-55°C para obtener el compuesto del título (Punto de fusión: 188,5-190,5°C).
- 45

Ejemplo 15:

Preparación de eslicarbazepina (Forma J₂) del éster N-isobutil carbamato

A una solución del éster de fenilalanina protegida con isobutil carbamato de la eslicarbazepina (27 g) en diclorometano (216 mL), se añadió una solución acuosa de NaOH (3,25 g de NaOH en 162 mL de agua) a 25-30°C. La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante 2 horas seguido por la agitación a 35-40°C durante 2 horas. Se añadieron 270 mL de metanol y se agitó a 25-30°C durante 2 horas. Se añadió diclorometano (135 mL) y se agitó. La fase orgánica se recogió. La fase acuosa se concentró bajo vacío a 50-55°C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 200 mL) y la fase orgánica combinada se destiló bajo vacío a 50-55°C. Después se añadieron 27 mL de agua al residuo y se calentó a 65-70°C. La mezcla de reacción se enfrió y agitó a 25-30°C durante 2 horas. El sólido se filtró, lavó con agua y se secó bajo vacío a 50-55°C para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 189,3-190,1°C).

10 Ejemplo 16:

Preparación de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina

Una solución de eslicarbazepina (500 mg) en metanol (7 mL) se calentó a 40-45°C durante 15 minutos. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C. La solución se filtró. La solución se concentró y a continuación se añadió 20 mL de agua. Se enfrió la solución clara a 5-10°C y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró, lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 186,1-190,1°C).

15 Ejemplo 17:

Preparación de la Forma polimórfica J₃ de la eslicarbazepina

Una solución de eslicarbazepina (500 mg) en metanol (10 mL) se agitó a 25-30°C durante 15 minutos. Se añadió 20 mL de agua a la solución. El disolvente se eliminó por destilación bajo vacío a 50-55°C lentamente, hasta que comienza la precipitación. La solución suspendida se agitó a 25-30°C durante 30 minutos. La solución se filtró, lavó y se secó para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 186,1-190,1°C).

20 Ejemplo 18:

Preparación de la Forma polimórfica J₄ de la eslicarbazepina

A una solución del éster de fenilalanina N-Boc protegido de la eslicarbazepina (45 g) en metanol (270 mL), se añadió NaOH acuoso (3N, 126 mL) a 20-25°C. La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante 1 hora y el disolvente se eliminó por destilación completamente bajo vacío a 50-55°C. Se añadió agua al residuo seguido por calentamiento a 65-70°C durante 1 hora, después se enfrió a 25-30°C, y se agitó durante 3 horas a 25-30°C además se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora a 5-10°C. La masa de reacción se filtró, lavó y se secó para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 183,8-185,8°C).

30 Ejemplo 19:

Preparación de la eslicarbazepina amorfa

Una solución de eslicarbazepina (500 mg) en metanol (10 mL) se calentó a 40-45°C durante 15 minutos. La solución se enfrió a 30°C. La solución se filtró y el disolvente se destiló. El residuo sólido se secó para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 70,4-100,9°C).

35 Ejemplo 20:

Preparación de la eslicarbazepina amorfa

Una suspensión de eslicarbazepina (500 mg) en diclorometano (18 mL) se calentó a 35-40°C durante 1 hora. Se añadió metanol (5 mL) para hacer una solución clara y se continuó calentando durante otros 15 minutos. La solución se enfrió a 25-30°C. El disolvente se destiló bajo vacío a 40°C hasta completa sequedad. El residuo sólido se secó bajo vacío a 50°C durante 2 horas.

40 Ejemplo 21:

Preparación de acetato de eslicarbazepina

Una solución de eslicarbazepina (15,0 g), piridina (8 mL), dimetilaminopiridina (0,17 g) en diclorometano (150 mL) se enfrió a 5-10°C. Se añadió cloruro de acetilo (7,6 mL) a aproximadamente 5-10°C seguido por agitación a 35-40°C durante aproximadamente 5-6 horas. La masa de reacción se lavó con una solución de HCl 0,5N (45 mL) y a continuación se lavó la fase orgánica con agua (100 mL). Se eliminó el disolvente por destilación completamente bajo vacío para obtener el crudo del acetato de eslicarbazepina. El residuo se disolvió en una mezcla (60 mL) de diclorometano y acetato de etilo (1:1) a 35-40°C enfriando después a 25-30°C. La masa de reacción se filtró, lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (Punto de fusión 186,0-187,2°C).

50

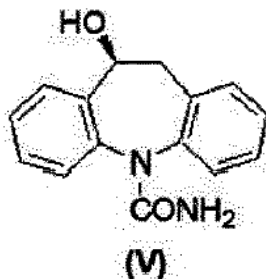
Ejemplo 22:

Preparación del acetato de eslicarbazepina amorfo

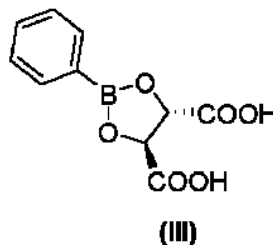
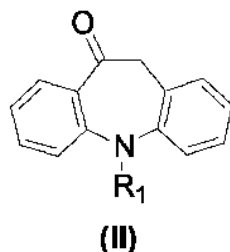
El acetato de eslicarbazepina (1 g) se disolvió en dicloruro de metileno (30 mL). La solución resultante se destiló en un baño de agua precalentado para obtener el acetato de eslicarbazepina amorfo (Punto de fusión 184,6-185,4°C).

REIVINDICACIONES

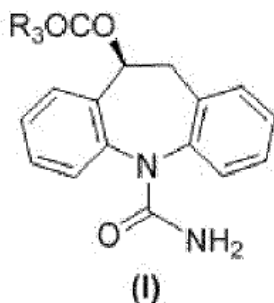
1. Un procedimiento para la preparación de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (V) o ésteres de la misma en posición 10, que comprende las etapas de:



- 5 a) hacer reaccionar 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (II) con un éster de boronato de fórmula III en presencia de borohidruro de sodio para obtener (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida;



- b) opcionalmente, convertir el compuesto obtenido después de las etapas "a" en sus ésteres de fórmula (I);



en donde,

R₁ es CONH₂

R₃ es alquilo, halogenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo o piridilo; el término alquilo significa una cadena carbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo saturado alicíclico con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido por alcoxi, halógeno, nitró;

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (Eslicarbazepina) tiene una distribución de tamaño de partículas con un valor de d_{0,9} menor que 200 μm, d_{0,5} menor que 80 μm y d_{0,1} menor que 35 μm o acetato de eslicarbazepina que tiene una distribución de tamaño de partículas con un valor de d_{0,9} menor que 200 μm, d_{0,5} menor que 70 μm y d_{0,1} menor que 20 μm.

Figura I

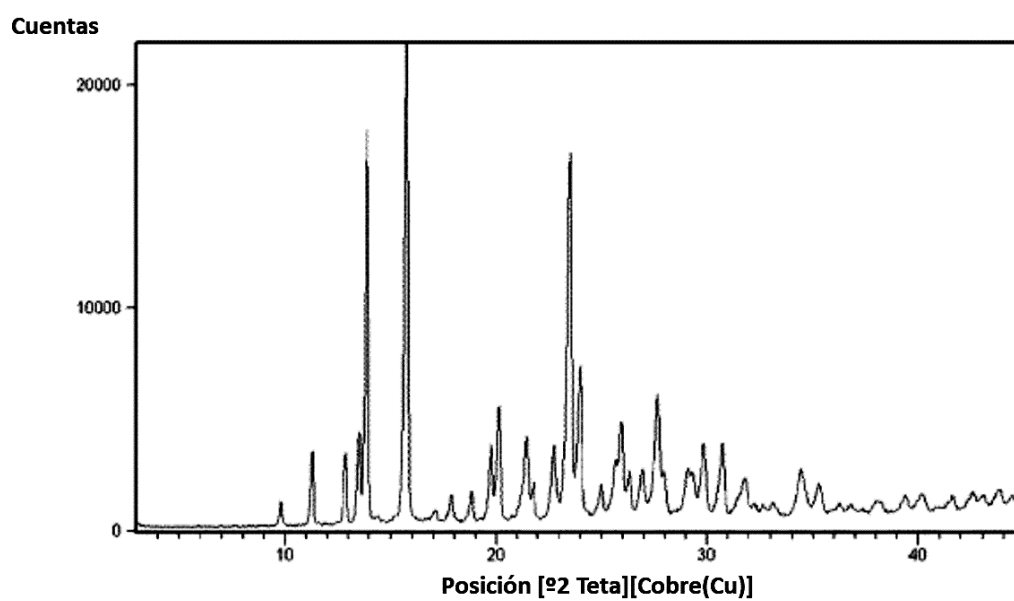


Figura II

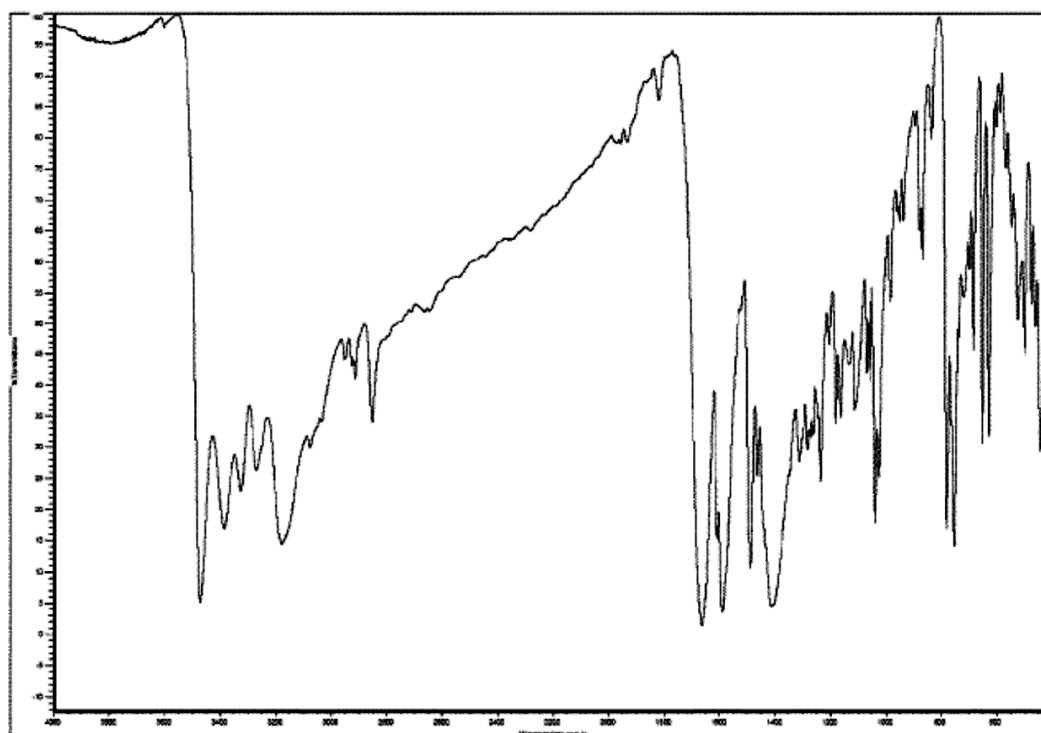


Figura III

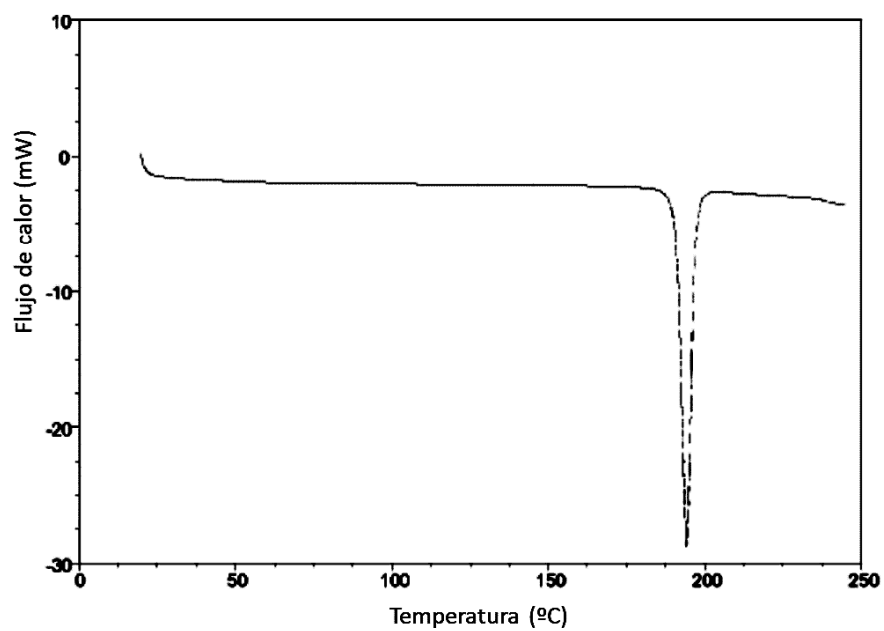


Figura IV

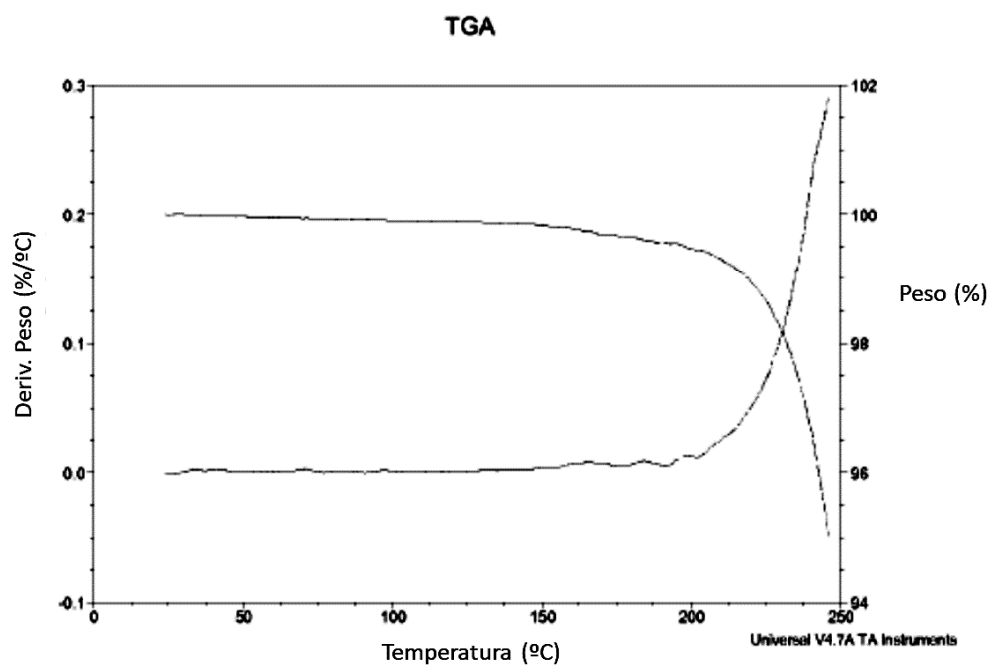


Figura V

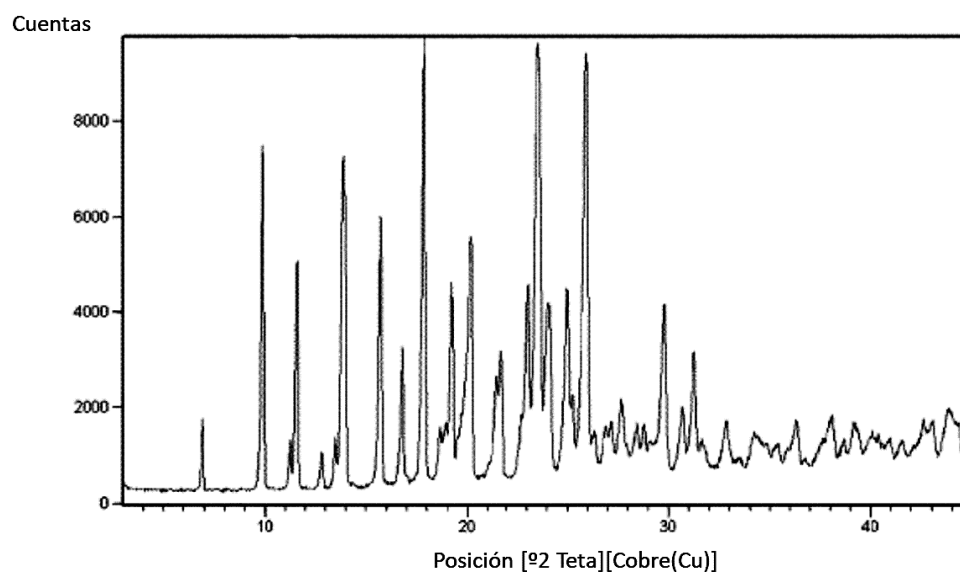


Figura VI

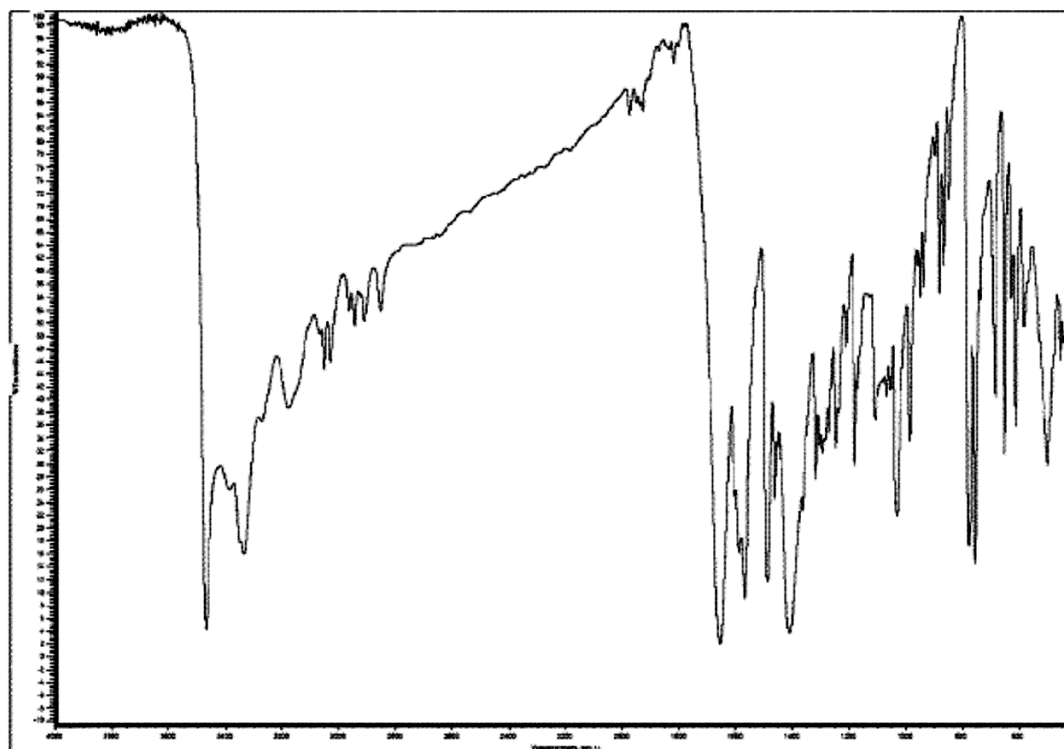


Figura VII

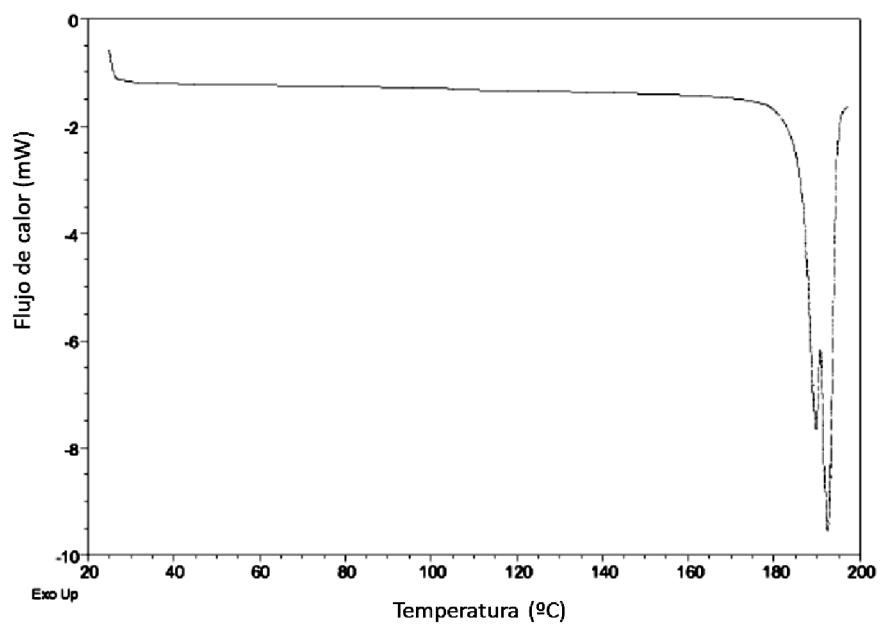


Figura VIII

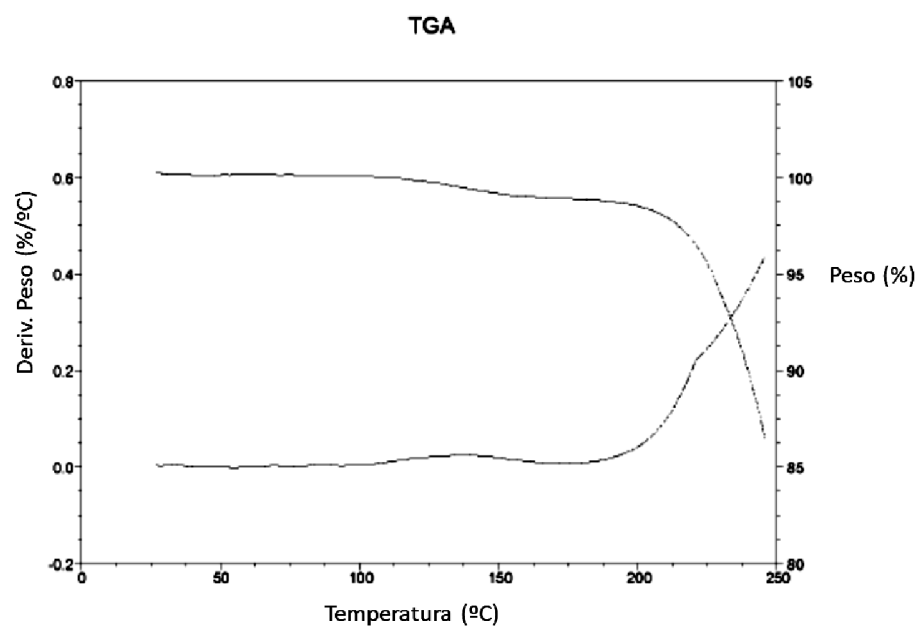


Figura IX

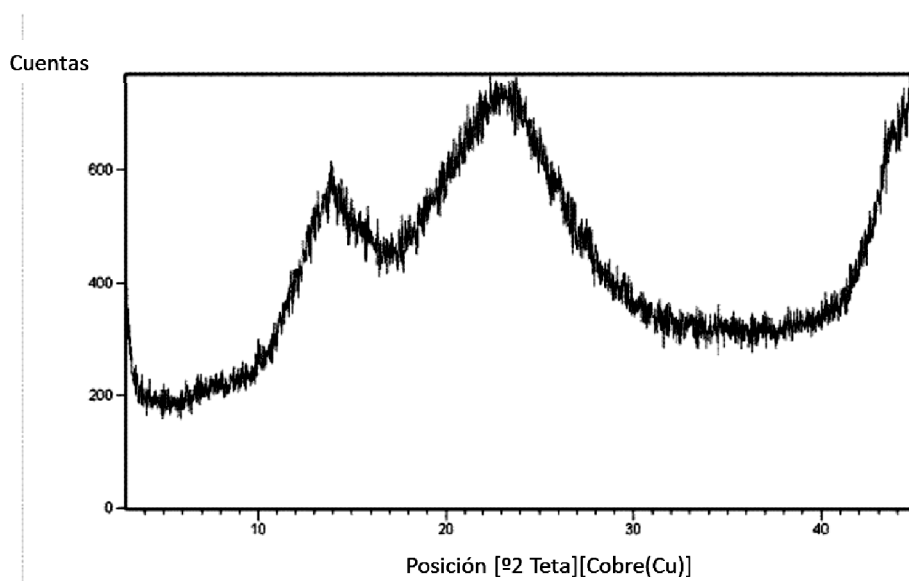


Figura X

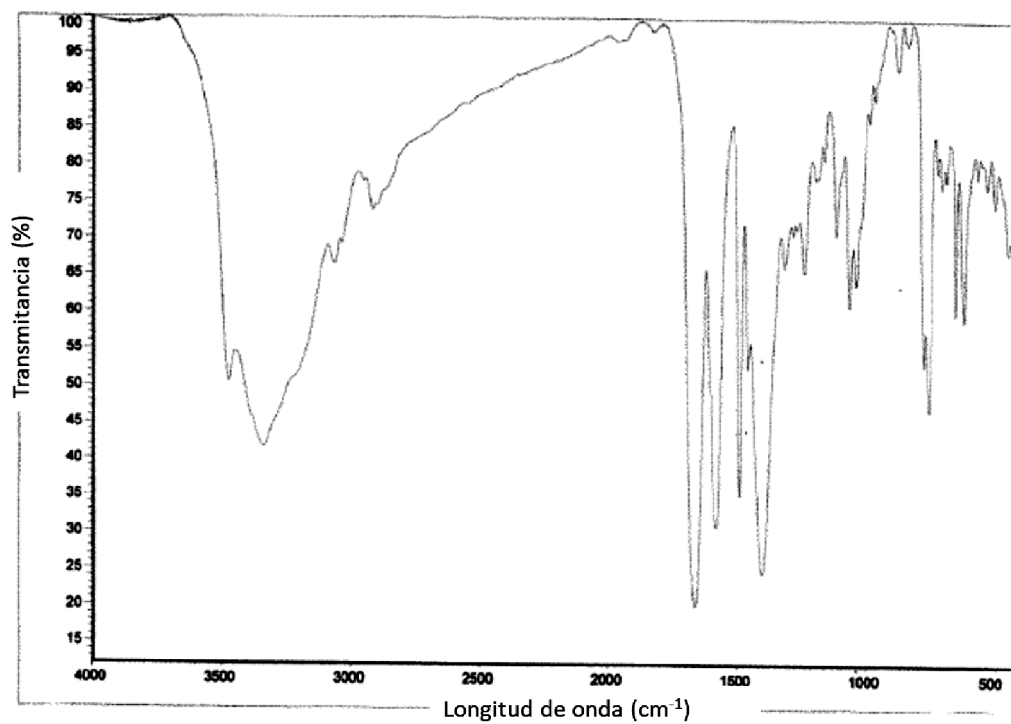


Figura XI

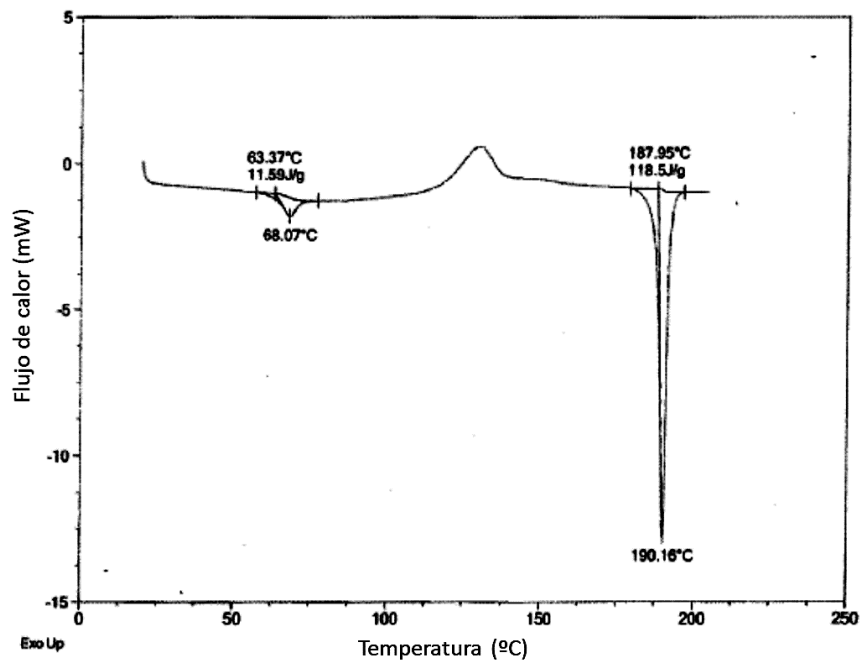


Figura XII

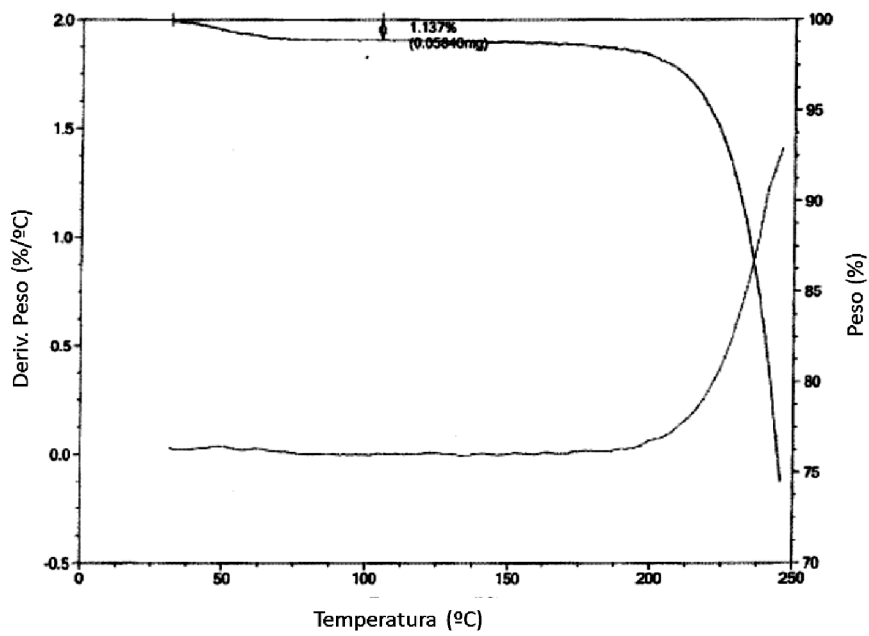


Figura XIII

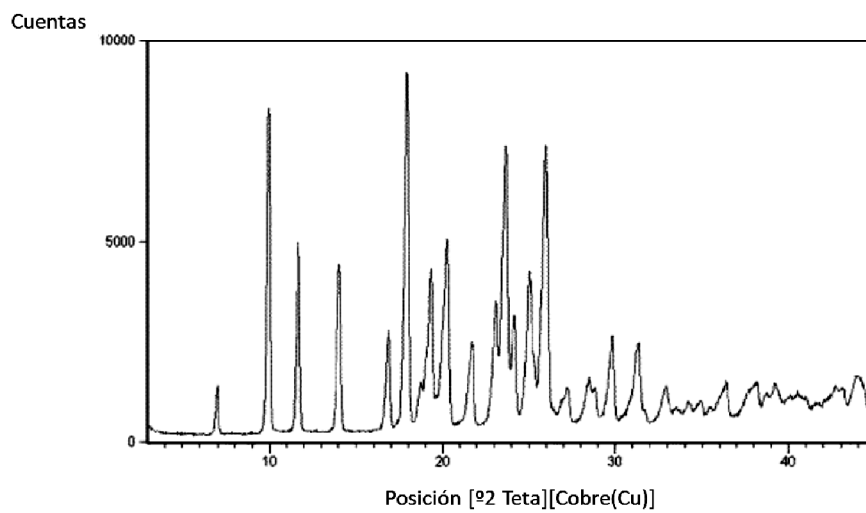


Figura XIV

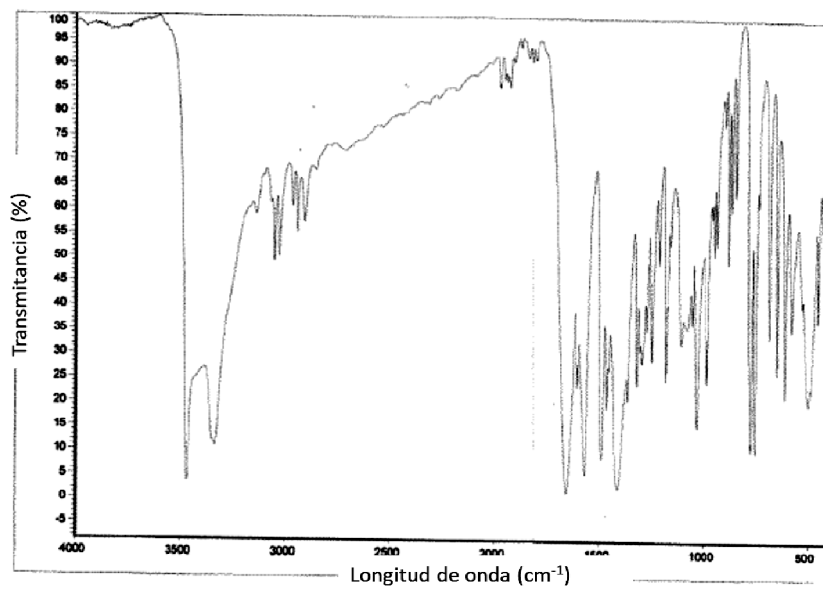


Figura XV

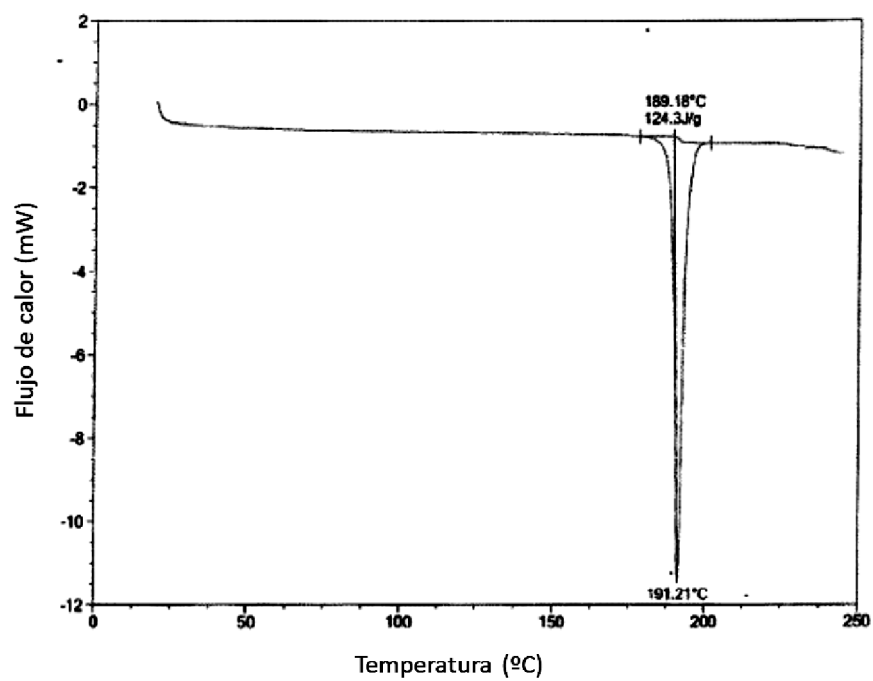


Figura XVI

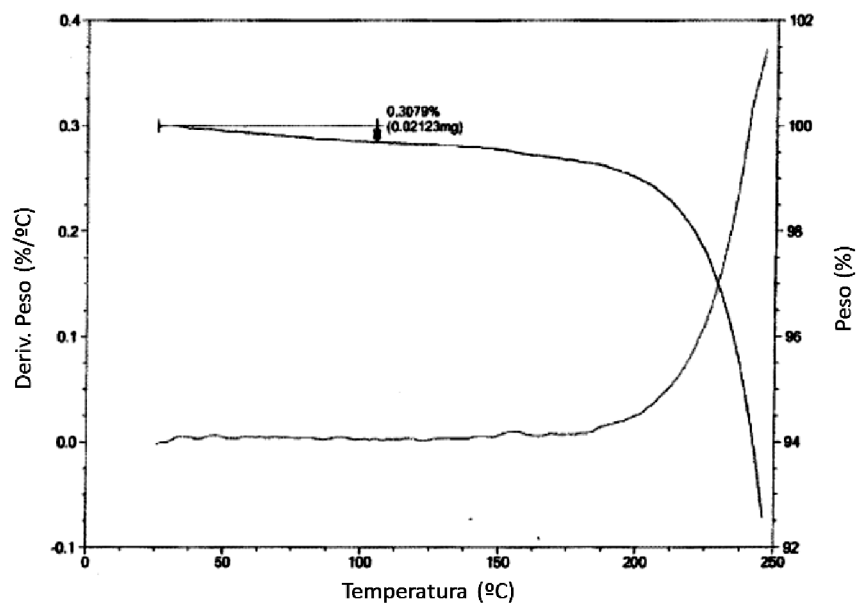


Figura XVII

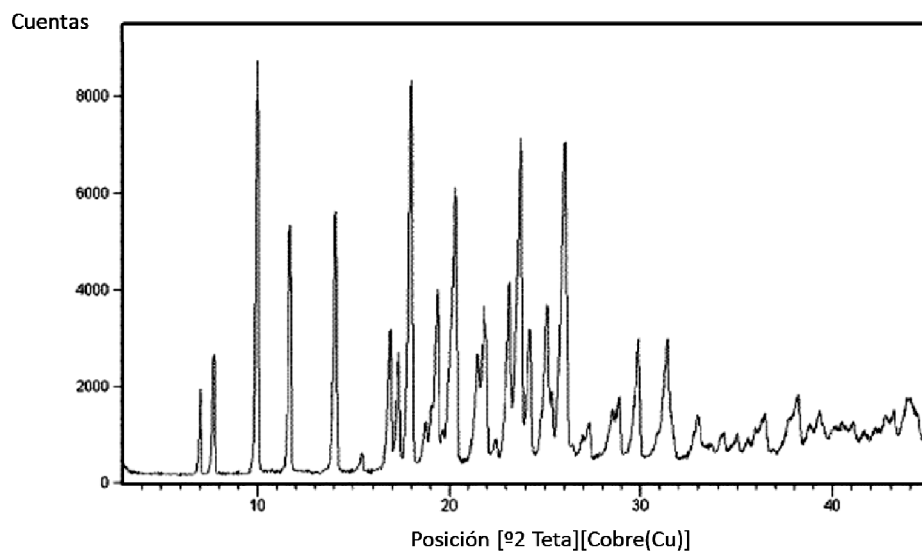


Figura XVIII

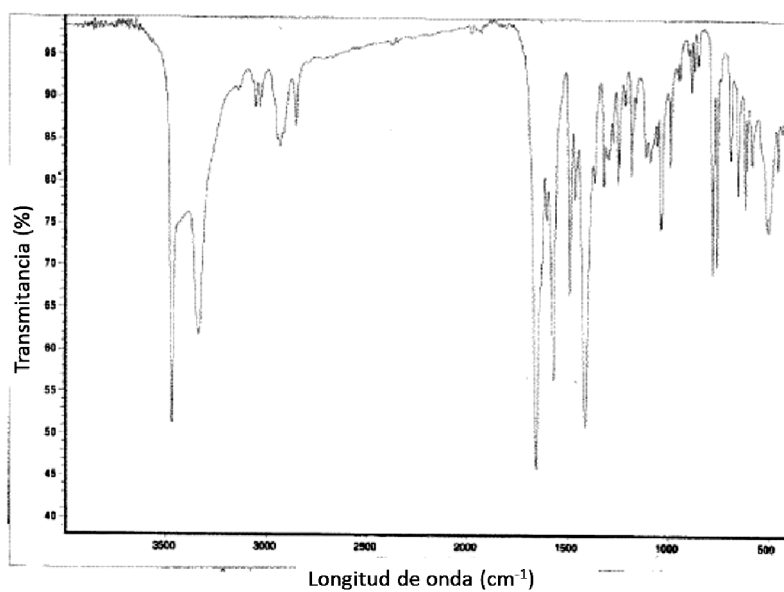


Figura XIX

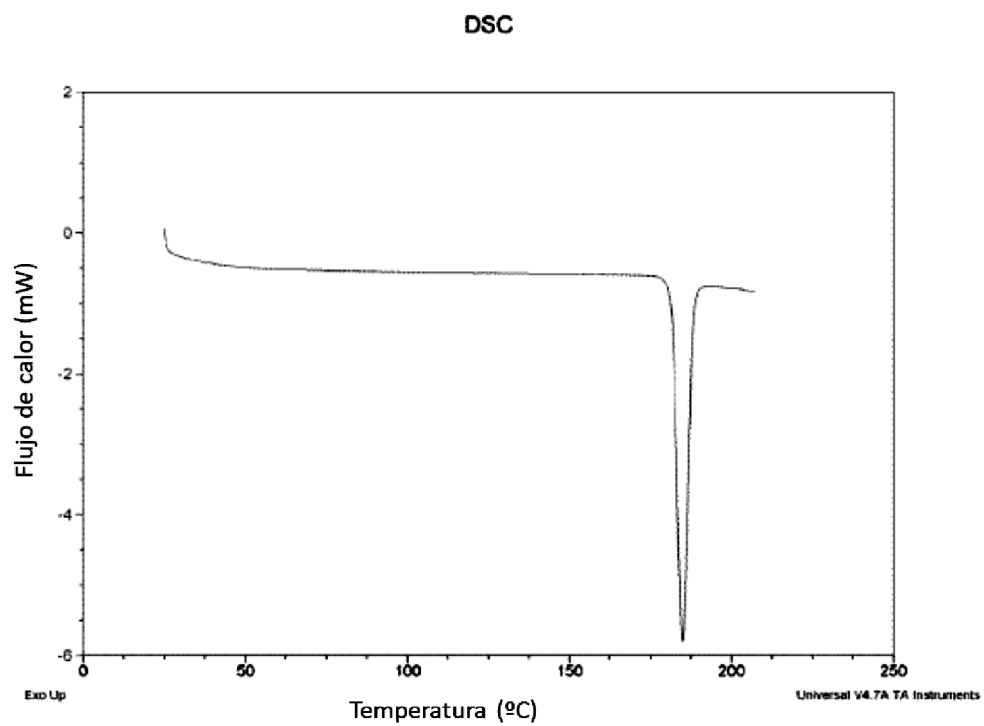


Figura XX

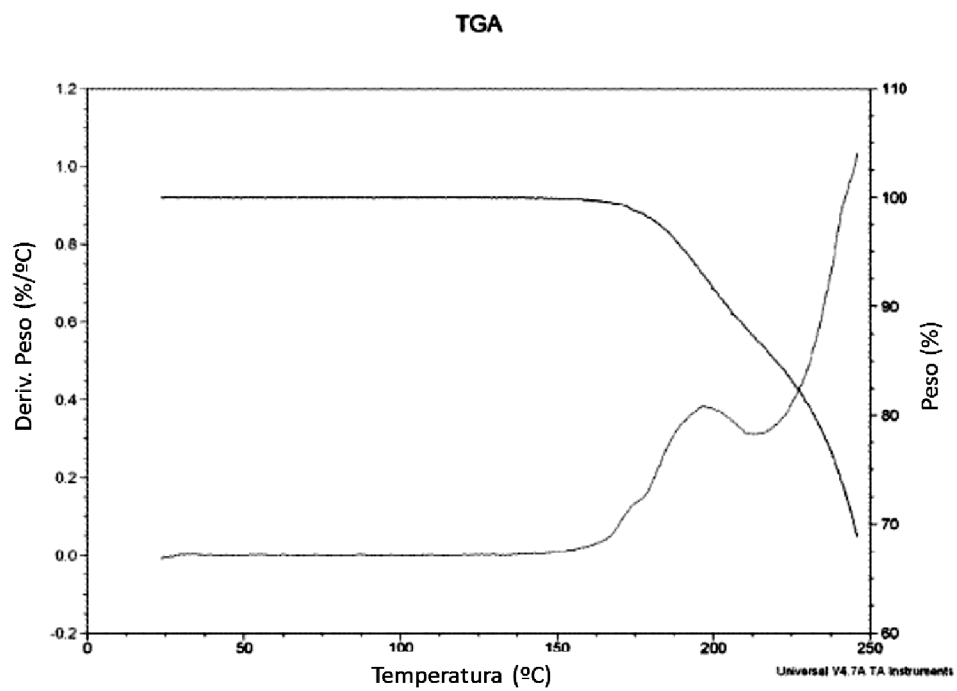


Figura XXI

Cuentas

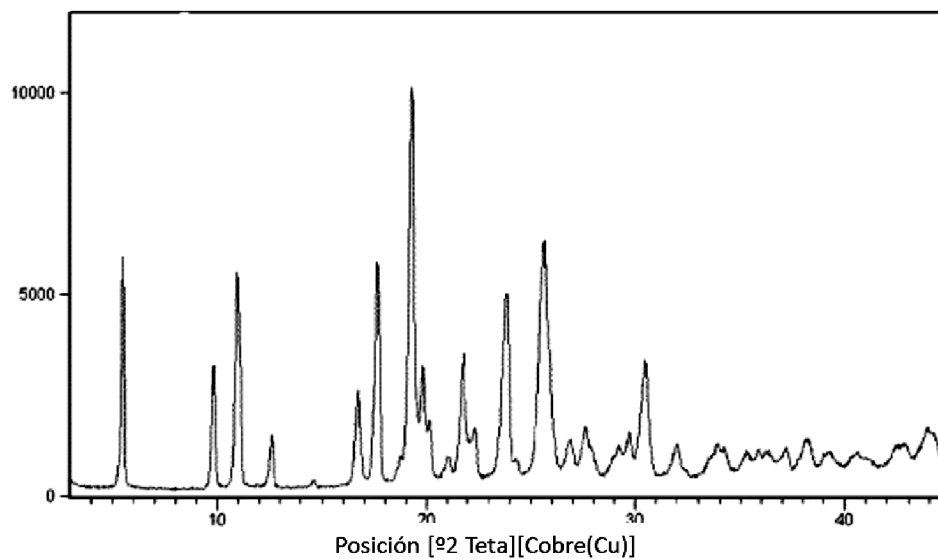


Figura XXII

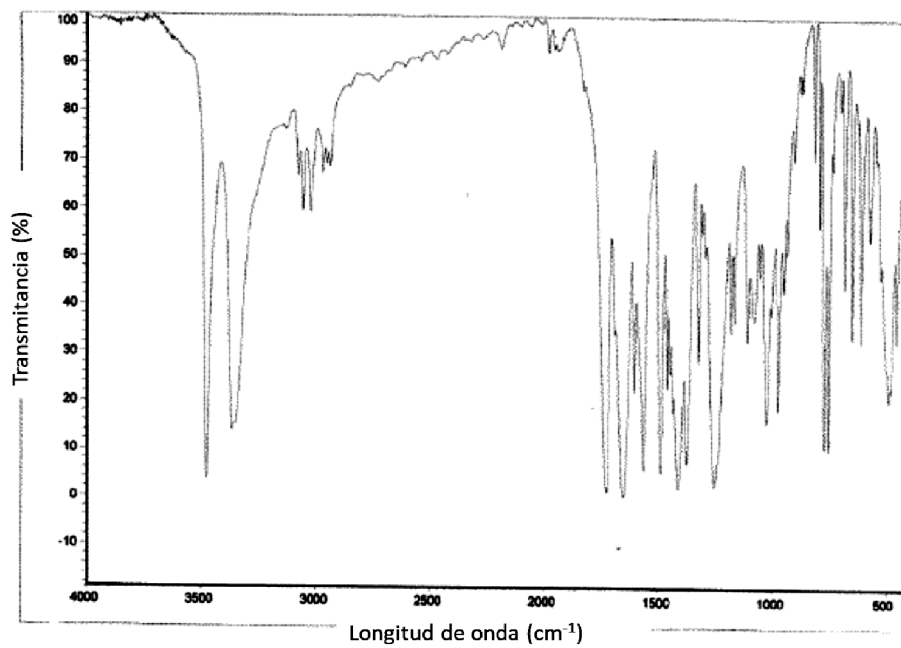


Figura XXIII

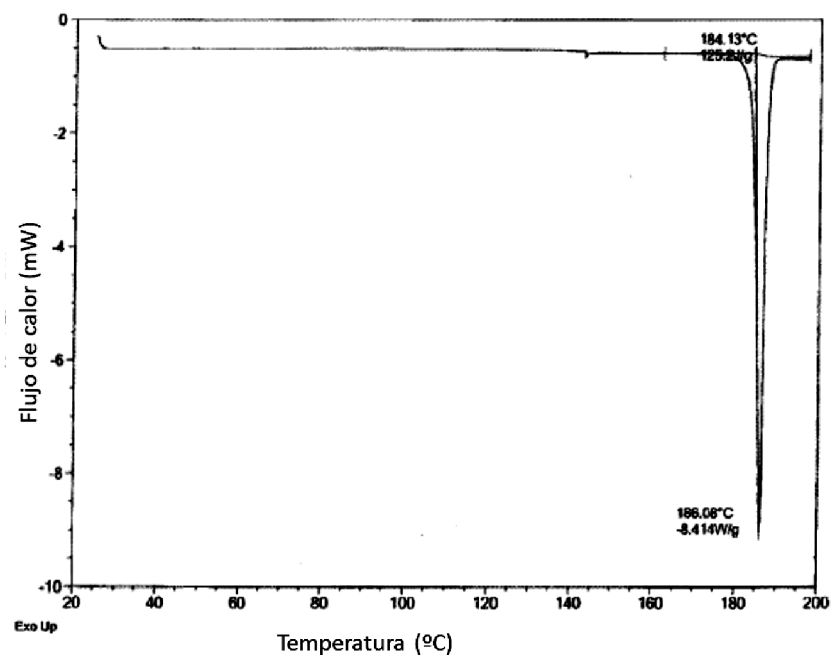


Figura XXIV

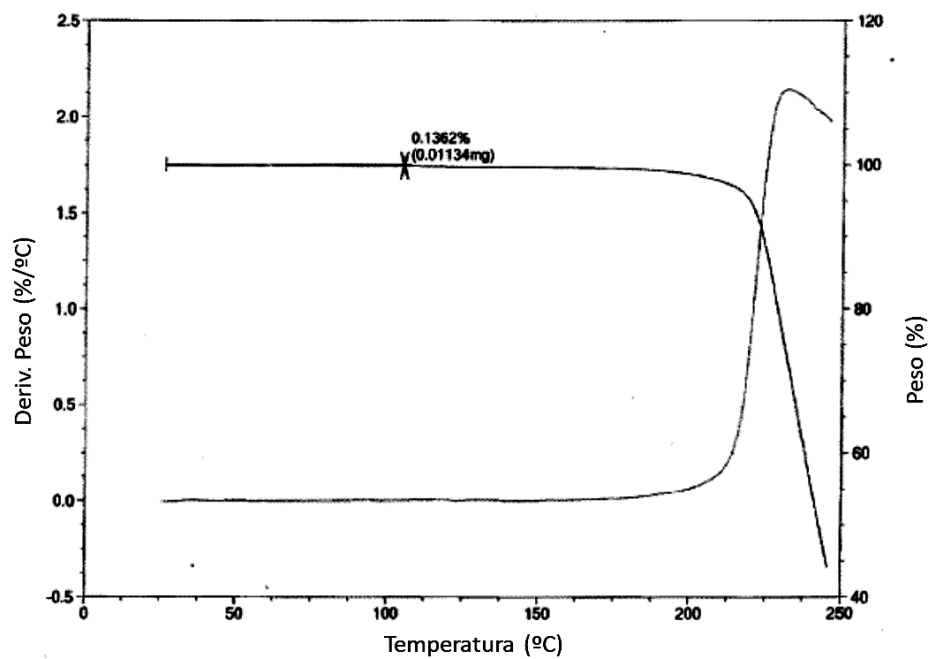


Figura XXV

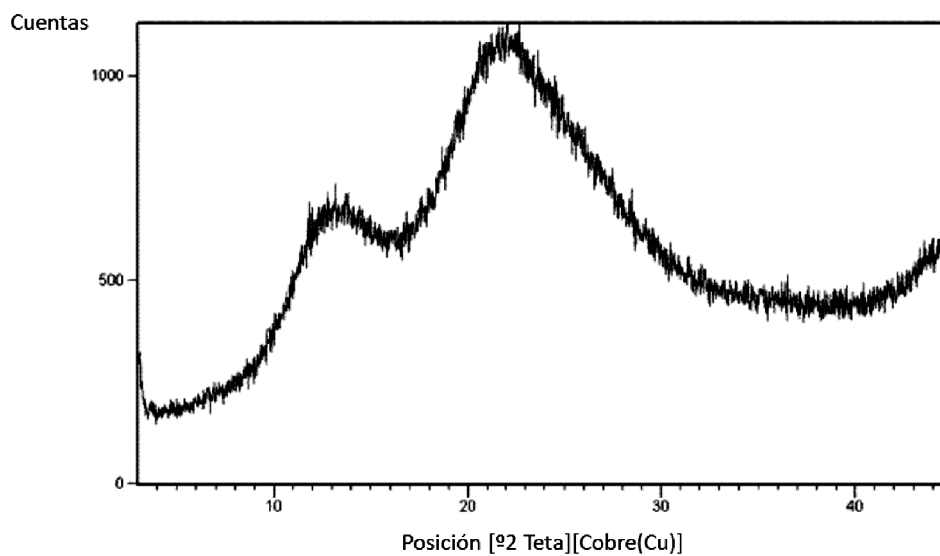


Figura XXVI

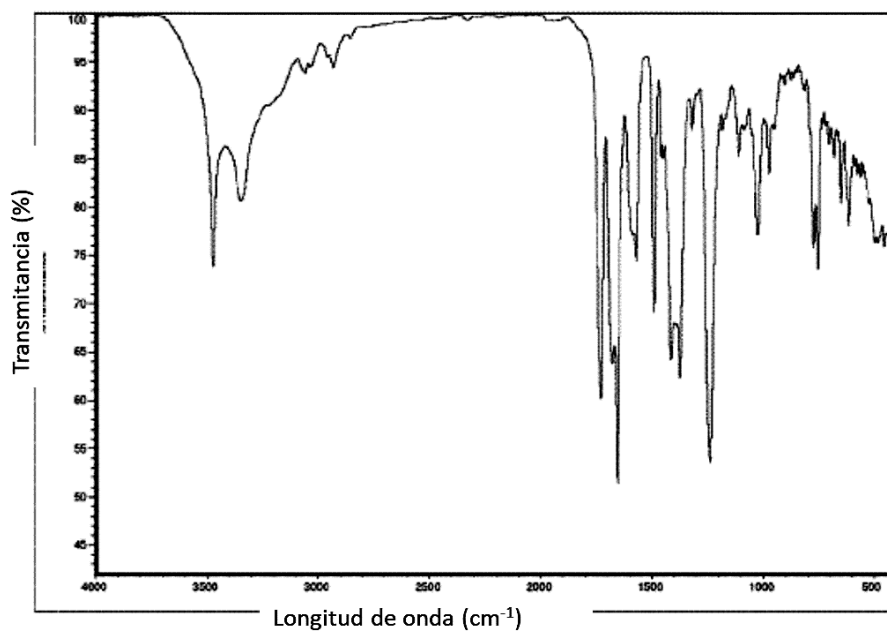


Figura XXVII

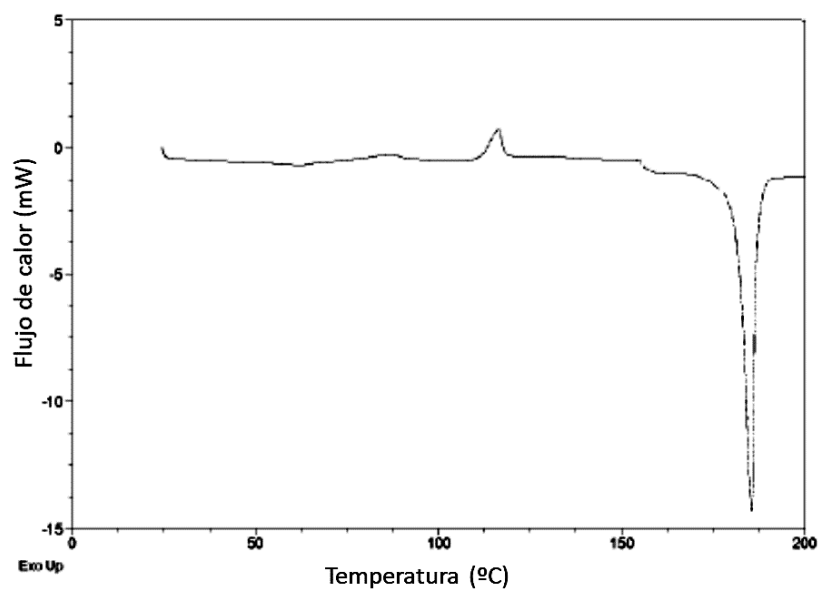


Figura XXVIII

