

J.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-33830

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO PROCESO ENANTIOSELECTIVO PARA LA PREPARACION DE AMBOS ENANTIOMEROS

DE 10,11-DIHIDRO-10-HIDROXI-5H-DIBENZ-(b,f)-AZEPIN-5-CARBOXAMIDA Y

SUS NUEVAS FORMAS DE CRISTAL.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 223/24 A61K31/55;
A61P25/08.

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., 26 Jul. 12-2005

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 25033030 00000000

Folios: 07

Fecha (AMD): 2005-04-12 17:04:23

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 07 - Mayo - 2005

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.
Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

folio 3

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/011034 Fecha 6 de octubre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/031155 A1 Fecha 15 de abril de 2004

6 TÍTULO (54) PROCESO ENANTIOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE AMBOS
ENANTIÓMEROS DE 10.11-DIHIDRO-10-HIDROXI-5H-DIBENZ-[b,f]-AZEPIN-5-
CARBOXAMIDA Y SUS NUEVAS FORMAS DE CRISTAL.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 223/24

A61K31/55; A61P25/08

8 Prioridad

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha

7 de octubre de 2002

(31) Número de Solicitud

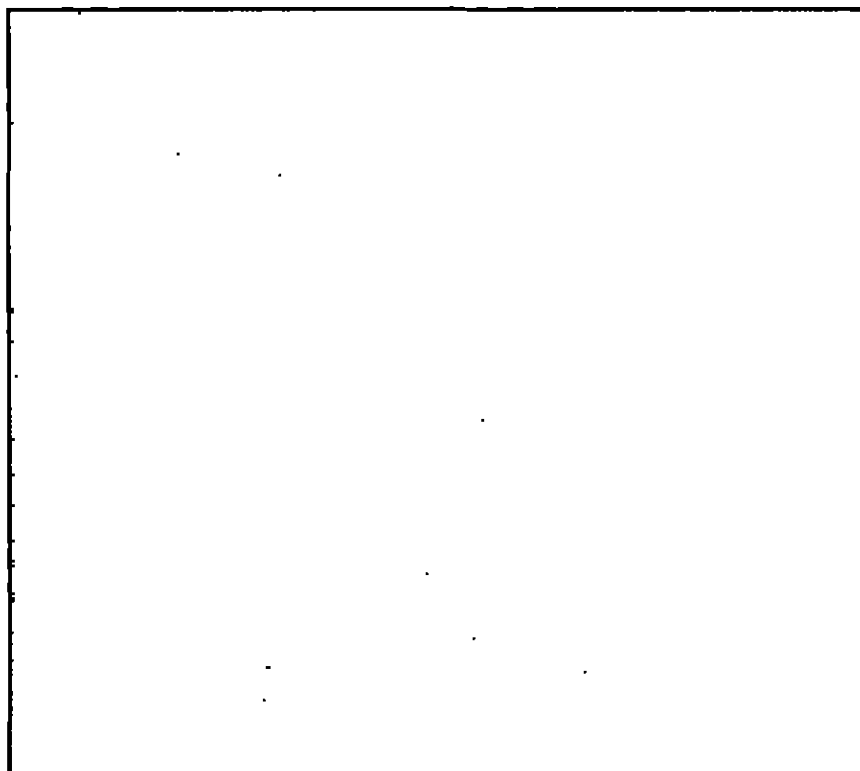
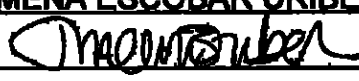
0223224.7

SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago N . 05 - 23.616

Fecha 5 de abril de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Cambio de domicilio del inventor ", Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2818/PCT

2818

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85833038 00000000
Fecha (HUB): 2005-04-12 17:04:23
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAC
Deendencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 23.616
FECHA : ABRIL 5 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37996371	04/04/2005	9.740.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
		TOTAL :	443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXOS

INVENTORES

1.)

MATHES, Christian

(Zellerstrasse 14, 77654 Rheinfelden, Alemania);

2.)

SEDELMEIER, Gottfried

(Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania);

3.)

BLATTER, Fritz

(Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach, Suiza);

4.)

PFEFFER, Sabine

(Beethovenstrasse 16, 79576 Weil, Alemania);

5.)

GRIMLER, Dominique

(14, rue des Bûcherons, F-68560 Hirsingue, Francia);

4

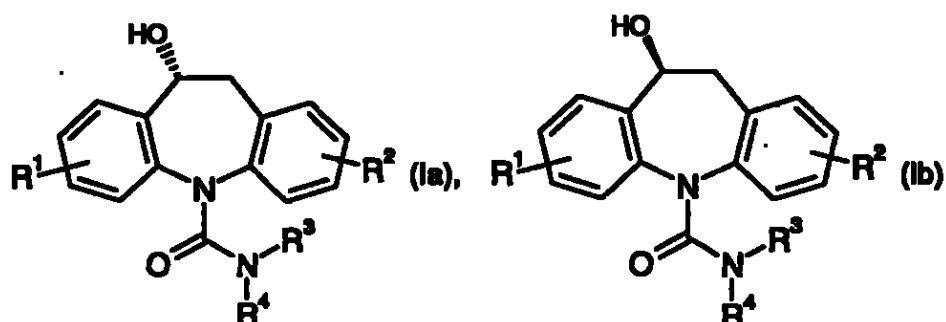
Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **“PROCESO
ENANTIOSELECTIVO PARA LA
PREPARACIÓN DE AMBOS ENANTIÓMEROS
DE 10,11-DIHIDRO-10-HIDROXI-5H-DIBENZ-
[b,f]-AZEPIN-5-CARBOXAMIDA Y SUS
NUEVAS FORMAS DE CRISTAL”**.

Clase: C07D 223/24


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La invención se refiere a un proceso novedoso para la fabricación de 10-hidroxi-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas enantiopuras sustituidas:



en donde:

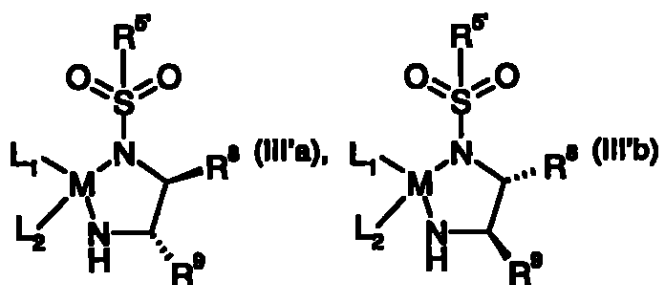
cada uno de R^1 y R^2 , son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, o nitro; y

cada uno de R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15

mediante la hidrogenación de transferencia de 10-oxo-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas;

y a catalizadores novedosos de las fórmulas III'a y III'b:



en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo de arilo ó aril-alifático;

5 y los demás radicales tienen los significados
definidos en la presente; y a nuevas formas de cristal de
ambos enantiómeros de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-
[b,f]-azepin-5-carboxamida, que se pueden obtener mediante
los nuevos procesos, a su uso en la producción de
10 preparaciones farmacéuticas, a nuevas preparaciones
farmacéuticas que comprenden estas nuevas formas de
cristal, y/o al uso de estas nuevas formas de cristal en el
tratamiento de desórdenes tales como epilepsia, o en la
producción de formulaciones farmacéuticas que son
15 adecuadas para este tratamiento.

* * * * *

20

25

9
7

PROCESO ENANTIOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE AMBOS
ENANTIÓMEROS DE 10,11-DIHIDRO-10-HIDROXI-5H-DIBENZ-[b,f]-
AZEPIN-5-CARBOXAMIDA Y SUS NUEVAS FORMAS DE CRISTAL

5 La invención se refiere a un proceso novedoso para
la fabricación de 10-hidroxi-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas
enantiopuras sustituidas mediante la hidrogenación de
transferencia de 10-oxo-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas, a
catalizadores novedosos, y a nuevas formas de cristal de
10 ambos enantiómeros de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-
[b,f]-azepin-5-carboxamida, que se pueden obtener mediante
el nuevo proceso.

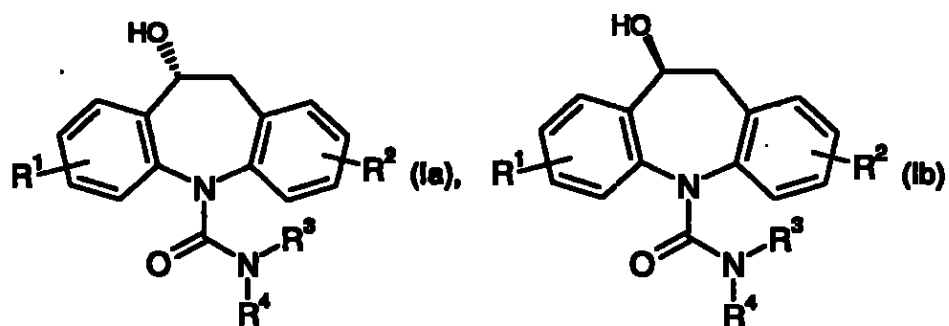
 Se entiende que las dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas
sustituidas son los agentes activos que se pueden utilizar de
15 preferencia para prevenir y tratar algunos desórdenes del
sistema nervioso central y periférico. Estos compuestos son
bien conocidos, y algunos de ellos se han utilizado
ampliamente para el tratamiento de algunos estados
patológicos en seres humanos. Por ejemplo, la 5H-dibenz-
20 [b,f]-azepin-5-carboxamida (carbamazepina) se ha llegado a
establecer como un agente efectivo en el manejo de
epilepsia. Un análogo de la carbamazepina, 10,11-dihidro-10-
oxo-5H-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carbamida (oxcarbazepina, ver,
por ejemplo, la Patente Alemana Número 2.011.087) exhibe
25 una actividad antiepiléptica comparable, con menos efectos

secundarios que la carbamazepina. La oxcarbazepina se metaboliza en los mamíferos hasta 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida (ver, por ejemplo, la Patente Belga Número 747.086).

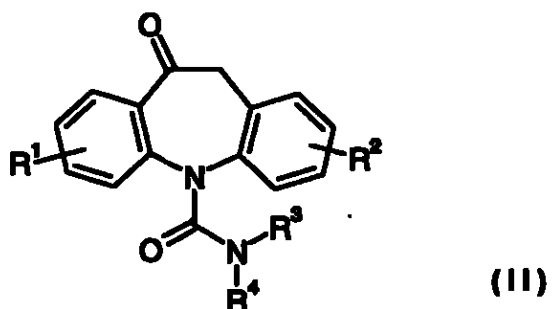
5 El objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis enantioselectiva de 10-hidroxi-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepinas sustituidas, que dé como resultado altos rendimientos, y más aún, que garantice una minimización de la contaminación ecológica del medio
10 ambiente, que sea económicamente atractiva, por ejemplo, mediante la utilización de menos pasos en la secuencia de reacción y/o del proceso para la fabricación de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxamida, y que conduzca a productos objetivos en gran parte
15 enantioméricamente puros, y a productos que tengan posibilidades de cristalizarse. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que se pueda llevar a cabo a una mayor escala, y por lo tanto, que se pueda utilizar como un proceso de producción.

20 De una manera sorprendente, el proceso de la presente invención claramente satisface los objetivos anteriores.

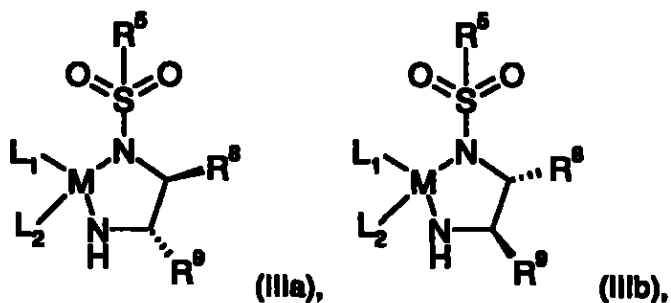
De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un
25 compuesto de la fórmula Ia ó Ib:



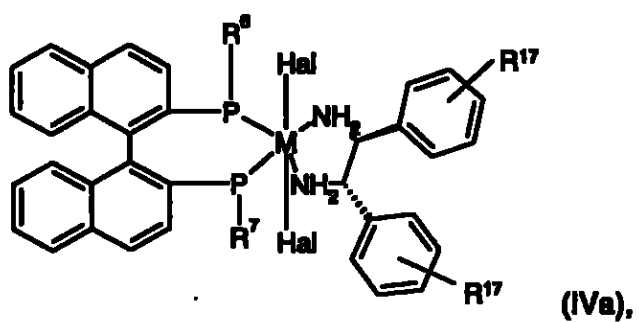
en donde cada uno de R¹ y R², son independiente-
mente hidrógeno, halógeno, amino, o nitro; y cada uno de R³
y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 8
átomos de carbono; cuyo proceso comprende el paso de
reducir un compuesto de la fórmula II:



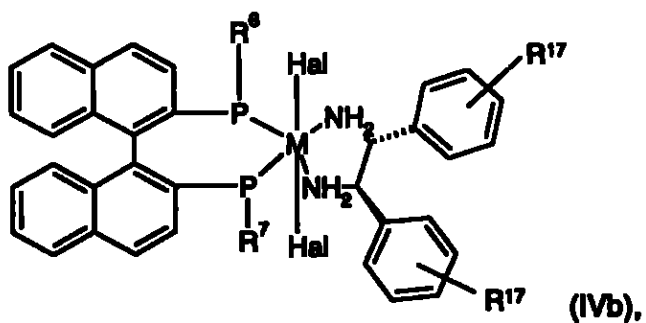
en donde R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen
anteriormente; en la presencia de un donador de hidrógeno y
un agente reductor seleccionado a partir del grupo que
consiste en un compuesto de la fórmula (IIIa), (IIIb), (IVa),
(IVb), (Va), (Vb), (VIa) o (VIb).



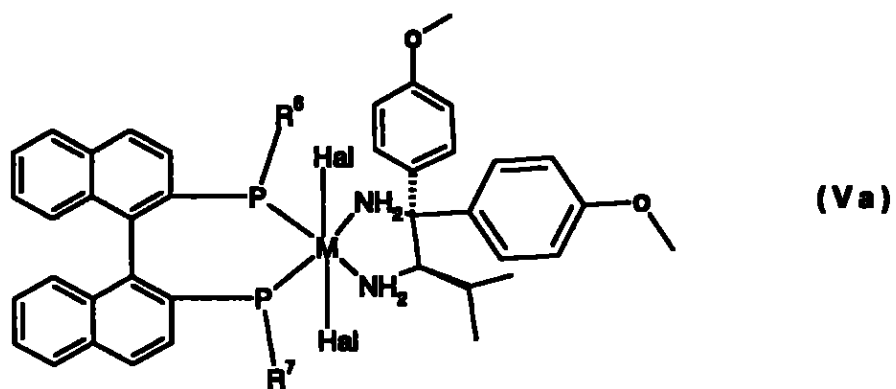
5



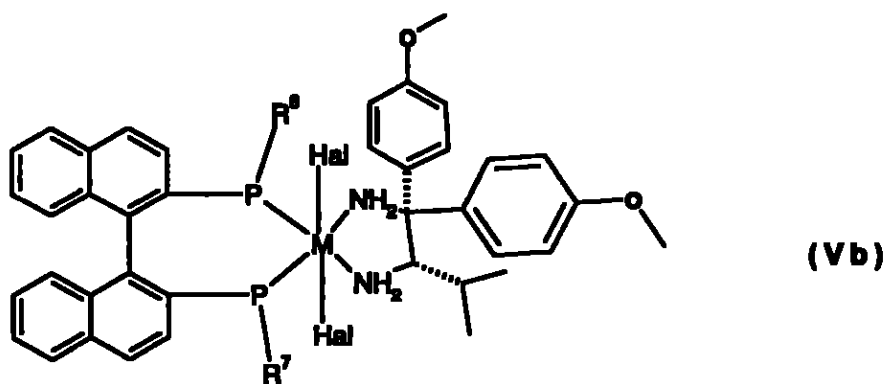
10



15

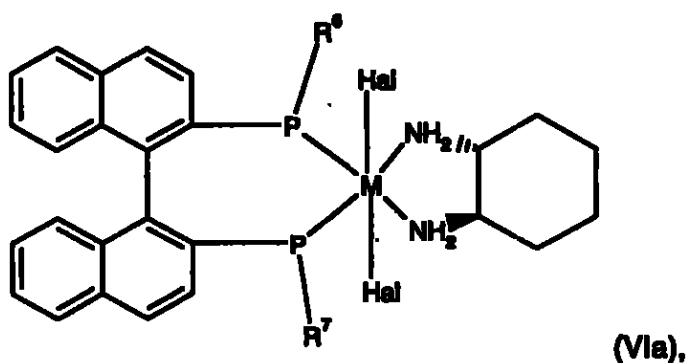


20

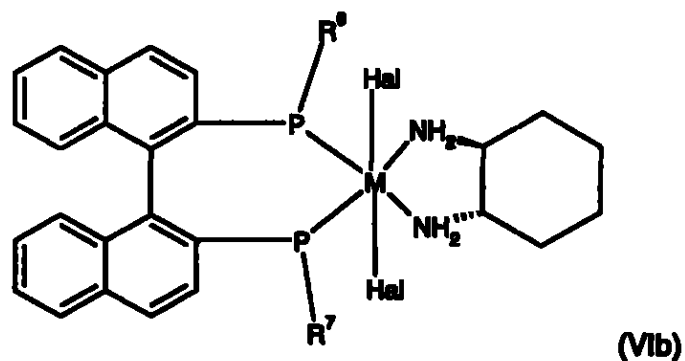


25

5



10



en donde:

15

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

L_1 es hidrógeno;

L_2 representa un residuo de arilo ó aril-alifático;

Hal es halógeno;

20

R^6 es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arílico, ó aril-alifático que, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero;

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arílico, ó aril-alifático;

25

cada uno de R^8 y R^9 es fenilo, ó R^8 y R^9 forman, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un

anillo de ciclohexano o ciclopentano; y

R^{17} es H, halógeno, amino, nitro, ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono.

Para los compuestos de la fórmula (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa), (VIb) ó (VIIb), existen combinaciones posibles con (R)- ó (S)-BINAP.

Cualquier residuo aromático de un compuesto de la fórmula (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa) ó (VIIb), está sustituido, o de preferencia insustituido. Si está sustituido, puede estar sustituido, por ejemplo, por uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidróxido, $-O-CH_2-O-$, CHO, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alcanóloxido de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, por ejemplo Cl ó F, nitro, ciano, y CF_3 .

Un residuo de hidrocarburo alifático es, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, o secundariamente alquino de 2 a 7 átomos de carbono. Alqueno de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, 2-propeno de 1-, 2-, ó 3-butenilo. Se prefiere alqueno de 3 a 5 átomos de carbono. Alquino de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alquino de 3 a 7 átomos de carbono, y de preferencia es propargilo.

Un residuo cicloalifático es, por ejemplo, un

cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o, secundariamente, cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se
5 prefieren ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono es en particular cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es de preferencia ciclopent-2-en-ilo y ciclopent-3-en-ilo, ó ciclohex-2-en-ilo y ciclohex-3-en-ilo.

Un residuo cicloalifático-alifático es, por ejemplo,
10 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere ciclopropilmetilo.

Un residuo de arilo es, por ejemplo, un residuo
15 aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular fenilo, o en particular un residuo mono- ó multi-cíclico de 5 ó 6 miembros apropiado que tenga hasta cuatro heteroátomos idénticos o diferentes, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, de preferencia uno, dos, tres, o cuatro
20 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, ó un átomo de azufre. Los residuos de heteroarilo de 5 miembros apropiados son, por ejemplo, los radicales de arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetra-aza-, mono-oxa-, ó monotia-cíclicos, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo,
25 y tienilo, mientras que los residuos de 6 miembros

apropiados que son adecuados son en particular piridilo. Los
residuos multicíclicos apropiados son antracenilo, fenantrilo,
benzo[1,3]-dioxol, ó pirenilo. Un residuo de arilo puede estar
mono-sustituido, por ejemplo por NH_2 , OH , SO_3H , CHO , ó di-
5 sustituido por OH ó CHO y SO_3H .

Un residuo aril-alifático es en particular fenil-
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y también fenil-alquenilo
de 2 a 7 átomos de carbono o fenil-alquinilo de 2 a 7 átomos
de carbono.

10 Halógeno representa flúor, cloro, bromo, o yodo.

Los polímeros pueden ser poliestireno (PS), PS
reticulado (J), polietilenglicol (PEG), ó un residuo de gel de
sílice (Si). Los ejemplos son NH-R^{15} , en donde R^{15} es
 $\text{C(O)(CH}_2)_n\text{-PS}$ ó $\text{C(O)NH(CH}_2)_n\text{-PS}$; y $\text{O-Si(R}^{16})_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^{16}$, en
15 donde n es de 1 a 7, R^{16} es alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, por ejemplo etilo, y R^{16} es un PS, J, PEG ó Si (que
se pueden obtener en Aldrich, Suiza).

En la fórmula (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb),
(VIa) ó (VIb), se prefieren los siguientes significados de una
20 manera independiente, colectiva, o en cualquier combinación
o sub-combinación:

M es Ru, Rh, Ir, de preferencia Ru.

L_2 es isopropil-metil-benceno, benceno, hexametil-
benceno, mesitileno, y se prefiere isopropil-metil-benceno.

25 R^5 es 2-, 3-, ó 4-piridilo, 4-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-

fenoxi-fenilo, 5-di(m)etilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-,
3-, 4-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenililo, 9-antracenilo, 2-,
3-, ó 4-hidroxifenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol,
dimetil-(naftalen-1-il)-amina, trifluorometil-fenilo, bis(tri-
5 fluorometil)-fenilo, tris(trifluorometil)-fenilo, crisenilo,
perilenilo, ó pirenilo.

Cada uno de R^6 y R^7 son independientemente
fenilo, 4-metilfenilo, ó 3,5-dimetilfenilo, y se prefiere fenilo.

Cada uno de R^8 y R^9 es fenilo ó ciclohexilo, ó
10 fenilo sustituido, y de preferencia es fenilo.

Hal preferido es cloro.

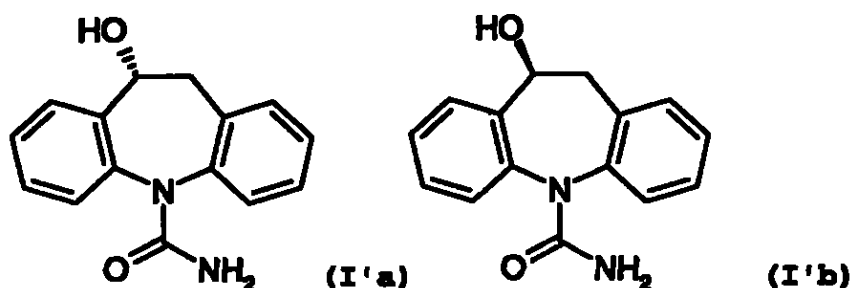
R^{17} preferido es H.

L_1 es como se define anteriormente.

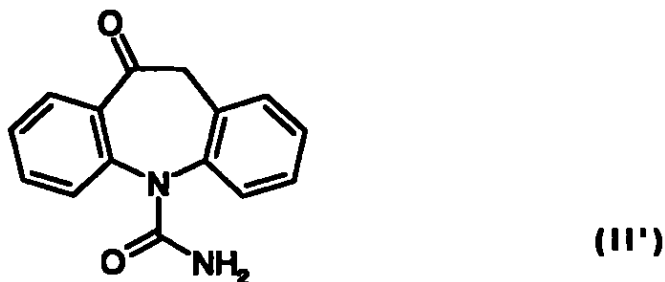
15 Un donador de hidrógeno preferido es, por ejemplo,
un sistema que comprende 2-propanol, 3-pentanol, o más
preferiblemente HOOCH en la presencia de una amina, tal
como trietilamina, DBU, u otras aminas terciarias. El donador
de hidrógeno también se puede utilizar como un solvente
20 inerte, en especial 2-propanol, y más preferiblemente
 HCOOH . Un donador de hidrógeno alternativo es 2-propanol
en la presencia de diferentes catalizadores y base, por
ejemplo $\text{Ru}[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$
y base, ó $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ "in situ" con ligando quiral
25 (R,R- ó S,S-TsDPEN, amino-alcohol) y base. Las bases

preferidas son: t-BuOK, KOH, ó *i*-PrOK.

En un aspecto preferido, la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b:



10 cuyo proceso comprende el paso de reducir el compuesto de la fórmula II':

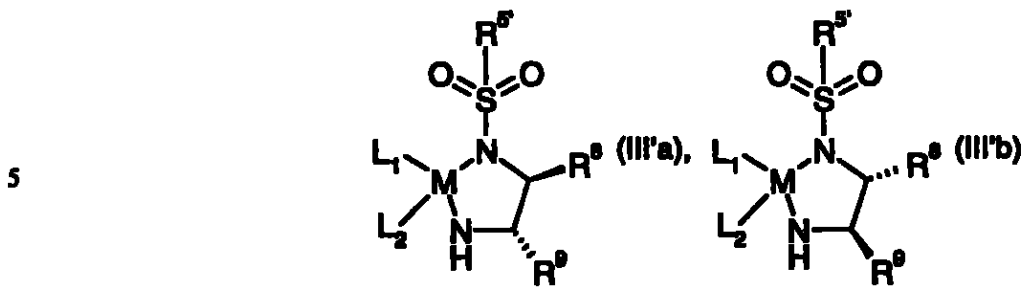


en la presencia de un agente reductor seleccionado a partir del grupo que consiste en un compuesto de la fórmula (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa) ó (VIb), como se describe anteriormente, y un donador de hidrógeno.

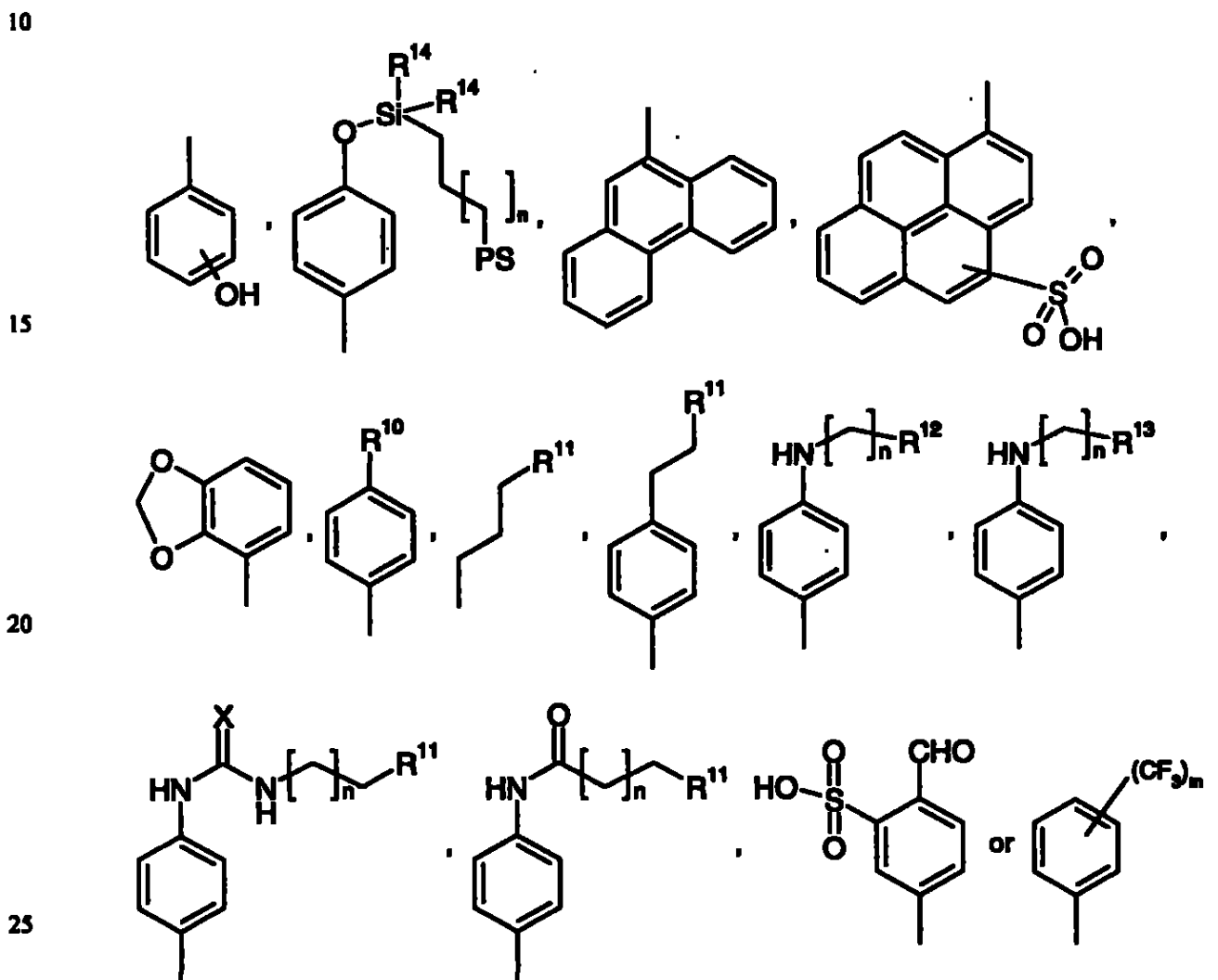
Los compuestos de las fórmulas II y II' son conocidos, y se pueden preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO-A2-0156992.

25 La invención proporciona además los compuestos

de las fórmulas III'a y III'b:



en donde M, L₁, L₂, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente, y R⁸ es un grupo de la formula:



en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7;

X es O ó S;

R^{10} es poliestirol;

5 R^{11} es gel de sílice;

R^{12} es poliestirol reticulado;

R^{13} es polietilenglicol;

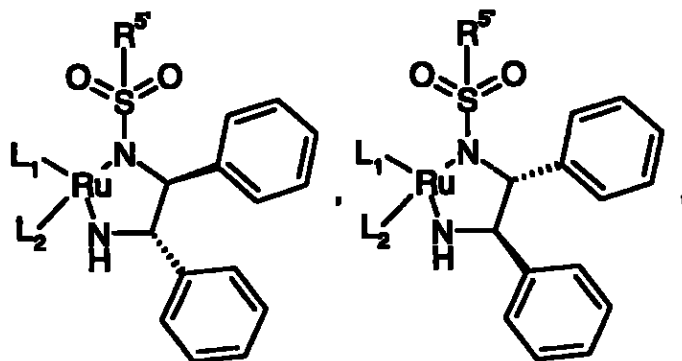
R^{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 1, 2, ó 3.

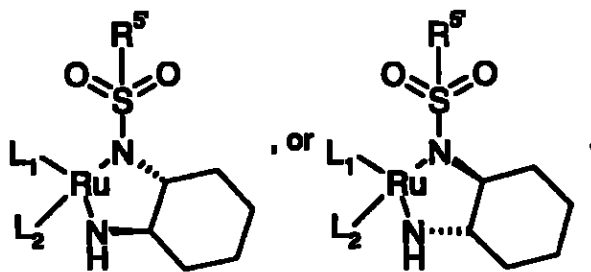
10

Los siguientes compuestos de la fórmula (III'a) ó (III'b), en donde L_1 , L_2 y R^5 son como se definen anteriormente, son los preferidos:

15



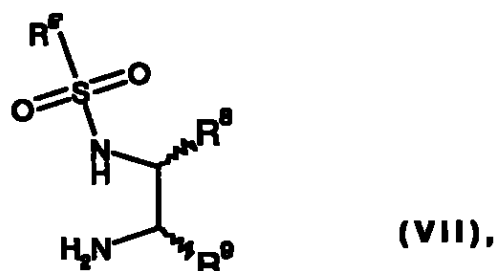
20



25

Los compuestos de la fórmula (III'a) ó (III'b) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VII:

5



en donde R^6 , R^8 y R^9 son como se definen
10 anteriormente, con $[MCl_2(p\text{-cimeno})]_2$ de una manera
convencional, por ejemplo como se describe para $M = Ru$ en
el Ejemplo 3.

Algunos compuestos de la fórmula (IIIa), (IIIb),
(IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa) ó (VIb) son conocidos y se
15 pueden preparar como se describe en Haack y colaboradores,
Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 285-288.

La hidrogenación descrita anteriormente se puede
llevar a cabo, por ejemplo, en ausencia de, o por costumbre
en la presencia de un solvente o diluyente adecuado o una
mezcla de los mismos, llevándose a cabo la reacción, según
20 se requiera, con enfriamiento, a temperatura ambiente, o con
calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperatura de
aproximadamente $-80^\circ C$ hasta el punto de ebullición del
medio de reacción, de preferencia de aproximadamente $-10^\circ C$
25 a aproximadamente $+200^\circ C$, y si es necesario, en un

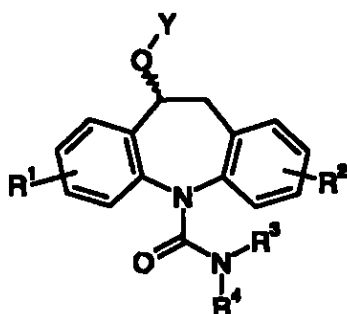
recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte, y/o bajo condiciones anhidras.

La hidrogenación se puede llevar a cabo en un solvente inerte adecuado, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, un éster, tal como acetato de etilo, un
5 solvente halogenado, tal como cloruro de metileno, CO₂ supercrítico, líquidos iónicos, un nitrilo, en especial acetonitrilo, una amida, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, y en un intervalo de temperatura, por ejemplo, de
10 -78°C hasta el punto de ebullición del solvente, de preferencia a temperatura ambiente, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

En la técnica se sabe que la hidrogenación de transferencia asimétrica utilizando un catalizador de Ru (II)
15 (en especial un catalizador Noyori) se lleva a cabo en la ausencia de agua y bajo condiciones de gas inerte. De una manera sorprendente, el paso de hidrogenación de transferencia de acuerdo con la presente invención se puede ejecutar en un sistema de solvente que contenga agua y en
20 ausencia de un gas inerte. Esto significa que la reacción tiene éxito inclusive cuando el solvente utilizado comprenda agua (por ejemplo, hasta el 3 por ciento mediante titulación de Karl-Fischer).

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se
25 pueden convertir en sus ésteres de profármaco

correspondientes de la fórmula (VIII):



(VIII)

en donde:

Y es alquilo de 1 a 18 átomos de carbono-carbonilo
no ramificado o ramificado, aminoalquilo de 1 a 18 átomos de
carbono-carbonilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-
carbonilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de
1 a 18 átomos de carbono-carbonilo, haloalquilo de 1 a 18
átomos de carbono-carbonilo, arilo de 5 a 10 átomos de
carbono-alquilo de 1 a 18 átomos de carbono-carbonilo
insustituido o sustituido en el arilo, heteroarilo de 5 a 10
átomos de carbono-alquilo de 1 a 18 átomos de carbono-
carbonilo insustituido o sustituido en el heteroarilo, alcoxilo
de 1 a 18 átomos de carbono-carbonilo; y

R¹, R², R³, y R⁴ son como se describieron
anteriormente (ver también la Patente Europea Número EP-
B1-751129 para las condiciones de producción).

Un objetivo adicional de la presente invención es
proporcionar nuevas formas de cristal de ambos enantiómeros

de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que se pueden obtener mediante el nuevo proceso descrito anteriormente, su uso en la producción de preparaciones farmacéuticas, nuevas preparaciones farmacéuticas que comprenden estas nuevas formas de cristal, y/o el uso de estas nuevas formas de cristal en el tratamiento de desórdenes tales como epilepsia, o en la producción de formulaciones farmacéuticas que sean adecuadas para este tratamiento.

10 Por consiguiente, la presente invención también proporciona nuevas formas de cristal de ambos enantiómeros de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, en especial a las formas de cristal descritas posteriormente en la presente como modificación A y
15 modificación B.

Ni la modificación A ni la modificación B son higroscópicas. Comparándose con las formas amorfas de la (S)- ó (R)- 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, las formas cristalinas descritas en la presente
20 muestran una mejor estabilidad en volumen. Adicionalmente, mediante el paso del proceso de cristalización, se incrementa la pureza de los compuestos, comparándose con el material amorfo.

La modificación A se puede distinguir de la
25 modificación B, por ejemplo, mediante técnicas de difracción

en polvo de rayos-X, espectroscopía infra-roja, puntos de fusión.

Las formas de cristal se pueden distinguir en particular por su patrón de difracción en polvo de rayos-X. El patrón de difracción en polvo de rayos-X se tomó con un difractómetro y utilizando radiación $\text{Cu-K}\alpha_1$, que se utiliza de preferencia para caracterizar sólidos de compuestos orgánicos. El patrón de difracción en polvo de rayos-X se utiliza en particular con éxito para determinar la modificación del cristal de una sustancia. Con el fin de caracterizar la modificación de cristal A y B de la (R)- y (S)- 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, las mediciones se hacen en un intervalo de ángulos (2 θ) de, por ejemplo, 2° y 45°, con muestras de sustancia que se mantienen a temperatura ambiente.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X así determinado (líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes) a partir de la modificación del cristal A de la (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida y de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, se caracterizan ambos en la Tabla 1.

26
24

Tabla 1: Modificación del Cristal A de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

			Intensidad Relativa
	Ángulo (°2θ)	Espacio-d (Å)	(aproximada)
5	7.0	12.6	m
	10.0	8.8	s
	11.7	7.5	s
	14.1	6.28	vs
	16.9	5.24	m
10	18.0	4.93	m
	18.8	4.73	vw
	19.4	4.58	w
	20.0	4.44	w
	20.3	4.37	w
15	21.8	4.08	w
	23.1	3.84	s
	23.8	3.74	m
	24.2	3.67	w
	25.1	3.54	w
20	25.4	3.51	vw
	26.1	3.42	m
	26.5	3.36	vw
	27.3	3.26	vw
	28.6	3.12	w
25	29.9	2.99	m

	31.4	2.85	m
	33.0	2.71	w
	34.2	2.62	vw
	38.2	2.35	w
5	40.5	2.23	w
	44.0	2.06	w

(vs: muy fuerte, s: fuerte, m: media, w: débil, vw: muy débil; la PXRD se llevó a cabo en un difractómetro en polvo de rayos-X Philips 1710 empleando radiación Cu_{α} . Los
10 espacios-d se calcularon a partir del 2 θ utilizando la longitud de onda de la radiación $\text{Cu}_{\alpha 1}$ de 1.54060 Å. La proporción de la radiación $\text{Cu}_{\alpha 1}$ a la radiación $\text{Cu}_{\alpha 2}$ fue de 2:1. El tubo de rayos-X se operó en un voltaje de 40 kV, y con una corriente de 40 mA. Se aplicó un tamaño de paso de 0.02°, y un tiempo
15 de conteo de 2.4 segundos por paso. En general, los valores 2 θ están dentro de un error de $\pm 0.1 - 0.2^\circ$. Por consiguiente, el error experimental sobre los valores del espacio-d depende de la localización del pico).

20 De esta manera se determina el patrón de difracción en polvo de rayos-X (las posiciones de picos e intensidades de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida y (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se caracterizan ambos en
25 la Tabla 2):

Tabla 2: Modificación del Cristal B de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

		Intensidad Relativa	
	Ángulo (°2θ)	Espacio-d (Å)	(aproximada)
5	9.9	8.9	w
	11.4	7.8	s
	12.9	6.8	w
	14.0	6.3	vs
	15.8	5.59	s
10	17.1	5.18	vw
	18.0	4.94	vw
	18.9	4.69	w
	19.8	4.47	w
	20.2	4.39	w
15	21.5	4.13	m
	21.8	4.07	w
	22.8	3.90	m
	23.6	3.76	s
	24.1	3.69	m
20	25.1	3.54	vw
	26.0	3.42	w
	26.5	3.36	w
	27.1	3.29	w
	27.8	3.21	m
25	29.9	2.98	w

	30.8	2.90	w
	31.9	2.81	m
	34.5	2.60	m
	35.5	2.53	w
5	36.9	2.43	vw
	38.4	2.34	vw
	44.0	2.06	w

(vs: muy fuerte, s: fuerte, m: media, w: débil, vw: muy débil; la PXRD se llevó a cabo en un difractómetro en polvo de rayos-X Philips 1710 empleando radiación Cu_{α} . Los espacios-d se calcularon a partir del 2 θ utilizando la longitud de onda de la radiación $Cu_{\alpha1}$ de 1.54060 Å. La proporción de la radiación $Cu_{\alpha1}$ a la radiación $Cu_{\alpha2}$ fue de 2:1. El tubo de rayos-X se operó en un voltaje de 40 kV, y con una corriente de 40 mA. Se aplicó un tamaño de paso de 0.02°, y un tiempo de conteo de 2.4 segundos por paso. En general, los valores 2 θ están dentro de un error de $\pm 0.1 - 0.2^\circ$. Por consiguiente, el error experimental sobre los valores del espacio-d depende de la localización del pico).

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

- Una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación A de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d

en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 3.84, 3.74, y 3.42 Å, más preferiblemente una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación A de referencia, que se caracteriza por un
5 diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 4.58, 4.44, 4.37, 4.08, 3.84, 3.74, 3.67, 3.54, 3.42, 3.12, y 2.71 Å.

• Una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la
10 modificación B de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.13, 3.90, 3.69, 3.29, y 2.60 Å, más preferiblemente una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que
15 tiene la modificación B de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.69, 4.47, 4.39, 4.13, 4.07, 3.90, 3.69, 3.42, 3.36, 3.29, 2.98, 2.90, y 2.60 Å.

• Una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la
20 modificación A de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 3.84, 3.74, y 3.42 Å, más preferiblemente una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la
25

modificación A de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 4.58, 4.44, 4.37, 4.08, 3.84, 3.74, 3.67, 3.54, 3.42, 3.12, y 2.71 Å.

- 5 • Una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación B de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.13, 3.90, 3.69, 3.29, y 2.60 Å,
- 10 más preferiblemente una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación B de referencia, que se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con espacios-d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.69, 4.47, 4.39, 4.13, 4.07,
- 15 3.90, 3.69, 3.42, 3.36, 3.29, 2.98, 2.90, y 2.60 Å.

En los espectros infra-rojos, se pueden observar un número de diferencias entre las dos modificaciones de cristal, por ejemplo, con un cambio de la absorción de

20 carbonilo mayor. Por ejemplo, en el espectro infra-rojo de la modificación de cristal B de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, se observa una fuerte absorción (presumiblemente la absorción de carbonilo) entre aproximadamente 1657 y 1659 cm^{-1} , mientras que en el

25 espectro infra-rojo de la modificación de cristal A de la (S)-

10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, se observa una fuerte absorción entre aproximadamente 1649 y 1651 cm^{-1} . Se observa otra fuerte absorción en el espectro infra-rojo de la modificación de cristal B de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida entre aproximadamente 1584 y 1586 cm^{-1} , mientras que en el espectro infra-rojo de la modificación de cristal A de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, esta absorción se cambia a los valores entre aproximadamente 1564 y 1566 cm^{-1} .

Adicionalmente, se encontró que la modificación de cristal B de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida tiene un punto de fusión de entre 193.0°C y 197.0°C, en especial un punto de fusión de entre 194.0°C y 196.0°C, por ejemplo de 195.5°C. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una modificación de cristal de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene un punto de fusión de entre 193.0°C y 197.0°C, en especial un punto de fusión de entre 194.0°C y 196.0°C, por ejemplo de 195.5°C.

La invención también se refiere a una nueva forma de cristal anhidra de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, la cual se caracteriza por una entalpia de fusión de entre 122 J/g y 136 J/g, de

preferencia de entre 126 y 131 J/g, más preferiblemente de entre 128 y 129 J/g.

La modificación de cristal A de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se puede obtener mediante la precipitación rápida de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, a partir de su solución, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, acetona, o un alcohol, tal como etanol o isopropanol, por ejemplo calentando primero una solución saturada de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, a la temperatura de reflujo, y después permitiendo la cristalización a temperatura ambiente.

La modificación de cristal B de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se puede obtener a partir de la modificación de cristal A correspondiente, o a partir de un material amorfo, mediante equilibrio de fases en un solvente adecuado, por ejemplo mediante vibración durante 12 a 200 horas, por ejemplo 24 horas, en acetona o etanol a temperatura ambiente. El tiempo necesario para obtener la forma B pura depende del enantiómero y del solvente particular utilizado. Por ejemplo, la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación de cristal A, se puede

transferir a la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación de cristal B en acetona a temperatura ambiente, en menos de 24 horas.

Adicionalmente, la modificación de cristal B de la
5 (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se puede obtener mediante la cristalización de la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida a partir de su solución en un solvente adecuado, por ejemplo un alcohol, tal como etanol o
10 isopropanol, en especial mediante la adición de un cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, que tiene la modificación de cristal B.

Mediante los procedimientos descritos en la
15 presente, se pueden obtener las distintas modificaciones de cristal A y B del enantiómero (R) y (S), respectivamente, en una forma pura, es decir, los enantiómeros puros se obtienen en una forma de cristal que contiene menos del 10 por ciento de la otra forma de cristal, de preferencia menos del 5 por
20 ciento de la otra forma de cristal, de una manera muy preferible menos del 1 por ciento de la otra forma de cristal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

- Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-
25 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-

carboxamida que tiene la forma de cristal B, en donde: (a) la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se prepara de acuerdo con un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para la producción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b, y (b) el producto obtenido, que tiene la modificación de cristal A, o que está en una forma amorfa, se somete a equilibrio de fases en un solvente adecuado.

• Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la forma de cristal B, en donde la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se prepara de acuerdo con un proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para la producción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b, y el producto obtenido, que tiene la modificación de cristal A o que está en una forma amorfa, se resuelve en un solvente adecuado, y se agrega un cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, que tiene la modificación de cristal B.

• Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la forma de cristal B, en donde la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-

carboxamida que tiene la modificación de cristal A o que está en una forma amorfa, se somete a equilibrio de fases o a cristalización en un solvente adecuado.

• Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-
5 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-
carboxamida que tiene la forma de cristal B, en donde la (R)-
ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-
carboxamida que tiene la modificación de cristal A o que está
en una forma amorfa, se resuelve en un solvente adecuado, y
10 se agrega un cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-
5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, que
tiene la modificación de cristal B (siembra).

• La forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-
hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la
15 modificación de referencia B descrita en la presente, la cual
comprende menos del 5 por ciento de la modificación A.

• La forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-
hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la
modificación de referencia B descrita en la presente, la cual
20 comprende menos del 5 por ciento de la modificación A.

Las nuevas formas de cristal son especialmente
estables; en particular, la forma de cristal B se va a
considerar como aquella que es la forma cristalina
termodinámicamente estable, y por consiguiente, son
25 adecuadas como ingredientes activos para las formas de

administración sólidas, para almacenarse en forma sólida, o como intermediarios (con una posibilidad de almacenamiento particularmente buena) en la preparación de formas de administración sólidas o líquidas. Después del
5 almacenamiento de la modificación B, no se deben obtener cristales de la modificación A. Estas formas estables son las preferidas para la preparación de medicamentos.

Por otra parte, la modificación A es más soluble en soluciones orgánicas y acuosas que la modificación B, y por
10 consiguiente, es más adecuada para la preparación de infusiones. Adicionalmente, la modificación A se puede incorporar en formas de dosificación sólidas tales como tabletas, con el objeto de tener una mejor biodisponibilidad, en particular más rápida, que la modificación B.

15 La invención también se refiere al uso de nuevas formas de cristal en la producción de preparaciones farmacéuticas, a nuevas preparaciones farmacéuticas que contienen estas nuevas formas de cristal, y/o a su uso en el tratamiento de epilepsia. En lo siguiente, en donde se
20 mencionan las preparaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden o contienen al ingrediente activo, en el caso de las composiciones líquidas o las composiciones que ya no contienen la forma de cristal como tal, siempre se entiende que esto significa también las preparaciones farmacéuticas
25 que se pueden obtener utilizando las formas de cristal (por

ejemplo, las soluciones de infusión obtenidas utilizando las formas de cristal A ó B, como se definen en la presente), inclusive cuando ya no contengan la forma de cristal respectiva (por ejemplo, debido a que existen en solución).

5 La invención también se refiere en especial al uso de una nueva forma de cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la forma de cristal A, o de preferencia B, en la producción de preparaciones farmacéuticas, caracterizado porque se mezcla
10 una nueva forma de cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la forma de cristal A ó B, con uno o más vehículos.

 La invención también se refiere a un método para el tratamiento de animales de sangre caliente que sufran de
15 un desorden tal como epilepsia, caracterizado porque se administra una dosis de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que sea efectiva para el tratamiento de dicha enfermedad, en una de las nuevas formas de cristal, a un animal de sangre caliente que
20 requiera de dicho tratamiento, incluyendo también en particular el tratamiento con las preparaciones que se producen utilizando una de las nuevas formas de cristal; y/o el uso de una nueva forma de cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que
25 tiene la forma de cristal A ó B, en dicho tratamiento.

Con el fin de producir las preparaciones farmacéuticas, el ingrediente activo se puede utilizar, por ejemplo, de tal manera que las preparaciones farmacéuticas contengan una cantidad efectiva del ingrediente activo junto
5 o en mezcla con una cantidad significativa de uno o más vehículos orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos, farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquéllas pretendidas para administración
10 enteral, en especial nasal, rectal u oral, o parenteral, a animales de sangre caliente, en especial seres humanos, y contienen una dosis efectiva del ingrediente activo por sí mismo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo
15 depende del tipo de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y de la condición individual, de las situaciones farmacocinéticas individuales, de la enfermedad que se vaya a tratar, y del tipo de administración.

20 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

acu.	acuoso
dansilo	5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonilo
ee	pureza enantiomérica
25 Et	etilo

5

10

15

20

25

Espectroscopia Infra-roja (IR).

La espectroscopia infra-roja se lleva a cabo en un espectrómetro de FT-IR Perkin-Elmer BX II. Se comprime aproximadamente 1 miligramo de sustancia de fármaco en un gránulo de KBr. Se adquieren 12 exploraciones a una resolución de 2 cm^{-1} . Para la caracterización de los polimorfos, la ATR-IR se lleva a cabo utilizando un Accesorio Greasby Specac Golden Gate Diamond ATR, Número de Serie 2585. Se comprimen aproximadamente 10 miligramos de sustancia de prueba en la celda de ATR empleando 70 cNm.

10

Ejemplo 1: Procedimiento para la hidrogenación de transferencia enantioselectiva de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxílico a la R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

15

A una mezcla de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles) y $\text{RuCl}[(1R,2R)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2]$ ($\eta^6\text{-}p\text{-cimeno}$, Aldrich, Suiza) (8.8 miligramos, 0.0138 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros) se le agrega por goteo una solución previamente mezclada de ácido fórmico y NEt_3 (5:2, 328 miligramos:289 miligramos) a 23°C , y se agita durante 10 minutos. La solución transparente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (20 mililitros), y

20

25

se neutraliza con NaHCO₃ acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de 6:1 de EtOAc-MeOH como eluyente, para proporcionar la R(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxamida (pureza enantiomérica (ee) >99 por ciento, determinada mediante HPLC sobre Chiracel OD, tiempo de retención: 9.46 minutos $[\alpha]_D^{25} = -195.3^\circ$ (etanol). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.20 (m, 8H), 5.30 (br s, 1H), 5.10-4.60 (br s, 2H), 3.75-3.40 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.50 (br s, 2H). Los datos de resonancia magnética nuclear se refieren a Lit.: Benes, J. y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

15

Ejemplo 2: Procedimiento para la hidrogenación de transferencia enantioselectiva de amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxílico a la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

20

A una mezcla de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles) y RuCl[(1S,2S)-*p*-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂] (η^0 -*p*-cimeno) (11 miligramos, 0.0173 milimoles) en CH₂Cl₂ (15 mililitros), se le agrega, en dos porciones, una solución

25

previamente mezclada de ácido fórmico y NEt_3 (5:2, 658 miligramos:578 miligramos) a 23°C , y se agita durante 10 minutos. Después de esto, se agrega ácido fórmico (50 microlitros), y la solución transparente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (20 mililitros), y se neutraliza con NaHCO_3 acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 6:1 de EtOAc-MeOH como eluyente para proporcionar la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxamida (ee >99 por ciento mediante HPLC sobre Chiracel OD). Tiempo de retención: 12.00 minutos. $[\alpha]_D^{25} = +196.6^\circ$ (etanol). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.70-7.20 (m, 8H), 5.30 (br s, 1H), 5.10-4.60 (br s, 2H), 3.75-3.40 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.50 (br s, 2H). Los datos de resonancia magnética nuclear se refieren a Lit.: Benes, J. y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2582-2587. Peso molecular: 254.291.

Producción Alternativa: A una mezcla de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxílico (300 miligramos, 1.189 milimoles) y $\text{RuCl}[(1\text{S},2\text{S})\text{-}p\text{-dansil-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2](\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})$ (8.5 miligramos, 0.012 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros), se le agrega por goteo una solución previamente mezclada de

ácido fórmico y NEt₃ (5:2, 328 miligramos:289 miligramos) a 23°C, y se agita durante 10 minutos. La solución transparente se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH₂Cl₂ (20 mililitros), y se neutraliza con NaHCO₃ acuoso. Después de lavar con salmuera, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de 8:1 de EtOAc-MeOH como eluyente, para proporcionar la S(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

Ejemplo 3: Preparación de RuCl[(1S,2S)-p-dansilINCH (C₈H₈)CH(C₈H₈)NH₂](n^o-p-clmeno).

15 a) *Preparación de la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico:* A una solución de la (S,S)-difeniletildiamina (250 miligramos, 1.2 milimoles) y trietilamina (0.5 mililitros) en tetrahidrofurano, se le agrega por goteo una solución de 20 cloruro de dansilo (318 miligramos, 1.2 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a 0°C. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se resuelve en cloruro de metileno (20 mililitros). La solución orgánica se lava con una 25 solución de NaHCO₃ (5 mililitros), se seca sobre Na₂SO₄, y

después de la filtración, se remueve el solvente. La cromatografía por evaporación proporciona la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico como un aceite amarillo, el cual se cristaliza
 5 mediante secado al vacío. M: 445.59. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.17 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.74 (m, 6H), 4.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.80
 10 (s, 6H).

b) Preparación de RuCl[(1S,2S)-p-dansilNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂](η⁶-p-cimeno): Una solución de la (2-amino-1,2-difenil-etil)-amida del ácido (S,S)-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfónico (80 miligramos, 0.18 milimoles), NEt₃ (36
 15 miligramos, 0.36 milimoles) y [RuCl₂(p-cimeno)]₂ (55 miligramos, 0.09 milimoles) en 2-propanol, se calienta a 80°C durante 1 hora. El solvente se remueve después de eso, y el residuo rojo oscuro se lava con agua (2 mililitros). El sólido se seca al vacío, y se utiliza sin ninguna purificación. M:
 20 715.34.

Ejemplo 4: Modificación de cristal B de la (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida.

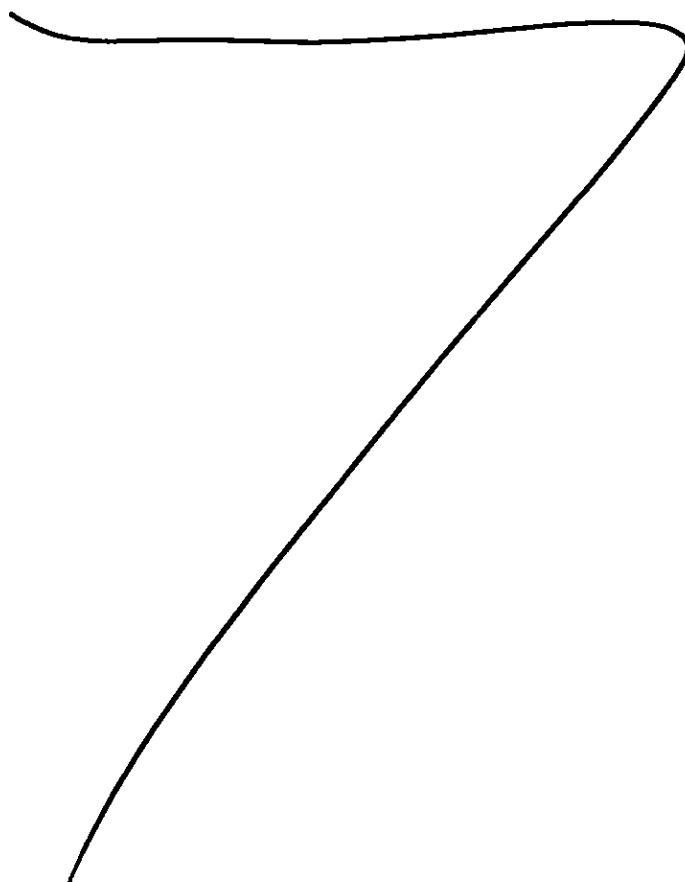
120 miligramos de la modificación de cristal A de la
 25 (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-

carboxamida se suspenden en 1.0 mililitros de acetona, y la suspensión obtenida se agita con un agitador magnético sacudido durante 24 horas de 21°C a 25°C. El producto se filtra y se seca al aire a temperatura ambiente, proporcionando la modificación de cristal B de la (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida en la forma de cristales blancos.

10

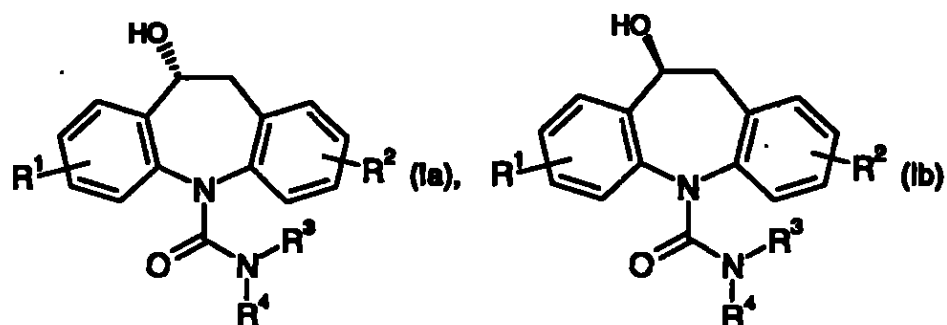
15

20



REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula Ia ó Ib:



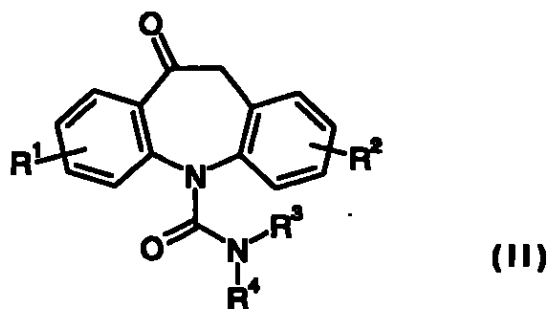
en donde:

cada uno de R^1 y R^2 , son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, o nitro; y

cada uno de R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15

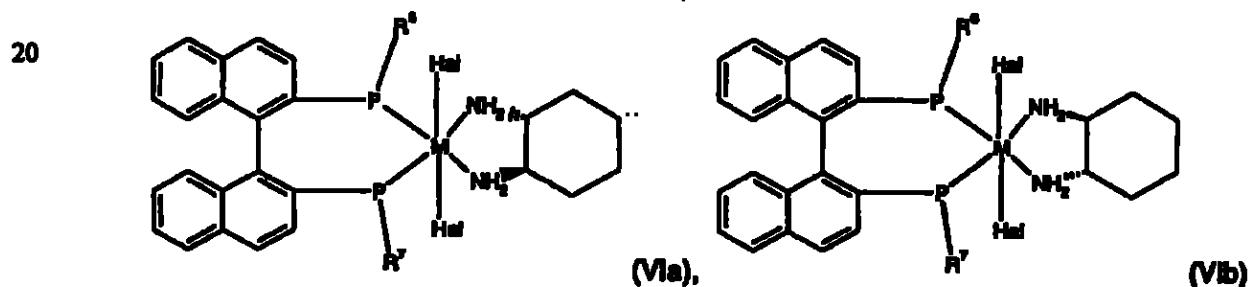
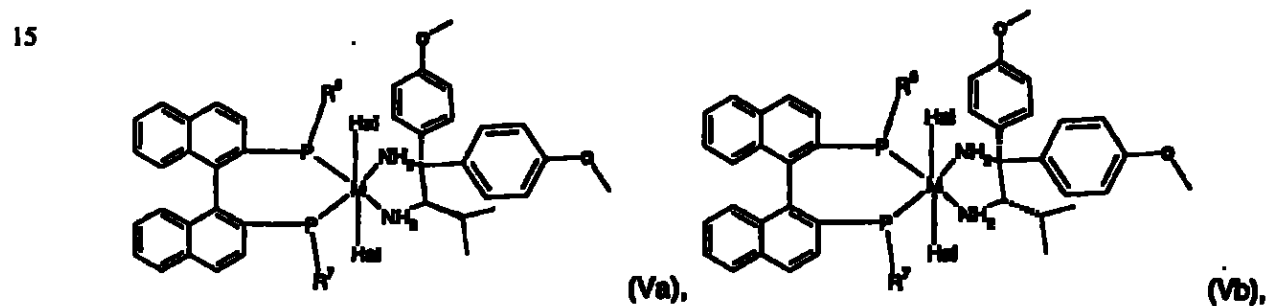
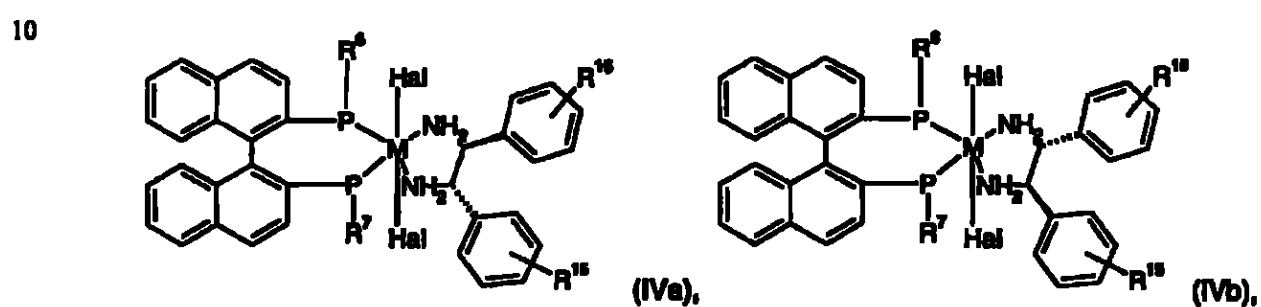
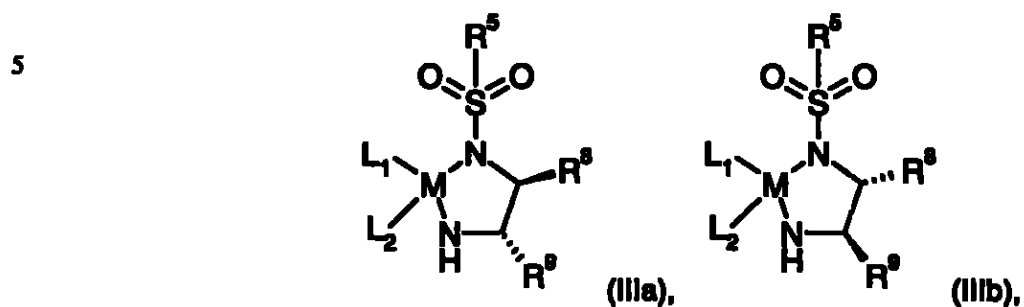
cuyo proceso comprende el paso de reducir un compuesto de la fórmula II:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se definen para un compuesto de la fórmula Ia ó Ib; en la presencia de

25

un donador de hidrógeno y un agente reductor seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa), o (VIb):



25 en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo de arilo ó aril-alifático;

5 Hal es halógeno;

R⁵ es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arílico, ó aril-alifático, que, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero;

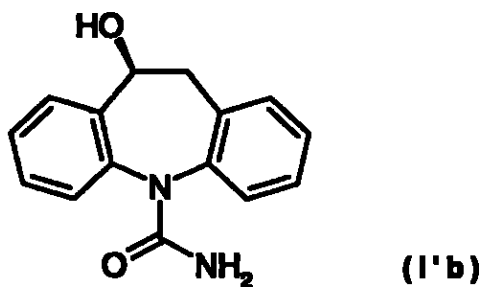
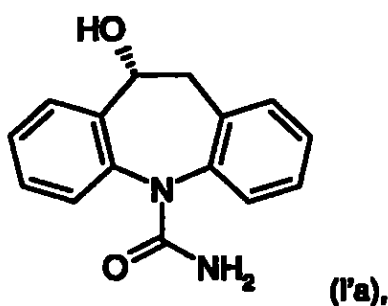
10 cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arílico, ó aril-alifático;

cada uno de R⁸ y R⁹ es fenilo, ó R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo de ciclohexeno o ciclopenteno; y

15 R¹⁰ es H, alquilo, halógeno, amino, dialquil-amino, nitro, ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b:

20



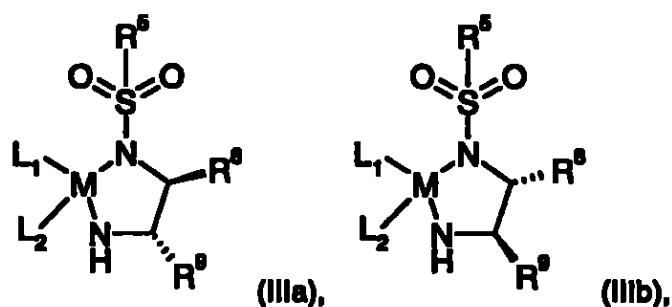
25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de hidrogenación de transferencia tiene lugar en un sistema de solvente que contiene agua.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el paso de hidrogenación de transferencia tiene lugar en ausencia de un gas inerte.

5. Un compuesto de las fórmulas III'a y III'b:

10



15 en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni;

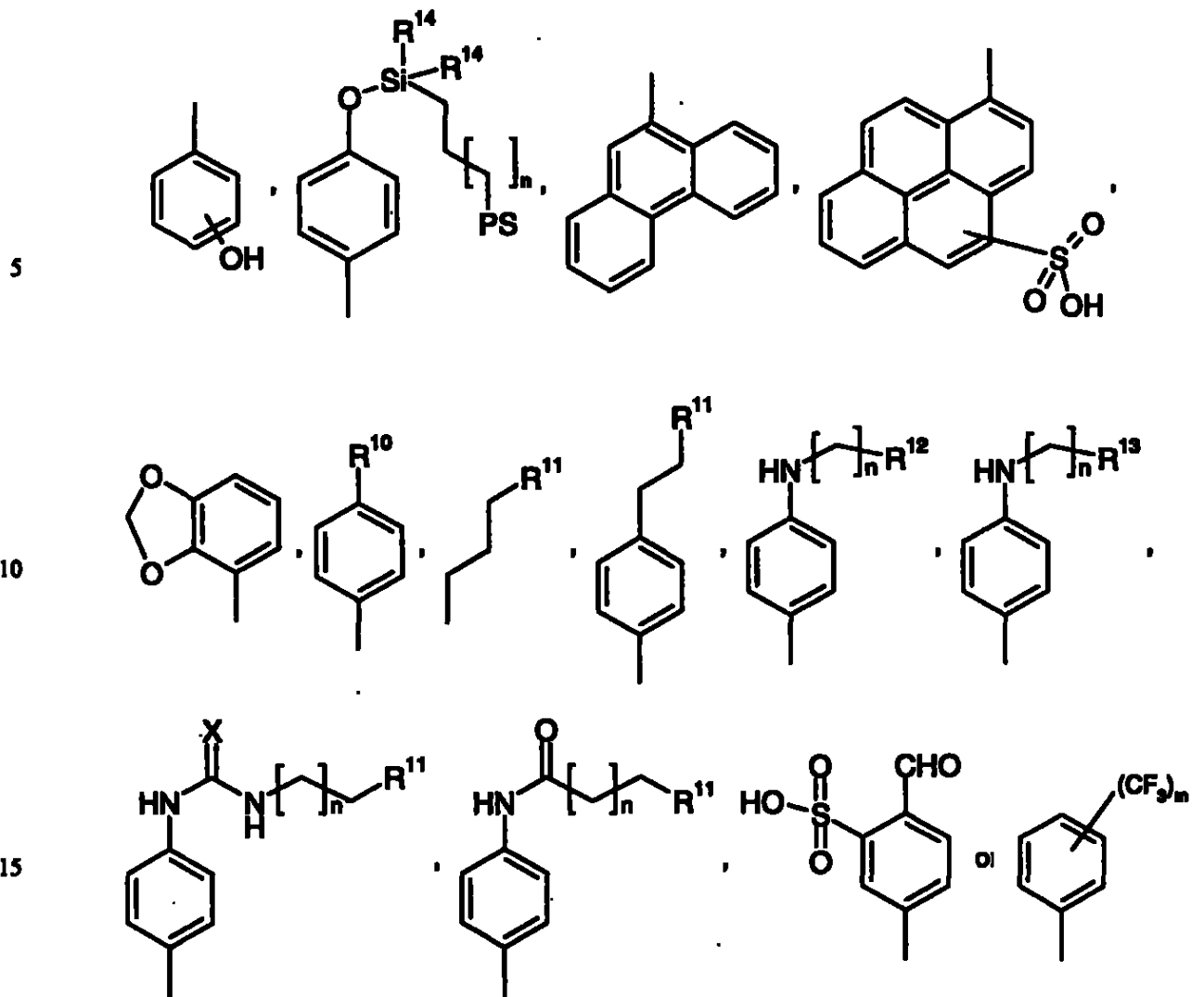
L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo de arilo ó aril-alifático;

20 cada uno de R⁸ y R⁹ es fenilo, ó R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, un anillo de ciclohexeno o ciclopenteno; y

R⁵ es un grupo de la formula:

25



en donde:

- 20
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7;
 - X es O ó S;
 - R^{10} es poliestirol;
 - R^{11} es gel de sílice;
 - R^{12} es poliestirol reticulado;
 - R^{13} es polietilenglicol;
 - 25 R^{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 1, 2, ó 3;

o una sal del mismo.

5 6. Una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia A, la cual se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con los espacios-

d en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 3.84, 3.74, 3.42 Å.

10 7. Una forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia B, la cual se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con los espacios-

d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.13, 3.90, 3.69, 3.29, 2.60 Å.

15 8. Una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia A, la cual se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con los espacios-

d en 12.6, 8.8, 7.5, 6.28, 5.24, 4.93, 3.84, 3.74, 3.42 Å.

20 9. Una forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia B, la cual se caracteriza por un diagrama de difracción en polvo de rayos-X con los espacios-

d en 8.9, 7.8, 6.8, 6.3, 5.59, 4.13, 3.90, 3.69, 3.29, 2.60 Å.

25 10. Una forma de cristal anhidra de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, la cual se caracteriza por una entalpia de fusión de entre 122

J/g y 136 J/g.

11. La forma de cristal de (R)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia B de acuerdo con la reivindicación 7, la cual comprende menos del 5 por ciento de la modificación A.

12. La forma de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la modificación de referencia B de acuerdo con la reivindicación 9, la cual comprende menos del 5 por ciento de la modificación A.

13. Una modificación de cristal de (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, la cual tiene un punto de fusión de entre 193.0°C y 197.0°C.

14. Una composición farmacéutica, la cual comprende una forma de cristal de acuerdo con cuando menos una de las reivindicaciones 6 a 13, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que sufra de epilepsia, mediante la administración de una dosificación de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida de acuerdo con cuando menos una de las reivindicaciones 6 a 13, el cual es efectivo para el tratamiento de dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera de este tratamiento.

16. El uso de una forma de cristal de acuerdo con cuando menos una de las reivindicaciones 6 a 13, en el tratamiento de epilepsia.

5 17. El uso de una nueva forma de cristal de acuerdo con cuando menos una de las reivindicaciones 6 a 13, en la producción de preparaciones farmacéuticas, en donde se mezcla una forma de cristal de este tipo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 18. Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la forma de cristal B, en donde:

(a) la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se prepara de conformidad con un proceso de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 2 a 4, para la producción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b, y

(b) teniendo el producto obtenido la modificación de cristal A o estando en una forma amorfa,

20 se somete a equilibrio de fases en un solvente adecuado.

19. Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la forma de cristal B, en donde:

25 (a) la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida se prepara de conformidad

con un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para la producción enantioselectiva de un compuesto de la fórmula I'a ó I'b, y

(b) teniendo el producto obtenido la modificación de cristal A o estando en una forma amorfa,

se resuelve en un solvente adecuado, y se agrega el cristal de (R)- ó (S)- 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, que tiene la modificación de cristal B.

20. Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)- 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la forma de cristal B, en donde la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación de cristal A o que está en una forma amorfa, se somete a equilibrio de fases en un solvente adecuado.

21. Un proceso para la preparación de (R)- ó (S)- 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que tiene la forma de cristal B, en donde la (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida que tiene la modificación de cristal A o que está en una forma amorfa, se resuelve en un solvente adecuado, y se agrega un cristal de (R)- ó (S)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, respectivamente, que tiene la modificación de cristal B.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

(06.10.2003)
International Filing Date

06 OCT 2003

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32716A

Box No. I TITLE OF INVENTION Enantioselective process for the Preparation of both Enantiomers of 10,11-Dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz [b,f]azepine-5-carboxamide and New Crystal Forms thereof	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) VALLET, Lucien and GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

57
55

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MATHES, Christian Spitzwegstrasse 4 79618 Rheinfelden DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SEDELMEIER, Gottfried Erlenweg 11 79227 Schallstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BLATTER, Fritz Oerinstrasse 67 4153 Reinach CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) PFEFFER, Sabine Beethovenstrasse 16 79576 Weil am Rhein DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

56

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> GRIMLER, Dominique Rue des Bûcherons 68560 Hirsingue FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ .EG Egypt. ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
 - (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

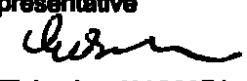
ISA /

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

62
60

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 7 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 23 claims : 7 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 38 sequence listings : 1 tables related thereto : 1 <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 38 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 1 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671 + 46171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 1 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 1 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 1 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : 1 (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 1 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : 1 (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 1 11. ☐ other (specify): : 1	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: Language of filing of the international application: English		
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
In the name of the applicants The representative  03.10.2003 VALLET, Lucien AV 38671 + 46171		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	06 OCT 2003 (06. 10. 03)	2. Drawings:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		☐ not received:
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/031155 A1

(51) International Patent Classification: C07D 223/24,
C07F 15/00, A61K 31/55, A61P 25/08

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/011034 ✓

(22) International Filing Date: 6 October 2003 (06.10.2003) ✓

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0223224.7 7 October 2002 (07.10.2002) GB ✓

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MATHES, Chris-
tian [DE/DE]; Spitzwegstrasse 4, 79618 Rheinfelden

(DE) SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg
11, 79227 Schallsiedt (DE). BLATTER, Fritz [CH/CH];
Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach (CH). PFEFFER,
Sabine [DE/DE]; Beethovenstrasse 16, 79576 Weil (DE).
GRIMLER, Dominique [FR/FR]; 14, rue des Bâcherons,
F-68560 Hirsingue (FR).

(74) Agents: GRUBB, Philip et al.; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

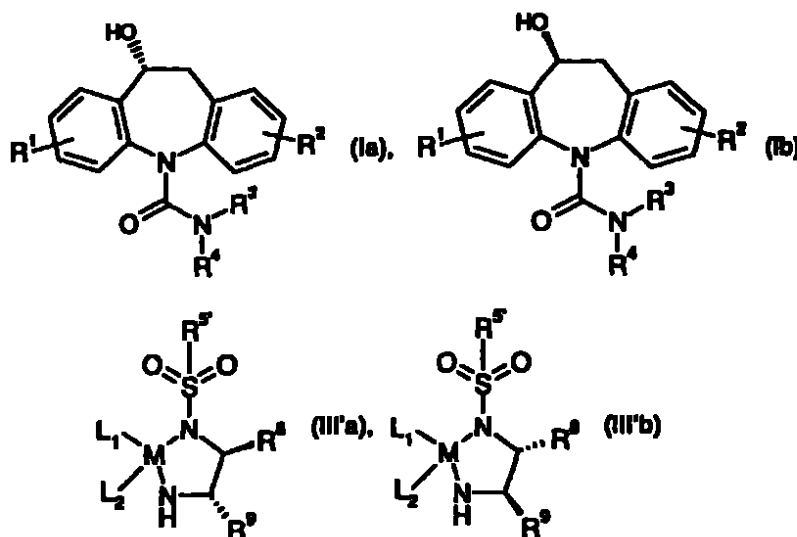
(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:

— with international search report

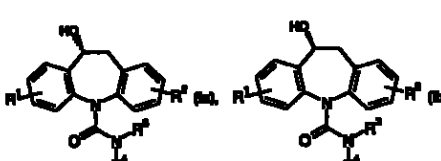
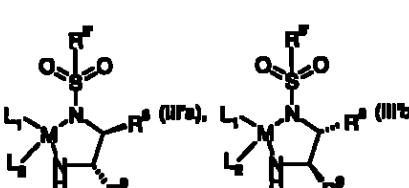
(Continued on next page)

(54) Title: ENANTIOSELECTIVE PROCESS FOR THE PREPARATION OF BOTH ENANTIOMERS OF 10,11-DIHYDRO-10-HYDROXY-5H-DIBENZ[b,f]AZEPINE-5-CARBOXAMIDE AND NEW CRYSTAL FORMS THEREOF



(57) Abstract: The invention relates to a novel process for the manufacture of substituted enantiopure 10hydroxy--
dihydrodibenz[b,f]azepines (Ia), (Ib) wherein each of R¹ and R², independently, are hydrogen, halogen, amino or nitro; and each
of R³ and R⁴, independently, are hydrogen or C₁-C₄alkyl; by transfer hydrogenation of 10-oxo-dihydrodibenz[b,f]azepines; and
to novel catalysts of formula (II'a) and (II'b) wherein M is Ru, Rh, Ir, Fe, Co or Ni; L₁ is hydrogen; L₂ represents an aryl or
aryl-aliphatic residue; and the further radicals have the meanings as defined herein; and to new crystal forms of both enantiomers of
10,11-dihydro-10 hydroxy-5Hdibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, obtainable by the new processes, their usage in the production
of pharmaceutical preparations, new pharmaceutical preparations comprising these new crystal forms and/or the use of these new
crystal forms in the treatment of disorders such as epilepsy, or in the production of pharmaceutical formulations which are suitable
for this treatment.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional (43) Fecha de la Publicación Internacional: 15 de Abril de 2004 (15.04.2004)	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/031155 A1
(51) Clasificación de Patente Internacional⁷: C07D 223/24, C07F 15/00, A61K 31/55, A61P 25/08 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/011034 (22) Fecha de Presentación Internacional: 6 de octubre de 2003 (06.10.2003) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Información de Prioridad: 0223224.7 7 de octubre de 2002 (07.10.2002) GB (71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH). (71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT). (72) Inventores: e (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MATHEIS, Christian [DE/DE]; Spitzwegstrasse 4, 79618 Rheinfelden (DE). SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). BLATTER, Fritz [CH/CH]; Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach (CH). PFEFFER, Sabine [DE/DE]; Beethovenstrasse 16, 79576 Weil (DE). GRIMLER, Dominique [FR/FR]; 14, rue des Bûcherons, F-68360 Hirsingue (FR).		(74) Agentes: GRUBB, Philip y colaboradores; Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH). (81) Estados (Países) Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KQ, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Publicada: - con reporte de búsqueda internacional. - antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en el caso de recibirse las enmiendas. Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.
(54) Título: PROCESO ENANTIOSELECTIVO PARA LA PREPARACIÓN DE AMBOS ENANTIÓMEROS DE 10,11-DIHIDRO-10-HIDROXI-5H-DIBENZ-[b,f]-AZEPIN-5-CARBOXAMIDA Y SUS NUEVAS FORMAS DE CRISTAL  (Ia) (Ib)  (IIIa) (IIIb) (57) Resumen: La invención se refiere a un proceso novedoso para la fabricación de 10-hidroxi-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas enantiopuras sustituidas (Ia), (Ib), en donde: cada uno de R¹ y R², son independientemente hidrógeno, halógeno, amino, o nitró; y cada uno de R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; mediante la hidrogenación de transferencia de 10-oxo-dihidro-dibenz-[b,f]-azepinas; y a catalizadores novedosos de las fórmulas (III'a) y (III'b), en donde: M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co, ó Ni; L₁ es hidrógeno; L₂ representa un residuo de arilo ó aril-alifático; y los demás radicales tienen los significados definidos en la presente; y a nuevas formas de cristal de ambos enantiómeros de 10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz-[b,f]-azepin-5-carboxamida, que se pueden obtener mediante los nuevos procesos, a su uso en la producción de preparaciones farmacéuticas, a nuevas preparaciones farmacéuticas que comprenden estas nuevas formas de cristal, y/o al uso de estas nuevas formas de cristal en el tratamiento de desórdenes tales como epilepsia, o en la producción de formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para este tratamiento.		

WO 2004/031155 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32716A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/11034	International filing date (day/month/year) 06/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/10/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D223/24 C07F15/00 A61K31/55 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 76942 A (LE GUYADER FREDERIC ; MOHAR BARBARA (FR); SCHLAMA THIERRY (FR); WAG) 21 December 2000 (2000-12-21) page 12, line 16,17 examples 20,24-26	5
X	MOHAR, BARBARA ET AL: "Highly enantioselective synthesis via dynamic kinetic resolution under transfer hydrogenation using Ru(.eta.6-arene)-N-perfluorosulfonyl-1,2-diamine catalysts: a first insight into the relationship of the ligand's pKa and the catalyst activity" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM) (2001), (24), 2572-2573, XP002270702 example 4B; table I	5

-/-

☒

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 2004

Date of mailing of the international search report

04/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

67
65

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TARAN F ET AL: "HIGH-THROUGHPUT SCREENING OF ENANTIOSELECTIVE CATALYSTS BY IMMUNOASSAY" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 41, no. 1, 4 January 2002 (2002-01-04), pages 124-127, XP001102322 ISSN: 0570-0833 scheme 1	5
A	BENES J ET AL: "Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, 1999, pages 2582-2587, XP002206156 ISSN: 0022-2623 page 2585, paragraph 3 -page 2586, paragraph 2	1
A	HAACK K J ET AL: "The catalyst precursor, catalyst and intermediate in the RuII-promoted asymmetric hydrogen transfer between alcohols and ketones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 36, no. 3, 1997, pages 285-288, XP002092423 ISSN: 0570-0833 cited in the application examples 1-3	1
A	LISGARTEN, JOHN N. ET AL: "The structure of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, an anticonvulsant drug molecule" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1989), C45(4), 656-8 , XP008027747 the whole document	6-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11034

68
66

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11034

69
67

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0076942	A	21-12-2000	FR	2795070 A1	22-12-2000
			FR	2800371 A1	04-05-2001
			AU	6448200 A	02-01-2001
			CA	2374553 A1	21-12-2000
			EP	1185488 A1	13-03-2002
			WO	0076942 A1	21-12-2000
			JP	2003502296 T	21-01-2003

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32716A
International application No. PCT/EP 03/11034	International filing date (day/month/year) 06 October 2003 (06.10.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 07 October 2002 (07.10.02)
Title of invention Enantioselective process for the Preparation of both Enantiomers of 10,11-Dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz [b,f]azepine-5-carboxamide and New Crystal Forms thereof		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) MATHES, Christian Spitzwegstrasse 4 79618 Rheinfelden DE		
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

71
64

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/11034

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SEDELMEIER, Gottfried
Erlenweg 11
79227 Schallstadt
DE

State *(that is, country)* of nationality:

DE

State *(that is, country)* of residence:

DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BLATTER, Fritz
Oerinstrasse 67
4153 Reinach
CH

State *(that is, country)* of nationality:

CH

State *(that is, country)* of residence:

CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

PFEFFER, Sabine
Beethovenstrasse 16
79576 Weil am Rhein
DE

State *(that is, country)* of nationality:

DE

State *(that is, country)* of residence:

DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GRIMLER, Dominique
Rue des Bûcherons
68560 Hirsingue
FR

State *(that is, country)* of nationality:

FR

State *(that is, country)* of residence:

FR

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)VALLET, Lucien and
GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



22.04.2004

VALLET, Lucien AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
- ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

02.02.2005
PN/4 -32716A ✓
Gerhard Roehrl

FFACT
PCT
EP03/11034

REACTY

23. Dez. 2004

Corporate Intellectual Property				
23. Dez. 2004				
F/F	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

02.12.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32716A

REPLY DUE

within 2 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/11034

International filing date (day/month/year)
06.10.2003

Priority date (day/month/year)
07.10.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D223/24

Applicant
NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the **second** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07.02.2005

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentkan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Seitner, I

Formalities officer (Incl. extension of time limits)

Cherqui, E

Telephone No. +31 70 340-2843



75
73

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/11034

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

76
74

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/1 1034**

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 15 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, Inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-21
Inventive step (IS)	Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14,16-21

2. Citations and explanations

see separate sheet

77
75

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 15 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 00/76942 A (LE GUYADER FREDERIC ;MOHAR BARBARA (FR); SCHLAMA THIERRY (FR); WAG) 21 December 2000 (2000-12-21)
- D2: MOHAR, BARBARA ET AL: "Highly enantioselective synthesis via dynamic kinetic resolution under transfer hydrogenation using Ru(.eta.6-arene)-N-perfluorosulfonyl-1,2-diamine catalysts: a first insight into the relationship of the ligand's pKa and the catalyst activity" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM) (2001), (24), 2572-2573, XP002270702
- D3: TARAN F ET AL: "HIGH-THROUGHPUT SCREENING OF ENANTIOSELECTIVE CATALYSTS BY IMMUNOASSAY" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 41, no. 1, 4 January 2002 (2002-01-04), pages 124-127, XP001102322 ISSN: 0570-0833
- D4: BENES J ET AL: "Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carb oxamide Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, 1999, pages 2582-2587, XP002206156 ISSN: 0022-2623
- D5: HAACK K J ET AL: "The catalyst precursor, catalyst and intermediate in the RuII-promoted asymmetric hydrogen transfer between alcohols and ketones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE.

76

WEINHEIM, DE, vol. 36, no. 3, 1997, pages 285-288, XP002092423 ISSN: 0570-0833

D6: LISGARTEN, JOHN N. ET AL: "The structure of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, an anticonvulsant drug molecule" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1989), C45(4), 656-8, XP008027747

V.1. Novelty:

The prior art does not disclose a process as described in present claim 1. Therefore, the subject-matter of claims 1-4 is novel (Article 33(2) PCT).

Document D1 discloses the ligand (1S,2S)-N-(3,5-bis (trifluorométhane) phénylsulfonyl) 1,2-diphényléthylènediamine (see page 12, lines 16-17, example 20) and the reduction of acetophenone using said ligand, forming a complex with $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ during the reaction (see example 24, tables 6 and 7).

D2 discloses the ligand (1S,2S)-N-(p-trifluorométhyl-phénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine (see table 1, example 4b) and its Ru-complex with p-cymene.

D3 discloses also the (1S,2S)-N-(p-trifluorométhyl-phénylsulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine ligand (see scheme 1, ligand L4) forming a complex with $[\text{RuCl}_2(\text{p-cym})]_2$ (see M1).

The complexes described in D1-D3 fall within the scope of the general formulae (III'a) and (III'b) of claim 5.

Therefore, the subject-matter of claim 5 is not novel over the prior art (Article 33(2) PCT).

Claims 6-21 relates to crystal forms of both enantiomers of 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, their pharmaceutical use and compositions as well as the process for preparing them.

Document D4 discloses both enantiomers of 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and D6 gives details on crystallographic data of 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide. Compounds are not necessarily novel and almost certainly not inventive, just because some physical property is different from the one disclosed in the prior art. In the present case it is not apparent, in what respect the compounds of claims 6-9 should be distinct from the 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-

77 77

5-carboxamide of the prior art. Therefore, the subject matter of **claims 6-21 cannot be considered as novel over the prior art (Article 33(2) PCT).**

V.2. Inventive Step:

The document D4 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (see page 2585, paragraph 3 - page 2586, paragraph 2) the preparation of both enantiomers of 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamides by reducing the corresponding keto-compound via NaBH₄ and subsequent resolution into the enantiomers by means of fractional crystallization.

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known process in that the reduction of the keto group is enantioselective by using the reducing agents according to the general formulae (IIIa)-(VIB) of claim 1.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of a further process for the preparation of both enantiomers of 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamides.

From D5, the use of catalysts according to present agents (IIIa) and (IIIb) for enantioselective reduction of keto-groups is known. However, the compounds to be reduced in D5 is acetophenone and derivatives thereof. No incentive for the skilled person can be found in D5 to use the catalysts of D5 for the enantioselective reduction of dibenzoazepine compounds.

Therefore, the subject-matter of **claims 1-4 relating to the process and the novel subject-matter of claim 5 relating to the reducing agents (III'a) and (III'b) are considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).**

V.3. Industrial Applicability:

The present application relates to 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamides which are useful for the treatment of epilepsy and therefore the subject-matter of **claims 1-14 and 16-21 is industrially applicable (Article 33(4) PCT).**

7880

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/11034

For the assessment of the present claim 15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

18/05/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32716A

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP03/11034

International filing date (day/month/year)

06/10/2003

Priority date (day/month/year)

07/10/2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07D223/24

Applicant

NOVARTIS AG et al

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07/02/2005

Name and mailing address of the IPEA/

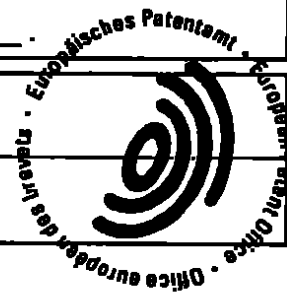


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



82
80**I. Basis of the opinion**

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.



Pascal Traub
CIP Administrator

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 42 21
Fax: +41 61 322 75 32

85
81

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

March 21, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4-32716A
International Application No. PCT/EP 03/11034

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

MATHES Christian
new address: Zellerstrasse 14, 77654 Rheinfelden, Germany

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

ROTH, Peter GA 36671

87
82

NOVARTIS

Novartis AG
Propiedad Intelectual Corporativa
CH-4002 Basilea
Suiza
Tel: +41 61 324 43 43
Fax: +41 61 322 75 32

Oficina Internacional de OMPI
Sección de Exámenes del TCP
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20

21 de marzo de 2005

Su referencia: —

Nuestra referencia: NI CIP

Caso: 4-32716A
Solicitud Internacional Número PCT/EP 03/11034

Damas y Caballeros:

Por favor sean informados de un cambio de dirección del siguiente inventor y solicitante (para los Estados Unidos de América solamente):

Nueva dirección:
MATHES Christian
Zellerstrasse 14,
77654 Rheinfelden,
Alemania.

Atentamente,
A nombre de la solicitante
El Representante
(Firmado)
ROTH, Peter GA 36671

Peter R. Roth
European Patent Attorney

Novartis International AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 33 82
Fax: +41 61 324 69 12

85
83



Aktenexemplar

European Patent Office
P.O.Box 5818
NL-2280 HV Rijswijk

TELEFAX
From: +41 61 322 75 32
To: 003170 340 3016

Total pages: 1

July 12, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Patent Application No. PCT/EP03/11034 - Our Case 4-32716A
International Filing Date: October 06, 2003

Ladies and Gentlemen

Thank you for the Written Opinion under PCT Rule 66 dated May 18, 2004.

We herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination of the above-identified patent application. Please draw up a second written opinion.

In the name of
Novartis AG



Dr. Peter R. Roth
Professional Representative
GA No. 36671

Folios 86487
targeta
C₂

88
84

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 65033630 65000000 Folios: 87
Fecha (OMB): 2005-04-12 17:04:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✓	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()

Firma Responsable: Claudia M Neva

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 33830

Fecha: 27 de abril de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

2318

Folio 90

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N°
12760

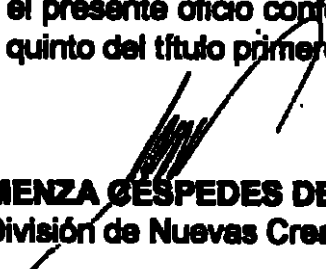
ASUNTO:	Radicación N°	05-33830
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/011034
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 MAYO 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

6/05/005