



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 900**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01915203 .2**

96 Fecha de presentación : **07.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1265868**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

54 Título: **Preparación de productos intermedios de dibenzo[b,f]-azepina.**

30 Prioridad: **07.02.2000 GB 0002740**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.08.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.08.2009**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Fünfschilling, Peter;**  
**Kaufmann, Daniel;**  
**Lohse, Olivier;**  
**Beutler, Ulrich y**  
**Zaugg, Werner**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 324 900 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).

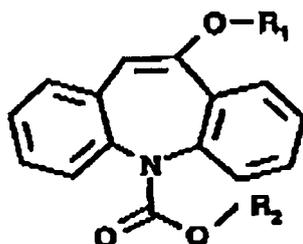
DESCRIPCIÓN

Preparación de productos intermedios de dibenzo[b,f]-azepina.

5 La presente invención se refiere a la preparación de derivados de dibenzo[b,f]azepina de las fórmulas III y IV.

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son útiles como productos intermedios para la preparación de productos farmacéuticos.

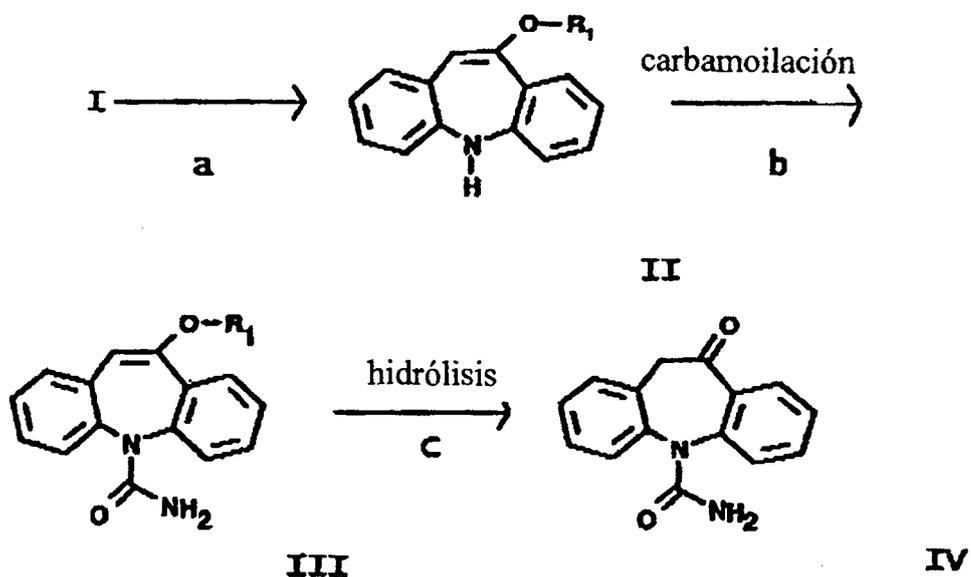
10 Los compuestos de la fórmula



I,

25 en la que R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>) y R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>) o fenilo, son materiales de partida útiles para el ingrediente activo farmacéutico oxcarbazepina (Trileptal®) de la fórmula IV (véase posteriormente), útiles como anticonvulsivos, por ejemplo en el tratamiento de la epilepsia.

30 La oxcarbazepina puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula I, por ejemplo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

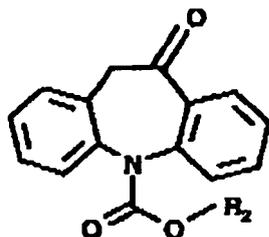


55 Las reacciones a, b y c pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo como los descritos en el Ejemplo de Referencia f y los Ejemplos g y h.

ES 2 324 900 T3

En un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, un compuesto de la fórmula

5



V,

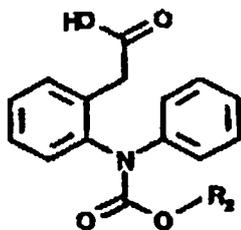
10

15 en la que  $R_2$  es como se define anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula  $R_1OH$  o  $(R_1O)_3CH$ , siendo  $R_1$  como se define anteriormente.

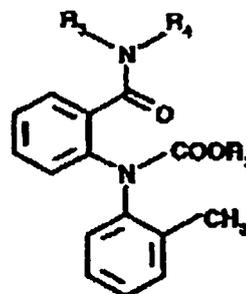
La reacción puede efectuarse de manera conocida, por ejemplo como se describe en los Ejemplos de Referencia d, d' y d''.

20 Los compuestos de la fórmula V nunca se han descrito en la bibliografía y pueden prepararse mediante el cierre de anillo de un compuesto de la fórmula VI o VII,

25



30



35

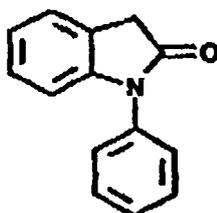
VI

VII

en las que  $R_2$  es como se define anteriormente y  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, son alquilo ( $C_{1-4}$ ).

40 El cierre de anillo del compuesto de la fórmula VI se lleva a cabo adecuadamente bajo condiciones ácidas, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia c2. Si el compuesto de la fórmula V resultante se prepara para la preparación de un compuesto de la fórmula I, preferiblemente no se aísla, sino que se hace reaccionar *in situ* hasta compuestos de la fórmula I, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia e. Esta ciclación conduce a compuestos de la fórmula V y no a la lactama de 5 miembros de la fórmula

45



50

VIII

55 con separación del  $-COOR_2$ , como se esperaría de J. W. Schulenberg *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 82, 2035 (1960) en vista del carácter ávido de electrones del grupo  $-COOR_2$ .

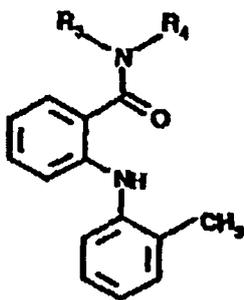
El cierre del anillo del compuesto de la fórmula VII se lleva a cabo adecuadamente bajo condiciones fuertemente alcalinas, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia c1.

60 Los compuestos de la fórmula VI, así como los compuestos de la fórmula VII, en los que  $R_2$  no es terc-butilo cuando  $R_3$  y  $R_4$  son ambos isopropilo son nuevos.

65 Los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de la fórmula bajo condiciones básicas fuertes con un compuesto de la fórmula  $X-COOR_2$ , siendo  $R_2$  como se define anteriormente y siendo X cloro o metoxi. La reacción puede efectuarse de manera convencional, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia a2.

## ES 2 324 900 T3

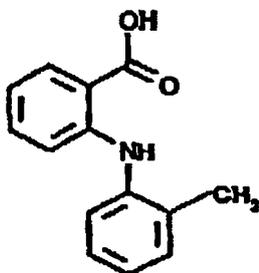
Los nuevos compuestos de la fórmula VII pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



**IX,**

en la que  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula  $Cl-COOR_2$ , siendo  $R_2$  como se define anteriormente pero no *tert*-butilo cuando  $R_3$  y  $R_4$  son ambos isopropilo. La reacción puede efectuarse de manera convencional, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia b.

Los compuestos de la fórmula IX son nuevos y pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula



**X**

con un compuesto de la fórmula  $R_3-NH-R_4$ , siendo  $R_3$  y  $R_4$  como se definen anteriormente, de manera convencional, por ejemplo según se describe en el Ejemplo de Referencia a1.

Los materiales de partida de las fórmulas VIII y X son conocidos.

La invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de los compuestos de la fórmula III mediante la carbamoilación de un compuesto de la fórmula II. La carbamoilación del compuesto de la fórmula II en la que R es metilo se describe en WO 96/21649. De acuerdo con esta descripción, se usan un cianato metálico en presencia de ácidos minerales o ácidos carboxílicos relativamente fuertes y un disolvente.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que esta carbamoilación también puede alcanzarse bajo condiciones suaves, usando ácido acético. No se requiere la presencia de un ácido fuerte y un disolvente adicional. En vista de la estabilidad relativamente baja de los compuestos de la fórmula II, la ausencia de un ácido fuerte es particularmente ventajosa. Como consecuencia, el rendimiento se mejora significativamente.

De acuerdo con esto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula III mediante la carbamoilación de un compuesto de la fórmula II con un cianato metálico, por el que la reacción se efectúa usando ácido acético, en presencia de un exceso sustancial del cianato metálico en ausencia de un disolvente adicional.

El cianato metálico es preferiblemente cianato sódico o potásico. "Exceso sustancial" del cianato metálico significa al menos 0,2 equivalentes, preferiblemente de 0,2 a 0,5 equivalentes. Tal exceso es una condición esencial para que la reacción tenga lugar con un rendimiento mejorado en comparación con el procedimiento de carbamoilación conocido. La reacción puede efectuarse, por ejemplo, según se describe en el Ejemplo g.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

### Ejemplos

Ejemplos de referencia a1) a f)

a1) *N,N*-Dimetil-2-*o*-tolilaminobenzamida

Ácido 2-*o*-tolilaminobenzoico (101 g, 0,444 mol) se suspende en tolueno (800 ml) y se calienta hasta 58°C. Una solución de cloruro de tionilo (57,6 g, 0,484 mol, 1,1 eq.) en tolueno (100 ml) se añade en menos de 20 min. La mezcla

## ES 2 324 900 T3

se calienta lentamente hasta 82°C (1 hora) y se concentra a vacío. Se añade tolueno (800 ml) al residuo de evaporación y la solución se concentra a vacío. El cloruro de ácido en bruto se disuelve en tolueno (500 ml) y la solución se enfría hasta 3°C. Una solución de dimetilamina (61,3 ml de una solución acuosa al 40%, 1,1 eq.), hidróxido sódico (77 g de una solución acuosa al 30%, 1,3 eq.) y agua (240 ml) se añade en 45 min. La suspensión obtenida se agita durante 30 min. a 3°C y a continuación se calienta hasta 30°C. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua (200 ml), se evaporan hasta sequedad y se desgasifican a vacío durante 1 hora (30 mbar, 60°C). El producto se obtiene como un aceite que solidifica al reposar (104,7 g, 93,5% de rendimiento). Finalmente, el compuesto del título así obtenido puede recristalizarse en ciclohexano.

### 10 b) *Éster metílico de ácido (2-dimetilcarbamoilfenil)-o-tolilcarbámico*

N,N-Dimetil-2-o-tolilaminobenzamida (104,7 g, 0,412 mol, 1 eq.) se disuelve en tolueno (800 ml) y se enfría hasta -8°C. Una solución de n-butil-litio en hexano (257 ml de una solución 1,6 M, 1 eq.) se añade lentamente para mantener la temperatura por debajo de 0°C (1 hora). La suspensión naranja así obtenida se agita durante 30 min a -8°C y se añade cloroformiato de metilo (42,8 g, 1,1 eq.) en 30 min. La suspensión se agita durante 1 hora a 5°C antes de extinguir con bicarbonato sódico (500 ml de una solución acuosa saturada). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua (200 ml), se evapora hasta sequedad y se desgasifica a vacío durante 1 hora (30 mbar, 60°C). El compuesto en bruto (133,8 g) se disuelve en acetato de etilo (240 ml) a 50°C y se añade hexano (990 ml). Se deja que la solución se enfríe hasta 25°C (30 min) con lo que comienza la cristalización. La suspensión se agita durante 1 hora a 25°C, se enfría hasta 3°C y se agita otras 4 horas a esta temperatura. Después de la nitración, el sólido se lava con hexano frío y se seca a vacío durante 16 horas (50°C, 50 mbar). El compuesto del título se obtiene como un sólido ligeramente amarillo (98,0 g, 70,5% de rendimiento global a partir de ácido 2-o-tolilamino-benzoico).

### 25 c1) *Éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico*

Se disuelve diisopropilamina (11,66 g, 0,115 mol, 1,2 eq.) en THF (150 ml) y la solución se enfría hasta -10°C. Una solución de n-butil-litio en hexano (72 ml de una solución 1,6 M, 1,2 eq.) se añade lentamente para mantener la temperatura por debajo de 0°C (40 min). Una solución de éster metílico de ácido (2-dimetilcarbamoilfenil)-o-tolilcarbámico (30,2 g, 0,096 mol, 1 eq.) en THF (80 ml) se añade en 45 min. a la solución obtenida. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -5°C antes de extinguir mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla se concentra a vacío y se añaden agua (220 ml) y acetato de etilo (220 ml) al residuo oleoso. Las fases se agitan rápidamente antes de dejar que se separen. La fase orgánica se lava con ácido sulfúrico acuoso (300 ml de solución 1 M) y dos veces con agua (300 ml). La fase orgánica se evapora hasta sequedad y aporta 23,0 g (89,5% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite naranja que solidifica al reposar.

### a2) *Ácido [2-metoxicarbonilfenilamino)-fenil]-acético*

Una mezcla de 1-fenil-1,3-hidroindol-2-ona (80 g, 382 mmol), hidróxido sódico (16,06 g, 402 mmol) y tetrahydrofurano (113 ml) se calienta hasta reflujo (67°C) durante 5 horas. La solución se diluye con otra porción de tetrahydrofurano (169 ml) y se enfría hasta -10°C. Una solución al 20% de butil-litio en ciclohexano (122,3 g, 382 mmol) se añade a esta temperatura, seguido por carbonato de dimetilo (51,7 g, 573 mmol). Posteriormente, la solución se agita a -10°C durante 2 horas. Se añaden ácido clorhídrico concentrado (38 ml) y agua (125 ml) y los disolventes orgánicos se retiran por destilación a presión reducida. Después de la adición de tolueno (345 ml) a la suspensión, el pH de la fase acuosa se ajusta hasta 1,5 usando ácido clorhídrico (34 ml). Después de la separación de fases a 75°C, la fase orgánica se lava con otra porción de agua (120 ml), se concentra a presión reducida y se deja cristalizar a 0°C para dar 81,2 g del compuesto del título puro (75%).

### 50 d) *Éster metílico de ácido 10-metoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico*

Éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico en bruto (22,3 g, 0,083 mol, 1 eq.) se disuelve en metanol (112 ml) a 50°C. Se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,445 mg), seguido por ortoformiato de trimetilo (11-5 ml, 1,25 eq.). La mezcla se deja reaccionar durante 5 horas antes de dejar que el metanol se retire por destilación. Se añade continuamente metanol reciente para reemplazar al destilado. Cuando se han destilado 100 ml de metanol, el dispositivo se deja enfriar hasta 25°C en 1 hora. La suspensión se enfría adicionalmente hasta 3°C en 20 minutos, se agita a esta temperatura durante 1 hora y se filtra. El sólido se lava con metanol frío y se seca a vacío durante 15 horas (50°C, 50 mbar). El compuesto del título puro se obtiene como un polvo amarillo claro (18,02 g, 80,8% de rendimiento).

### c2) *Éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico*

Una mezcla de ácido [2-(metoxicarbonilfenilamino)-fenil]-acético (16 g, 55,5 mmol) y ácido polifosfórico (29 g, 167 mmol en términos de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) se calienta hasta 100°C durante 4 horas. Se añade agua (41 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 85-100°C con agitación y enfriamiento. A 65°C, se añade tolueno (41 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. Las dos fases se separan y se lavan. Las fases orgánicas se concentran y se dejan cristalizar a 0°C para dar 12 g de compuesto del título puro (80%).

## ES 2 324 900 T3

### d') Éster metílico de ácido 10-metoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico

Una suspensión de éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico (15 g, 56 mmol) en metanol (75 ml) se calienta hasta 60°C y se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (0,213 g, 1,1 mmol). Después de la adición de ortoformiato de trimetilo (6,25 g, 58,9 mmol), la solución se agita a 60-70°C durante 4 horas. Durante esta reacción, el producto precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se seca para dar un rendimiento de 15,5 g de compuesto del título puro (98%).

### d'') Éster metílico de ácido 10-etoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico

Una suspensión de éster metílico de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico (15 g, 56 mmol) en etanol (75 ml) se calienta hasta 60°C y se añade una cantidad de ácido p-toluenosulfónico (0,213 g, 1,1 mmol). Después de la adición de ortoformiato de trietilo (8,73 g, 58,9 mmol), la solución se agita a 60-70°C a lo largo de 4 horas. Durante esta reacción el producto precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se seca para dar 16,0 g del compuesto del título puro (97%).

### e) Éster metílico de ácido 10-metoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico

Una mezcla de ácido [2-(metoxicarbonilfenilamino)-fenil]-acético (16 g, 55,5 mmol) y ácido polifosfórico (29 g, 167 mmol en términos de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) se calienta hasta 100°C durante 4 horas. Se añade gota a gota metanol (50 ml) a la mezcla de reacción a 65°C con agitación. La suspensión resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se lava con metanol (40 ml). Los cristales blancos se secan para dar 12,2 g de compuesto del título puro (80%).

### f) 10-Metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina

Una mezcla de éster metílico de ácido 10-metoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico (19 g, 67,5 mmol), poli(etilenglicol) 200 (20 ml) y solución de hidróxido sódico al 50% (13 ml, 246 mmol) se calienta hasta 100°C durante 4 horas. Se añade agua (30 ml) y la suspensión se enfría hasta 20°C y se filtra. La torta filtrante se lava con agua y se seca a 60°C/30 mbar para dar 14,7 g de compuesto del título puro (98%).

### Ejemplo g)

#### Amida de ácido 10-metoxidibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico

Se añade gota a gota ácido acético (150 ml) a una mezcla agitada de 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina (25,0 g, 112 mmol) y NaOCN (9,25 g, 142 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 7 horas, la suspensión amarilla resultante del compuesto del título (> 95% del área del compuesto mediante HPLC) se usa para la síntesis de amida de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico. El compuesto del título puede aislarse añadiendo NaOH 1 N hasta un pH de  $\geq 8$ , seguido por extracción con tolueno. El secado de las capas orgánicas combinadas y la concentración a vacío dan el compuesto del título como un sólido amarillo claro (rendimiento  $\geq 75\%$ ).

### Ejemplo h)

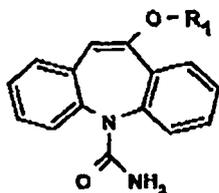
#### Amida de ácido 10-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f]azepino-5-carboxílico

A la mezcla de ácido acético obtenida bajo g) se añade agua (12,5 ml, 694 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 100% (alrededor de 7,5 ml, 140 mmol) hasta que se alcanza un pH de  $\leq 1$ . Después de agitar durante 17 horas, se añade agua (275 ml). El compuesto del título precipitado se filtra y se seca a vacío (rendimiento global, partiendo de 10-metoxi-5H-dibenzo [b,f]azepina,  $\geq 78\%$ ).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

5



(III),

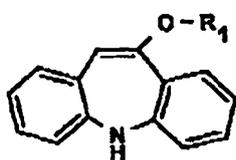
10

15

en la que

R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), mediante la carbamoilación de un compuesto de la fórmula

20



(II),

25

30

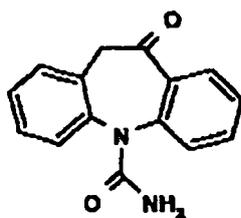
en la que R<sub>1</sub> es como se define para la fórmula III, con un cianato metálico, **caracterizado** porque la reacción se efectúa usando ácido acético, en presencia de un exceso sustancial del cianato metálico y en ausencia de un disolvente adicional, siendo dicho exceso sustancial del cianato metálico un exceso de al menos 0,2 equivalentes.

35

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el exceso sustancial del cianato metálico es un exceso de 0,2 a 0,5 equivalentes.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

40



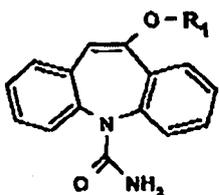
(IV)

45

50

mediante la hidrólisis de un compuesto de la fórmula

55



(III),

60

65

en la que R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1-4</sub>), **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula III se prepara mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

## ES 2 324 900 T3

4. El uso de un compuesto como el definido en la reivindicación 1 de la fórmula II, para la preparación de un compuesto como el definido en la reivindicación 1 de la fórmula III mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula II, para la preparación de un compuesto como el definido en la reivindicación 3 de la fórmula IV mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula III, para la preparación de un compuesto como el definido en la reivindicación 3 de la fórmula IV mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65