



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 293**

(51) Int. Cl.:
C07D 223/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04252724 .2**

(86) Fecha de presentación : **11.05.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1477480**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

(54) Título: **Método para la racemización de (S)-(+)- y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y sus mezclas ópticamente enriquecidas.**

(30) Prioridad: **12.05.2003 GB 0310856**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

(73) Titular/es: **Portela & Ca., S.A.**
A Av. da Siderurgia Nacional, Apartado 19
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT

(72) Inventor/es: **Learmonth, David Alexander**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

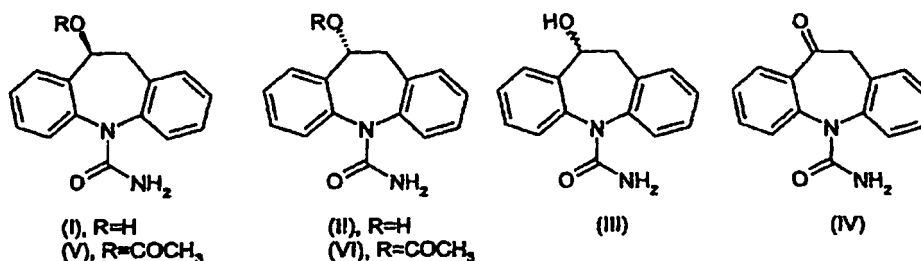
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Método para la racemización de (S)-(+)- y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y sus mezclas ópticamente enriquecidas.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la racemización de mezclas de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ópticamente activas u ópticamente enriquecidas (compuestos de fórmulas (I) y (II)).

(±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica de fórmula (III), es una sustancia conocida de la que se ha mostrado que posee actividad anti-convulsiva (Schulz, H. y col., *Xenobiotica*, 16, 769-778 (1986)), y que se encontró que es el principal metabolito del fármaco anti-epiléptico establecido, oxcabacepina (fórmula IV). Además de su actividad anti-convulsiva, el alcohol racémico (III) se puede sintetizar fácilmente con alto rendimiento por reducción de oxcabacepina (IV), y sirve así como un producto intermedio útil para la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (fórmula V) y (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (fórmula VI) ópticamente puras, dos fármacos anti-epilépticos enantiómeros únicos más recientemente descritos, que han demostrado propiedades biológicas mejoradas (Benes, J. y col., *J. Med. Chem.*, 42, 2582-2587 (1999)). El enantiómero (S)-(-) (V) en particular se ha mostrado que presenta un perfil anti-convulsivo muy favorable.

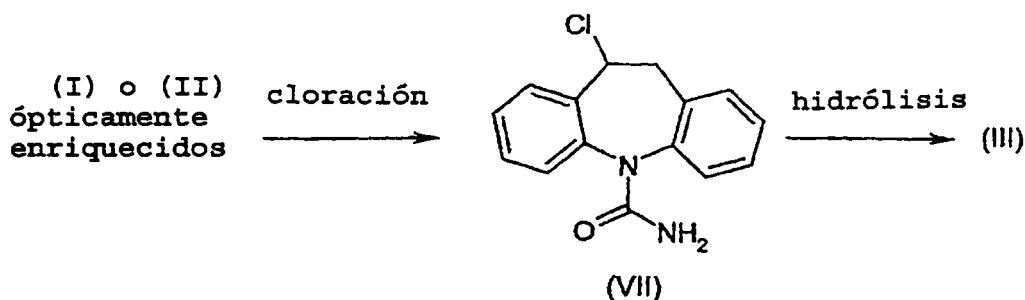


Una etapa clave en la síntesis de los ésteres de acetato individuales ópticamente puros tanto de (V) como de (VI) implica la resolución de (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica en sus estereoisómeros individuales, ópticamente puros (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II), que son los compuestos intermedios principales para la síntesis de acetatos (V) y (VI) ópticamente puros. Recientemente se describió un procedimiento mejorado para esta resolución que implicaba la separación eficaz de semi-ésteres de tartratos diastereoisómeros de (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica (Learmonth, D., PCT/GB02/02176).

Según se ha mencionado anteriormente, se puede preparar fácilmente (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica por reducción química sencilla del grupo de cetona bencílica de oxcabacepina (IV), por el uso, por ejemplo, de hidruros metálicos en medio alcohólico. Sin embargo, oxcabacepina (IV) es una sustancia extremadamente costosa, y a pesar del procedimiento de resolución muy eficiente (rendimiento alrededor de 98% basado en un único diastereoisómero), se debería destacar que el desarrollo, por ejemplo, de (S)-(-)-acetato (V) solo, significaría la pérdida de aproximadamente 50% de material muy costoso. Así pues, sería altamente deseable tener un procedimiento de reciclar esta no querida pero muy costosa (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) que se pueda recuperar de la mezcla de resolución. Este reciclado se podría plantear para que implicara un procedimiento de racemización, de modo que el recuperado pero no querido enantiómero enriquecido ópticamente de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) se convirtiera en (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica para re-introducción en el ciclo de resolución. El procedimiento de racemización debería implicar preferiblemente el uso de disolventes y reactivos baratos, disponibles fácilmente y que fueran sencillos de manejar al tiempo que ofrecieran buenos rendimientos de producto puro, completamente racemizado. Sin embargo, en el caso de los alcoholes (I) y (II), la racemización bajo condiciones estándar ácidas o básicas es excepcionalmente complicada, principalmente debido a la muy fácil eliminación de agua de las moléculas de (I) y (II), que conduce exclusivamente a un producto olefínico deshidratado de interés despreciable para la síntesis tanto de (V) como de (VI).

Sin embargo, se ha encontrado ahora sorprendentemente que se puede lograr fácilmente la racemización por la vía de un procedimiento directo, que implica la reacción de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) o (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente enriquecidas (excesos enantioméricos en el intervalo 1 a 99,5%) con un agente clorante estándar bajo condiciones de sustitución adecuadas que proporciona un cloruro bencílico intermedio, 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (fórmula VII), que es suficientemente estable y se puede aislar fácilmente y, si se prefiere, se puede purificar por técnicas estándar o se puede usar directamente sin aislamiento ni purificación. Esta 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) experimenta muy convenientemente hidrólisis bajo condiciones de reacción

sencillas para proporcionar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica tanto con buen rendimiento como con muy buena pureza dando el procedimiento de la presente invención según el siguiente esquema de síntesis:

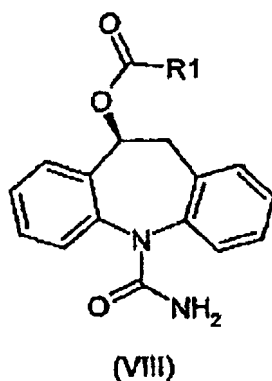


Según la presente invención, la funcionalidad de alcohol bencílico de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) o (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente puras o enriquecidas experimenta sustitución por cloro por vía de reacción con un reactivo clorante adecuado, tal como, por ejemplo, haluros ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y similares. El reactivo clorante se puede usar en relación molar de 1,02-2 con respecto al alcohol (I) o (II) ópticamente enriquecido, preferiblemente en el intervalo 1,05-2. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, que es inerte bajo las condiciones de reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno y similares. La reacción se puede llevar a cabo sobre un amplio intervalo de temperaturas, desde -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente en el intervalo 0°C-25°C. El compuesto de fórmula (VII) se puede aislar fácilmente de la mezcla de reacción por procedimientos familiares a los expertos en la técnica y, si se prefiere, se puede purificar adicionalmente por suspensión o recristalización a partir de disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, ésteres que incluyen acetato de etilo o cetonas que incluyen acetona y metil etil cetona.

Según la presente invención, la hidrólisis se puede llevar a cabo agitando el derivado clorobencílico intermedio de fórmula (VII) en agua pura. La reacción se puede efectuar sobre un amplio intervalo de temperaturas, de 5°C-100°C, preferiblemente 15°C-30°C. Una vez que se termina la reacción, el producto de racemización (III) se puede recuperar convenientemente con buen rendimiento y alta pureza por filtración o centrifugación. El producto de racemización (III) se puede analizar rápidamente por análisis de HPLC de quiral y se encuentra que es una mezcla estrictamente racémica (1:1) de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, es decir una mezcla equimolar de los compuestos de fórmulas (I) y (II). Si se prefiere, el producto racémico bruto de fórmula (III) se puede purificar adicionalmente por suspensión o recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo ésteres que incluyen acetato de etilo, cetonas que incluyen acetona y metil etil cetona, o alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol.

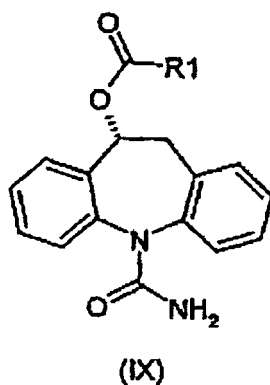
Alternativamente, si se prefiere, la reacción se puede efectuar en presencia de un disolvente solubilizante, soluble en agua tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, alcoholes alifáticos inferiores que incluyen metanol, etanol e isopropanol, N-metil-2-pirrolidinona, polietilenglicoles de alto peso molecular, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y similares. La relación de volumen de disolvente orgánico a agua se sitúa en el intervalo 1:0,5 a 1:50, y la reacción se puede efectuar sobre un amplio intervalo de temperaturas, de 5°C-100°C, preferiblemente 20°C-60°C. Una vez que se termina la reacción, el producto racémico se puede aislar por procedimientos estándar familiares a los expertos en la técnica, y se puede purificar adicionalmente si se prefiere, y analizar por HPLC de quiral según se ha descrito anteriormente.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (VIII):



donde R₁ es hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo, o piridilo; el término alquilo quiere dar a entender una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno quiere dar a entender flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo quiere dar a entender un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo quiere dar a entender un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo dicho procedimiento formar (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según se ha descrito anteriormente, tratando luego la (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica para producir el compuesto de fórmula (VIII).

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (IX):



donde R₁ es hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo, o piridilo; el término alquilo quiere dar a entender una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno quiere dar a entender flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo quiere dar a entender un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo quiere dar a entender un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo dicho procedimiento formar (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según se ha descrito anteriormente, tratando luego la (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica para producir el compuesto de fórmula (IX).

La resolución de (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica recuperada en sus estereoisómeros ópticamente puros (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) es posible según se describe con más detalle en la solicitud de patente de los autores n° PCT/GB02/02176. Los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se describen con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. n° 5753646 de los autores, los contenidos de las cuales se incorporan aquí por referencia. El procedimiento se puede usar para producir cualquiera de los compuestos que se describen en la patente de EE.UU. n° 5753646. Por ejemplo, para producir (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (V) es posible añadir cloruro de acetilo (o anhídrido acético) a una suspensión de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) y piridina en diclorometano, según se describe en el ejemplo 4 de la patente de EE.UU. n° 5753646.

Los compuestos que se describen en los ejemplos 4 a 17 de la patente de EE.UU. n° 5753646 se pueden producir por acilación usando el adecuado cloruro o anhídrido de acilo. Los compuestos que se describen en los ejemplos 18 a 23 se pueden producir usando el apropiado ácido carboxílico.

Usando la presente invención, es posible producir por lo tanto los siguientes compuestos:

- (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

ES 2 270 293 T3

- (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
5 (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
10 (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-butililoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
15 (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
20 (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
(18) 10-ciclopentanoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
25 (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
30 (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
35 (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-5-carboxamida
40 (26) 10-isonicotinoiloxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida
(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
45 (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
50 (31) 10-(2-cloropropioniloxi)-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida.

Como ya se ha mencionado, la ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica recuperada se puede resolver en sus estereoisómeros (II) y (I) ópticamente puros (R)-(+)- y (S)-(-), de modo que se pueden producir los estereoisómeros deseados (R)-(+)- o (S)-(-) de todos los compuestos anteriores.

Estos compuestos, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (tales como sales), se pueden usar en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el propio compuesto, o el derivado, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de este tipo tienen propiedades anti-convulsivas y se pueden usar en el tratamiento de algunos trastornos del sistema nervioso central y periférico, tales como epilepsia.

La invención que se describe aquí se ejemplifica por los siguientes ejemplos de preparación. Se ha de entender que la invención no se limita a los detalles exactos de operación, pues modificaciones y equivalentes obvios serán evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplo 1

10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII)

5 A una suspensión agitada de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) (100 g, 393,7 mmol) (pureza óptica de 98,67% por análisis de HPLC de quiral) en diclorometano (1000 mL) enfriada a 0-5°C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (56,2 g, 472,4 mmol). La mezcla de reacción, que llegó a ser una solución hacia el final de la adición, se dejó agitar durante 10 minutos más. Se añadió una pequeña cantidad de carbón activado con agitación y la mezcla de reacción se filtró luego a través de una corta almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó
 10 luego (40°C, presión de aspirador de agua) a un pequeño volumen residual. Se añadió tolueno (500 mL), y la mezcla se evaporó de nuevo (40°C, presión de aspirador de agua) para dejar un sólido. Se añadió acetato de etilo (300 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tras la cual se retiró el sólido por filtración y se lavó con un pequeño volumen de acetato de etilo frío. Después de secar a peso constante, se obtuvo 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) como un sólido color avellana (97,48 g, 91%) de punto de fusión 156-157°C.

Ejemplo 2

10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII)

20 A una suspensión agitada de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) (4,29 g, 16,89 mmol) (pureza óptica de 99,2% por análisis de HPLC de quiral) en diclorometano (50 mL) enfriada a 0-5°C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,22 g, 18,58 mmol). La mezcla de reacción, que llegó a ser una solución hacia el final de la adición, se dejó agitar durante 10 minutos más, tras los cuales se añadió hielo/agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con un pequeño volumen de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se
 25 lavaron con agua y salmuera, se secaron luego sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se evaporaron (40°C, presión de aspirador de agua) para dejar un sólido blanco. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el sólido por filtración y se secó hasta peso constante para producir 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) como un sólido blanco (4,22 g, 92%) de punto de fusión 156,3-156,6°C.

Ejemplo 3

(±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III)

35 Se agitó una suspensión de 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) (50,0 g, 183,5 mmol) en agua desionizada (900 mL) a temperatura ambiente durante cuarenta y ocho horas. Se retiró el sólido por filtración y se lavó con agua desionizada (100 mL). Después de secar a 50°C sobre pentóxido de fósforo bajo elevado vacío hasta peso constante, se obtuvo (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica como un sólido color avellana (42,12 g, 90%), de punto de fusión 186-188°C.

40 El análisis de HPLC de quiral de este producto (Cartucho ChiraDex de HPLC LiChroCART 250-4 de 5 µm (Merck), caudal: 0,8 mL/min, fase móvil: agua/metanol 8:2, la muestra inyectada fue de 20 µL de 0,2 mg de analito/mL disuelto en la fase móvil y detección UV a 210/254 nm) mostró racemización completa (mezcla 1:1 de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II), con tiempo de retención de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) a 8,39 minutos y tiempo de retención de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) a 9,1 minutos).

Ejemplo 4

(±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III)

50 Una suspensión agitada de 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) (7,68 g, 28,16 mmol) en una mezcla de dioxano (40 mL) y agua (40 mL) se agitó a 50°C durante cuarenta minutos. Se retiró luego el disolvente orgánico por evaporación (40°C, presión de aspirador de agua) y se añadió agua (40 mL) al residuo, que se extrajo luego con una mezcla disolvente isopropanol/diclorometano al 10%. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron luego sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se evaporaron (40°C, presión de aspirador de agua) para dejar una espuma amarillenta pálida. La recristalización desde una mezcla diclorometano/isopropanol produjo (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica como
 60 cristales blancos (4,92 g, 69%), de punto de fusión 186,5-188°C.

El análisis de HPLC de quiral de este producto (Cartucho ChiraDex de HPLC LiChroCART 250-4 de 5 µm (Merck), caudal: 0,8 mL/min, fase móvil: agua/metanol 8:2, la muestra inyectada fue de 20 µL de 0,2 mg de analito/mL disuelto en la fase móvil y detección UV a 210/254 nm) mostró racemización completa (mezcla 1:1 de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II), con tiempo de retención de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) a 8,39 minutos y tiempo de retención de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) a 9,1 minutos).

ES 2 270 293 T3

Ejemplo 5

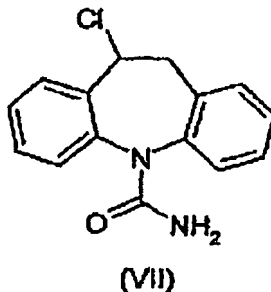
10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII)

A una suspensión agitada de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) (10 g, 39,37 mmol) (pureza óptica de 87% por análisis de HPLC de quiral) en diclorometano (100 mL) enfriada a 0-5°C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,62 g, 47,24 mmol). La mezcla de reacción, que llegó a ser una solución hacia el final de la adición, se dejó agitar durante 10 minutos más, tras los cuales se añadió hielo/agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con un pequeño volumen de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron luego sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se evaporaron (40°C, presión de aspirador de agua) para dejar un sólido blanco. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se retiró el sólido por filtración y se secó hasta peso constante para producir 10-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VII) como un sólido blanco (9,98 g, 93%) de punto de fusión 155-157°C.

Este producto intermedio se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 3 para dar el producto (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) perfectamente racémico según se juzgó por análisis de HPLC de quiral.

REIVINDICACIONES

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



2. Un procedimiento para la fabricación del compuesto (VII) según se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida, o hacer reaccionar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida con un reactivo clorante en un disolvente sustancialmente inerte para dar el compuesto de fórmula (VII).

3. Un procedimiento para la racemización de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida que comprende:

(a) hacer reaccionar (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida con un reactivo clorante en un disolvente sustancialmente inerte para dar el producto intermedio de fórmula (VII), y

(b) hidrolizar el producto intermedio resultante de fórmula (VII) para dar (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica.

4. Un procedimiento para la racemización de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida que comprende:

(a) hacer reaccionar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida con un reactivo clorante en un disolvente sustancialmente inerte para dar el producto intermedio de fórmula (VII), y

(b) hidrolizar el producto intermedio resultante de fórmula (VII) para dar (±)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica.

5. Un procedimiento según la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que el reactivo clorante se escoge entre cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo.

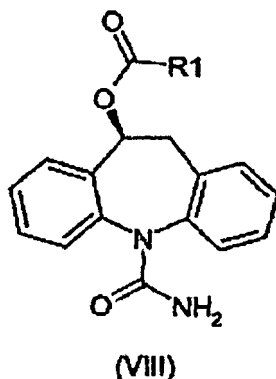
6. Un procedimiento según la reivindicación 2, 3, 4 ó 5, en el que el disolvente sustancialmente inerte es un disolvente de hidrocarburo alifático o aromático clorado.

7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la hidrólisis del producto intermedio (VII) se lleva a cabo en agua pura.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la hidrólisis del producto intermedio (VII) se lleva a cabo en una mezcla de agua/disolvente soluble en agua.

9. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente soluble en agua se escoge entre dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol e isopropanol, N-metil-2-pirrolidinona, polietilenglicoles de alto peso molecular, acetona, acetonitrilo y dimetilformamida.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (VIII):



donde R_1 es hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo, o piridilo; el término alquilo quiere dar a entender una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno quiere dar a entender flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo quiere dar a entender un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo quiere dar a entender un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 3; o

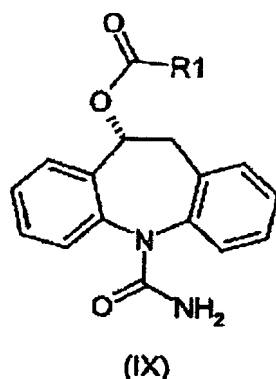
(b) formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 4;

luego, después de la etapa (a) o (b):

(c) tratar la ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica para producir el compuesto de fórmula (VIII).

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el tratamiento de la ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica implica una etapa de resolución para aislar (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I), seguida por acilación del enantiómero aislado para producir el compuesto de fórmula (VIII).

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (IX):



donde R_1 es hidrógeno, alquilo, halógenoalquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, arilo, o piridilo; el término alquilo quiere dar a entender una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; el término halógeno quiere dar a entender flúor, cloro, bromo o yodo; el término cicloalquilo quiere dar a entender un grupo alicíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono; y el término arilo quiere dar a entender un grupo fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con un grupo alcoxi, halógeno o nitro, comprendiendo dicho procedimiento:

ES 2 270 293 T3

(a) formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 3; o

5 (b) formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 4;

luego, después de la etapa (a) o (b):

10 (c) tratar la ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica para producir el compuesto de fórmula (IX).

15 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que el tratamiento de la ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida racémica implica una etapa de resolución para aislar (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II), seguida por acilación del enantiómero aislado para producir el compuesto de fórmula (IX).

20 14. Un procedimiento para la preparación de (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (V) que comprende formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica a partir de (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 3, resolver luego y acilar la (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I).

25 15. Un procedimiento para la preparación de (R)-(+)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (VI) que comprende formar ($\pm$)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (III) racémica a partir de (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (I) ópticamente pura u ópticamente enriquecida por un procedimiento según la reivindicación 4, resolver luego y acilar la (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (II).

30 16. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 14 ó 15, en el que la etapa de acilación se efectúa en diclorometano en presencia de piridina.

35

40

45

50

55

60

65