



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 126**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07747757 .8**

96 Fecha de presentación : **11.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2004610**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **Preparación de eslicarbazepina y compuestos relacionados por hidrogenación asimétrica.**

30 Prioridad: **11.04.2006 GB 0607317**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2011

73 Titular/es: **BIAL-Portela & Ca., S.A.**
A.A. Thornton & Co.
235 High Holborn
London WC1V 7LE, GB

72 Inventor/es: **Yu, Bing;**
Li, Wenge y
Learmonth, David

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 350 126 T3

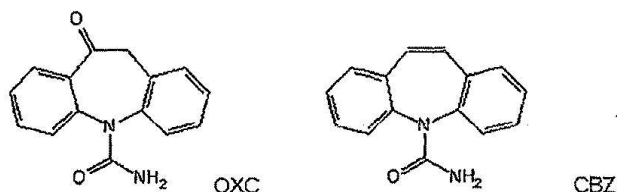
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCION

Esta invención se refiere a la síntesis de derivados enantiómeros de dibenz/b,f/azepina. Más en particular, la presente invención se refiere a la hidrogenación asimétrica de sustratos enólicos en la síntesis de derivados enantió-
5 meros de dibenz/b,f/azepina, en particular, a un procedimiento para la preparación de acetato de eslicarbazepina ((S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida) y acetato de R-(+)-licarbazepina ((R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida)
10 y sus derivados, por hidrogenación asimétrica del correspondiente acetato enólico o del correspondiente derivado éster enólico.

En los últimos años, ha habido un cambio significativo en la forma en la que se consideran los compuestos quirales dentro de la industria farmacéutica. En el pasado, muchas
15 moléculas que tienen centros asimétricos fueron lanzadas al mercado de los fármacos en forma de mezclas racémicas. Los problemas subsiguientes en cuanto a la seguridad y/o la eficacia de tales fármacos racémicos han persuadido a la
20 industria de la necesidad de investigar y desarrollar fármacos estereoisómeros únicos. Estos problemas estaban basados en el concepto de que podría considerarse que los fármacos racémicos son un 50% impuros, dado que un isómero de una mezcla racémica dada es frecuentemente farmacológicamente
25 inactivo o es significativamente menos activo que el otro isómero; en realidad, un isómero puede ejercer una acción diferente o dar origen a efectos secundarios no deseados. Los compuestos isómeros pueden experimentar distintos procesos metabólicos que complican más las cuestiones farmacocinéticas. En consecuencia, los organismos reguladores de los fármacos se han ido haciendo cada vez más precavidos y con frecuencia piden una información concisa acerca de las propiedades y el comportamiento de isómeros individuales.

35 Un ejemplo particularmente interesante en relación con esto es el caso de la oxcarbazepina (OXC), el análogo 10-ceto de la carbamazepina (CBZ).



Estos dos compuestos son estructuralmente muy similares y actualmente se usan en el tratamiento de la epilepsia. La oxcarbazepina fue diseñada para evitar la transformación metabólica oxidativa de la CBZ y se reivindica como fármaco mejor tolerado (Grant, S. M. et al., *Drugs*, 43, 873 - 888 (1992)). Sin embargo, la oxcarbazepina experimenta un metabolismo rápido y completo in vivo para dar el derivado racémico 10-hidroxi de la oxcarbazepina, llamado "MHD" (véase (+)-MHD, Schutz, H. et al., *Xenobiotica*, 16(8), 769 - 778 (1986)) y por consiguiente representa un fármaco aparentemente quirral que experimenta una transformación metabólica para dar una mezcla de dos enantiómeros farmacológicamente activos.

La síntesis y las propiedades anticonvulsivas mejoradas de la (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (acetato de eslicarbazepina), y la (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (acetato de R-(+)-licarbazepina), ambos fármacos de isómero único específicamente diseñados para evitar tal formación de mezclas racémicas de metabolitos activos, han sido ya descritas (Benes, J. et al., patente de EE.UU. n° 5.753.646 y Benes, J. et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2582 - 2587 (1999)). La etapa clave de la síntesis de los compuestos acetato de eslicarbazepina y acetato de R-(+)-licarbazepina implica la resolución de racémicos 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ((+)-MHD) en sus estereoisómeros separados, ópticamente puros, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ((S)-(+)-MHD), y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ((R)-(-)-MHD), que son los principales productos intermedios.

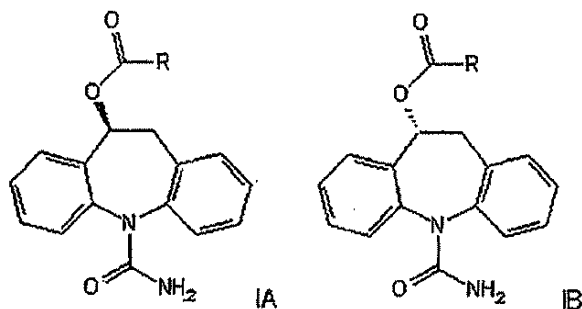
Ambos estereoisómeros de MHD son compuestos conocidos y se usan comúnmente como patrones en estudios del metabolismo de la oxcarbazepina. Además, la MHD es un bloqueante del canal del sodio, y tiene una potencial eficacia en el tratamiento de episodios maníacos agudos de los trastornos bipolares I

La resolución del alcohol racémico, (+)-MHD, ha sido descrita con anterioridad en la literatura química (Benes, J. et al., J. Med. Chem., 42, 2582 - 2587 (1999) y Volosov, A. et al., Epilepsia, 41(9), 1107 - 1111 (2000)). Estos métodos implican la formación de derivados diaestereoisómeros de éster mentoxiacetato de ($\pm$)-MHD; aprovechando las diferentes solubilidades de estos ésteres diaestereoisómeros, es posible la separación por cristalización fraccionada y la subsiguiente hidrólisis proporciona los estereoisómeros individualmente puros, (S)-(+)-MHD y (R)-(-)-MHD. Sin embargo, este método fue utilizado para la preparación de tan solo cantidades más bien pequeñas de cada estereoisómero y lleva ciertos inconvenientes inherentes que impiden su uso para la preparación de cantidades a escala piloto, y a continuación para la producción industrial. Los agentes de resolución ópticamente puros necesarios, ácido (+) y (-)-mentoxiacético, son extraordinariamente caros y no son fácilmente disponibles en cantidades suficientemente grandes a partir de fuentes comerciales. Podría considerarse su preparación a partir de (+) o (-)-mentol ópticamente puro, más barato y fácilmente disponible, pero esta preparación es engorrosa, lenta y potencialmente peligrosa. Además, estos ácidos mentoxiacéticos requieren "activación" con el fin de que reaccionen con ($\pm$)-MHD y formen el producto intermedio clave de ésteres mentoxiacetato diaestereoisómeros. Esta activación se consigue normalmente a través de la conversión de los ácidos libres en los cloruros de ácido (estos cloruros de ácido son de nuevo productos muy caros a partir de fuentes comerciales), una etapa de síntesis extra que requiere el uso de reactivos de halogenación desagradables tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro

de oxalilo. Alternativamente, esta reacción puede realizarse usando un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida. Este reactivo es también caro; adicionalmente, es difícil de manipular debido a su bajo punto de fusión y está señalado como un poderoso irritante de la piel, con el riesgo que supone para los operarios. Con frecuencia se encuentran dificultades para eliminar completamente el subproducto diciclohexilurea del producto deseado. Otra limitación más, y muy seria, de este método es el relativamente bajo rendimiento que se obtiene del éster mentoxiacetato ópticamente puro que se aísla después de la cristalización, en rendimientos que habitualmente no son más que ligeramente mejores que el 20% (siendo el máximo rendimiento el 50% para cada isómero).

El documento W002/092572 describe un procedimiento para la separación de los estereoisómeros de (S)-(+)-MHD y (R)-(-)-MHD de la mezcla racémica por medio de un procedimiento que implica el uso de un anhídrido de ácido tartárico apropiado, para resolver los estereoisómeros. En particular, puede usarse el anhídrido de ácido tartárico (2R,3R)-di-O,O'-sustituido, para precipitar el precursor diaestereoisómero de (S)-(+)-MHD, y puede usarse el anhídrido de ácido tartárico (2S,3S)-di-O,O'-sustituido para precipitar el precursor diaestereoisómero de (R)-(-)-MHD. El acetato de eslicarbazepina y el acetato de R-(+)-licarbazepina pueden obtenerse a partir de las (S)-(+)-MHD y (R)-(-)-MHD resueltas mediante acilación.

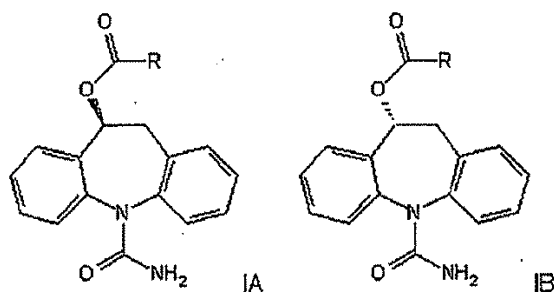
Los derivados dibenz/b,f/azepina de interés particular en la presente invención son los compuestos que tienen la fórmula química siguiente:



en la que R es un grupo alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene
 5 de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno o halo representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con alcoxi, un grupo halógeno o nitro. Los compuestos de fórmula IA y IB se describen
 10 en la patente de EE.UU. n° 5.753.646.

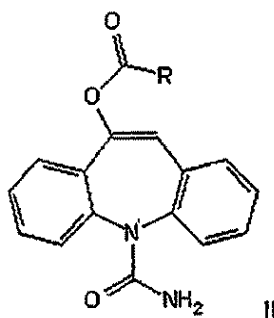
Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de acetato de eslicarbazepina y acetato de R-(+)-licarbazepina, y procedimientos mejorados para la preparación de derivados di-
 15 benz/b,f/azepina de fórmula IA y IB, en general.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IA o IB:



20

en la que R es un grupo alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene
 25 de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno o halo representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo el procedimiento la hidrogenación
 30 asimétrica de un compuesto de fórmula II:



en la que R tiene los mismos significados que antes, usando un catalizador quirral y una fuente de hidrógeno.

En una realización, R es alquilo C₁ a C₃, preferentemente metilo.

En otra realización, el compuesto de fórmula IA o IB es el enantiómero S o R, respectivamente, de:

- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (2) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

- (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (13) 10-butiriloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 5 (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 10 (17) 10-esteariloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 15 (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 20 (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 25 (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 30 (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 35 (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

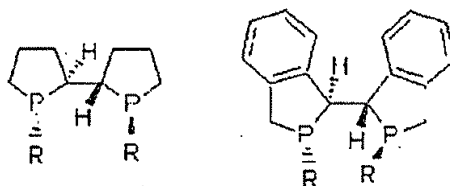
(30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

(31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

5

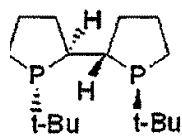
Así pues, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (acetato de es-
licarbazepina) a partir del acetato enólico correspondiente. La presente invención proporciona también un procedi-
10 miento para la preparación de (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (acetato de R-(+)-licarbazepina) a partir del acetato enólico correspondiente.

15 En una realización, el catalizador quiral es un complejo de rodio. Adecuadamente, el catalizador quiral se elige entre complejos de Rh(I) que tienen ligandos quirales con las estructuras siguientes:

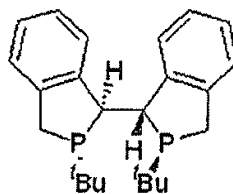


20 y sus estereoisómeros, en donde R se elige entre alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo, ferrocenilo, alcoxi y arilo. R puede elegirse entre CH₃, Et, i-Pr, t-Bu, 1-adamantilo, Et₃C, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, fenilo, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-t-butilfenilo,
25 orto-anisilo y naftilo. Preferentemente, R es t-Bu.

En una realización, el catalizador quiral se elige entre un estereoisómero de [Rh(NBD)(DuanPhos)]BF₄, [Rh(COD)-(DuanPhos)]BF₄, [Rh(NBD)(TangPhos)]BF₄ y [Rh(COD)(TangPhos)]BF₄, en donde COD es η-1,5-ciclooctadieno, NBD es
30 norbornadieno, y los estereoisómeros ScRp-DuanPhos y RRSS-TangPhos tienen la estructura química siguiente:



TangPhos



DuanPhos.

Más en particular, el catalizador quiral se elige entre $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{SSRR-TangPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{SSRR-TangPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{ScRp-DuanPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{RRSS-TangPhos})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RRSS-TangPhos})]\text{BF}_4$ y $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{ScRp-DuanPhos})]\text{BF}_4$.

En una realización, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gas.

En otra realización, la relación molar de compuesto II a catalizador es de 1:1 a 50.000:1, preferentemente 500:1, más preferentemente 50:1.

La hidrogenación asimétrica sepuede llevar a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente. Ade-
cuadamente, la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización, la hidrogenación asimétrica se lleva a cabo a una presión de 138 kPa a 6900 kPa, preferentemente de 5175 kPa a 6900 kPa.

En otra realización, el compuesto de fórmula II se disuelve en un disolvente elegido entre metanol, etanol, THF, 2-metil-THF, acetato de metilo, acetato de etilo, diclorometano, trifluoroetanol, 1,4-dioxano, DMF y mezclas de los mismos.

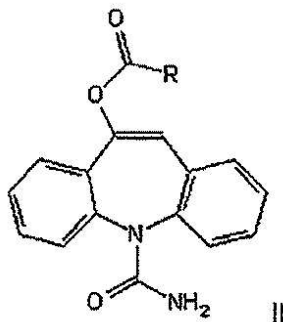
En una realización, el catalizador es $\text{Rh}(\text{NBD})(\text{SSRR-TangPhos})\text{BF}_4$ y el disolvente es acetato de etilo.

En una realización alternativa, el catalizador es $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$ o $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{ScRp-DuanPhos})]\text{BF}_4$ y el disolvente es acetato de etilo, THF o diclorometano.

En otra realización más, el catalizador es $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$ y el disolvente es acetato de etilo, THF, 2-metil-THF, o una mezcla de los mismos. Típicamente, el disolvente es THF.

En una realización, el compuesto de fórmula II se prepara a partir de oxcarbazepina. La oxcarbazepina puede hacerse reaccionar con un anhídrido de fórmula $R-C(O)-O-C(O)-R$ en presencia de una base y un catalizador. R es un grupo alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno o halo representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro. Adecuadamente, la base es piridina y el catalizador es DMAP.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula II:



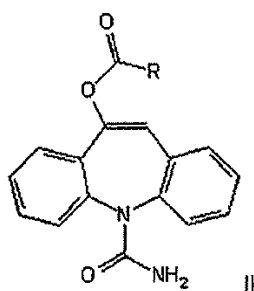
en la que R es un grupo alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno representa flúor,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

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto

de fórmula IA o IB, comprendiendo el procedimiento la preparación de un compuesto de fórmula IA o IB como se describió anteriormente, y la combinación del compuesto de fórmula IA o IB con uno o más vehículos aceptables farmacéuticamente y/o uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

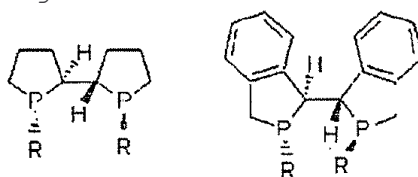
De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de (S)-(+)-MHD o (R)-(-)-MHD que comprende la preparación de un compuesto de fórmula IA o IB, respectivamente, como se describió anteriormente, y la conversión del compuesto de fórmula IA en (S)-(+)-MHD, o del compuesto de fórmula IB en (R)-(-)-MHD, mediante desesterificación.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona a procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II:



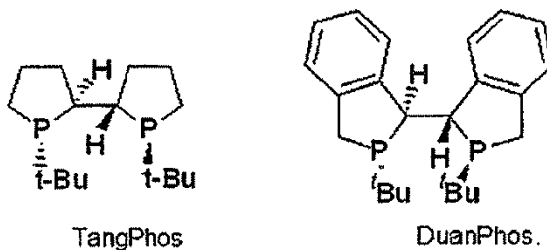
en la que R es CH₃, que comprende hacer reaccionar oxcarbazepina con anhídrido acético en presencia de una base y un catalizador. Adecuadamente, la base es piridina y el catalizador es DMAP. La presente invención proporciona un procedimiento nuevo y eficaz para catalizar la hidrogenación de compuestos de fórmula II para producir compuestos de fórmulas IA o IB en un elevado exceso enantiomérico.

La presente invención utiliza catalizadores quirales, tales como complejos Rh(I), que tienen ligandos quirales con la estructura siguiente:



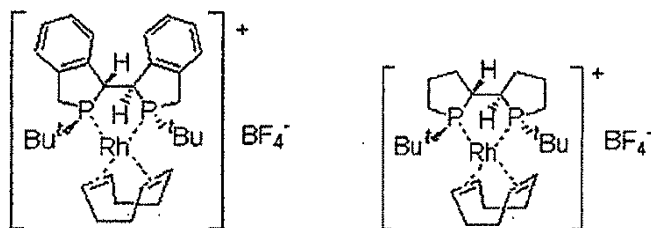
y sus estereoisómeros, en donde R se elige entre alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, hetereoarilo, ferrocenilo, alcoxi y ariloxi. Por ejemplo, los grupos R pueden ser CH₃, Et, i-Pr, t-Bu, 1-adamantilo, Et₃C, ciclo-
 5 C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, fenilo, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-butilfenilo, orto-anisilo y naftilo.

En particular, la presente invención emplea los siguientes catalizadores, en los que COD es η-1,5-ciclooctadieno, NBD es norbornadieno, y en donde los estereoisómeros
 10 RRSS-TangPhos y ScRp-DuanPhos tienen las siguientes estructuras:



- [Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF₄ - produce el producto S, es decir el compuesto IA
- 15 • [Rh(COD) (SSRR-TangPhos)]BF₄ - produce el producto S, es decir el compuesto IA
- [Rh(NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF₄ - produce el producto S, es decir el compuesto IA
- [Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF₄ - produce el producto S, es decir el compuesto IA
- 20 • [Rh(NBD) (RRSS-TangPhos)]BF₄ - produce el producto R, es decir el compuesto IB
- [Rh(COD) (RRSS-TangPhos)]BF₄ - produce el producto R, es decir el compuesto IB
- 25 • [Rh(NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF₄ - produce el producto R, es decir el compuesto IB
- [Rh(COD) (ScRp-DuanPhos)]BF₄ - produce el producto R, es decir el compuesto IB.

30 Los compuestos Rh((RcSp)-DuanPhos)(COD)BF₄ y Rh((SSRR)-TangPhos)(COD)BF₄ tienen las siguientes estructuras químicas.



La relación molar de sustrato a catalizador puede ser de 1:1 a 50.000:1. Preferentemente 500:1, más preferentemente 50:1.

5 El sustrato enólico tiene una solubilidad muy baja en la mayor parte de los disolventes comunes. Generalmente, se disuelve parcialmente en DMF, THF y diclorometano, algo menos en acetato de etilo, y es escasamente soluble en metanol y tolueno a la temperatura ambiente. La solubilidad del
10 catalizador debe tenerse también en cuenta al hacer la elección del disolvente. Además, la elección del disolvente afecta al exceso enantiomérico (ee) del compuesto de fórmula IA y IB. Son disolventes adecuados aquellos que proporcionan solubilidad al sustrato enólico y al catalizador, y
15 dan elevados valores de ee.

Por ejemplo, cuando se usa $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$ como catalizador, se manifiesta una enantioselectividad comparable cuando se usan THF, acetato de etilo y 2-metil-THF como disolventes. Sin embargo, el acetato enólico de
20 fórmula II, cuando R es metilo, tiene la solubilidad más alta en THF. Así, el THF es el disolvente preferido para la reacción particular del acetato enólico de fórmula II, cuando R es metilo, y $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{ReSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$. El trifluoroetanol es también un buen disolvente para el acetato
25 enólico II, cuando R es metilo, pero da un exceso enantiomérico bajo. Combinándolo con THF combina la solubilidad favorable del trifluoroetanol con el elevado exceso enantiomérico del THF, dando lugar a una mezcla de disolventes eficaz.

30 La fuente de hidrógeno puede ser hidrógeno gas. El hidrógeno gas usado en la hidrogenación puede tener un amplio margen de presiones, adecuadamente de 138 kPa a 6900 kPa. En la reacción de acetato enólico II (cuando R es me-

tilo) y un disolvente acetato de etilo, THF o mezclas de los mismos, se obtienen excesos enantioméricos comparables cuando se emplean presiones de hidrógeno en el intervalo de 138 kPa a 6900 kPa. Sin embargo, el acetato enólico II tie-
5 ne una actividad más alta a presiones superiores, por lo que se prefieren las presiones en el margen superior de 138 kPa a 6900 kPa, adecuadamente de 5175 kPa a 6900 kPa.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción puede estar en el intervalo entre 0°C y la temperatura am-
10 biente. La solubilidad del sustrato enólico II disminuye al disminuir la temperatura, por lo que la temperatura ambiente es la temperatura preferida.

Los compuestos de fórmula IA y IB preparados de acuerdo con la presente invención incluyen los enantiómeros S y
15 R, respectivamente, de los siguientes:

- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (2) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-
20 carboxamida
- (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 25 (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/
30 azepina-5-carboxamida
- (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 35 (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

- (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 5 (13) 10-butiriloxi-10,1-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz
10 /b,f/azepina-5-carboxamida
- (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (17) 10-estearoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 15 (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/aze-
pina-5-carboxamida
- (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/aze-
pina-5-carboxamida
- (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-
20 carboxamida
- (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 25 (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-
30 5-carboxamida
- (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/aze-
pina-5-carboxamida
- (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 35 (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

(29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

(30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

5 (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

Los compuestos de fórmula IA y IB producidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención pueden ser
10 usados como un API y formulados como productos farmacéuticos acabados, o pueden ser convertidos mediante más transformación química en otro API.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los procedimientos y usos de la presente invención.

15

EJEMPLOS

Preparación de acetato enólico (R = metilo)

A una suspensión de oxcarbazepina (69,3 g, 0,275 moles), DMAP (1,025 g) y anhídrido acético (38,07 g) en diclorometano (700 mL) se añadió gota a gota una solución de
20 30,1 g de piridina en 50 mL de diclorometano a temperatura ambiente. La adición se completó en 10 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 75 min, el sistema se
25 volvió transparente. Tres horas después de la adición, el sistema se puso turbio de nuevo. Entonces se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante una hora más y se lavó con 2 × 400 mL de HCl 1 N, 2 × 400 mL de NaHCO₃ al 10% y 2 × 400 mL de H₂O. La concentración bajo presión reducida
30 proporcionó un sólido amarillo claro. Se añadió alcohol isopropílico (700 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 min. Cuando se enfrió, el sólido se separó mediante filtración y se lavó con 2 × 100 mL de alcohol isopropílico. Se añadió alcohol isopropílico (500 mL) y la mezcla se
35 calentó a reflujo durante 2 min. Cuando se enfrió, el sólido se separó mediante filtración y se lavó con 3 × 100 mL de alcohol isopropílico (este segundo lavado puede no ser

necesario). El producto final se secó bajo vacío y se obtuvo en forma de un sólido blanco (71,5 g) con un rendimiento del 88%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 360 MHz): δ = 7,53–7,30 (m, 8H); 6,92 (s, 1H); 5,66 (b, 2H); 2,32 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 90 MHz): δ = 169,5; 156,2; 146,8; 140,7; 140,4; 132,8; 132,1; 131,1; 129,8; 129,7; 129,4; 127,9; 127,6; 125,9; 120,8; 21,1 ppm.

Preparación de Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)BF₄.

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se disolvieron 27,2 g de RcSp-DuanPhos en 200 mL de diclorometano y se borboteó nitrógeno en la solución durante 10 min. Se añadieron 29,0 g de Rh(COD)₂BF₄ en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución rojiza se añadieron hexanos (400 mL) lentamente. Un sólido de color naranja se separó por precipitación. Se agitó durante 30 min y se filtró, y se lavó con hexano. El sólido de color naranja se secó bajo vacío y dio 47,2 g de producto con un rendimiento del 97%. El producto se almacenó bajo nitrógeno.

Procedimiento general para la hidrogenación asimétrica.

Un autoclave de 300 mL de volumen con viales de vidrio (20 mL) fue cargado con sustrato (acetato enólico: compuesto II, R = metilo), catalizador, así como 3 – 5 ml de disolvente libre de oxígeno, bajo nitrógeno. El autoclave fue cargado con hidrógeno a la presión deseada y se agitó a temperatura ambiente o se calentó con un baño de aceite. Después de liberar el hidrógeno con cuidado, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una columna rápida, que se eluyó con metanol. Esta muestra se usó para análisis mediante HPLC quiral.

Técnica analítica.

El exceso enantiomérico (% ee) del producto de hidrogenación (acetato de S-(–)- ó R-(+)-licarbazepina: compues-

to IA o IB, R = metilo)) fue determinado mediante análisis de HPLC usando los siguientes parámetros.

Tabla 1

HPLC: Agilent serie 1100
Columna: Chiralcel OD-H, 25 cm
Fase móvil: Hex/IPA = 85/15
Velocidad de flujo: 1 mL/min
Detección: UV @ 210 nm
Tiempo de retención del acetato de R-(+)-licarbazepina: 20 min
Tiempo de retención del acetato de eslicarbazepina: 24 min
Tiempo de retención del acetato enólico: 42 - 50 min

Las reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con el
 5 Procedimiento general para la hidrogenación asimétrica
 usando varios catalizadores, disolventes, presiones y tem-
 peraturas, dando los siguientes resultados.

**Tabla 1. Hidrogenación asimétrica catalizada por
 Rh(I) /TangPhos**

Tabla 2

Catalizador	Disolvente	H ₂ (kPa)	Ee (%)	Conf.
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	EtOAc	138	86	<i>S</i>
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	MeOH	138	50	<i>S</i>
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	THF	138	73	<i>S</i>
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	138	28	<i>S</i>
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	THF	1035	73	<i>S</i>
[Rh(NBD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	EtOAc	1035	81	<i>S</i>
[Rh(COD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	THF	1035	78	<i>S</i>
[Rh(COD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	MeOAc	5175	66	<i>S</i>

Todas la reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Tabla 2. Hidrogenación asimétrica catalizada por Rh(I)/DuanPhos – Efecto del Disolvente

Tabla 3

Catalizador	Disolvente	H ₂ (kPa)	ee (%)	Conf.
[Rh(NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	138	93	S
[Rh(NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF ₄	MeOH	138	55	R
[Rh(NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	138	91	R
[Rh(NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF ₄	THF	138	92	R
[Rh(NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	138	90	R
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	5175	94	S
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc/THF	5175	93	S
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	93	S
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	MeOAc	5175	89	S
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	MeTHF	5175	94	S
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	CF ₃ CH ₂ OH	5175	26	S

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Tabla 3 Hidrogenación asimétrica catalizada por [Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF₄ - Efecto del disolvente.

Tabla 4

Disolvente	Ee (%)
THF/DMF 9:1	85
CH ₂ Cl ₂ /DMF 9:1	83

EtOAc/DMF 9:1	92
THF/EtOH 9:1	92
EtOAc/EtOH 9:1	88
THF/MeOH 8:2	90
THF/CF ₃ CH ₂ OH 9:1	90,3
THF/CF ₃ CH ₂ OH 8:2	89,5
THF/CF ₃ CH ₂ OH 7:3	85,7
THF/CF ₃ CH ₂ OH 6:4	80,9
THF/CF ₃ CH ₂ OH 5:5	77,1
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 8:2	80
CH ₂ Cl ₂ /CF ₃ CH ₂ OH 9:1	61
EtOAc/CF ₃ CH ₂ OH 8:2	84
1,4-dioxano**	89

*Todas las reacciones distintas de la marcada ** se llevaron a cabo bajo 5175 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente.

5 **6900 kPa.

Tabla 4. Hidrogenación asimétrica catalizada por Rh(I)/DuanPhos – Efecto de la presión

Tabla 5

Catalizador	Disolvente	H ₂ (kPa)	Ee (%)	Conf.
[Rh (NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	138	93	S
[Rh (NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	1035	91	S
[Rh (NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	1035	92	S
[Rh (NBD) (ScRp-DuanPhos)]BF ₄	THF	138	92	R
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	6900	92	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	5175	94	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	1035	91	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc	138	89	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc/THF 1:1	5175	93	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	EtOAc/THF 1:1	1035	91	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	6900	92	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	93	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	3450	92	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	1035	92	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	138	92	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	6900	67	S
[Rh (COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	5175	74	S

[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	138	81	S
--	---------------------------------	-----	----	---

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

5 **Tabla 5 Hidrogenación asimétrica catalizada por Rh(I) DuanPhos - Efecto de la temperatura.**

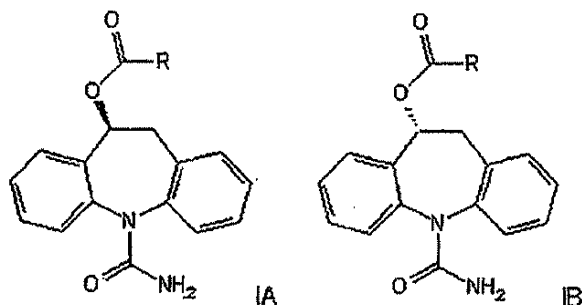
Tabla 6

Catalizador	Disolvente	H ₂ (kPa)	Temp (°C)	Ee (%)
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	temp. amb.	93
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	0	93
[Rh(COD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	40 - 50	74
[Rh(NBD) (RcSp-DuanPhos)]BF ₄	THF	5175	40 - 50	66
[Rh(COD) (SSRR-TangPhos)]BF ₄	THF	5175	40 - 50	67

Se ha de apreciar que la invención puede ser modifica-
5 da dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1ª. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IA o IB:

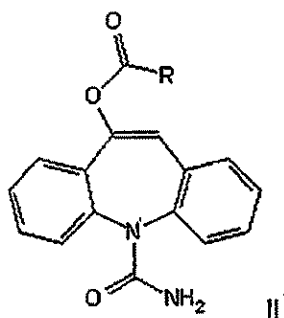


5

en la que R es un grupo alquilo, aminoalquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido o piridilo; el término alquilo significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno o halo representa flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo representa un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; el término arilo representa un grupo fenilo no sustituido o fenilo sustituido con alcoxi, un grupo halógeno o nitro, comprendiendo el procedimiento la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula II:

10

15



en la que R tiene los mismos significados que antes, usando un catalizador quiral y una fuente de hidrógeno.

20

2ª. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R es alquilo C₁ a C₃.

3ª. Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que R es metilo.

25

4^a. Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de fórmula IA o IB es el enantiómero S ó R, respectivamente, de:

- 5
- (1) 10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (2) 10-benzoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 10 (3) 10-(4-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (4) 10-(3-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (5) 10-(2-metoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 15 (6) 10-(4-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (7) 10-(3-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 20 (8) 10-(2-nitrobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (9) 10-(4-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (10) 10-(3-clorobenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 25 (11) 10-(2-acetoxibenzoiloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (12) 10-propioniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 30 (13) 10-butiriloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (14) 10-pivaloiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - (15) 10-[(2-propil)pentanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
 - 35 (16) 10-[(2-etil)hexanoiloxi]-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida

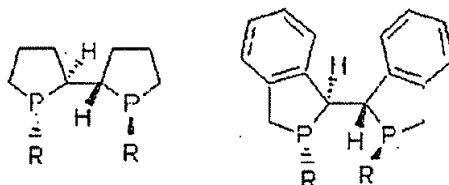
- (17) 10-esteariloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 5 (19) 10-ciclohexanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (20) 10-fenilacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (21) 10-(4-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 10 (22) 10-(3-metoxifenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (23) 10-(4-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 15 (24) 10-(3-nitrofenil)acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (25) 10-nicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 20 (27) 10-cloroacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (28) 10-bromoacetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- 25 (29) 10-formiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (30) 10-etoxicarboniloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
- (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.
- 30

5^a. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador quiral es un complejo de rodio.

35

6^a. Un procedimiento según la reivindicación 5^a, en el que el catalizador quiral se elige entre complejos de

Rh(I) que tienen ligandos quirales con las estructuras siguientes:



y sus estereoisómeros, en donde R se elige entre alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo, ferrocenilo, alcoxi y ariloxi.

7^a. Un procedimiento según la reivindicación 6^a, en el que R se elige entre CH₃, Et, i-Pr, t-Bu, 1-adamantilo, Et₃C, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, fenilo, p-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-di-t-butilfenilo, orto-anisilo y naftilo.

8^a. Un procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que R es t-Bu.

15

9^a. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador quiral se elige entre un estereoisómero de [Rh(NBD)(DuanPhos)]BF₄, [Rh(COD)(DuanPhos)]BF₄, [Rh(NBD)(TangPhos)]BF₄ y [Rh(COD)(TangPhos)]BF₄, en donde COD es η-1,5-ciclooctadieno, NBD es norbornadieno, y los estereoisómeros ScRp-DuanPhos y RRSS-TangPhos tienen la estructura química siguiente:

