(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1511141 B
(45)授权公告日 2011.06.08

(21)申请号 02810591.5

(22)申请日 2002.05.22

(30)优先权数据
0112812.3 2001.05.25 GB

(85)PCT申请进入国家阶段日
2003.11.25

(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2002/002356 2002.05.22

(87)PCT申请的公布数据
WO2002/096881 EN 2002.12.05

(73)专利权人 坡特拉有限公司
地址 葡萄牙科罗纳杜

(72)发明人 大卫·亚历山大·利尔茅斯

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 过晓东

(51)Int.Cl.
C07D 223/22(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)

(56)对比文件
DE 2246842 A,1972.09.23, 全文,特别是权利要求9。.
REACTIVE & FUNCTIONAL POLYMERSVol.40 No.2.1999,40(2),P155-168.
J. OF MED. CHEMISTRYVol.16 No.6.1973,16(6),P703-705.

审查员 徐奇

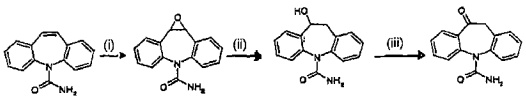
权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54)发明名称

10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]吖庚因-5-甲酰胺及10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并[b,f]吖庚因-5-甲酰胺的制备方法

(57)摘要

一种借助三步过程,包括(i)卡马西平的环氧化;(ii)所得环氧化物的开环和(iii)所得醇的氧化,从卡马西平制备10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]吖庚因-5-甲酰胺和10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并[b,f]吖庚因-5-甲酰胺的方法。



CN 1511141 B

1. 一种制备 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b,f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5) 的方法,其包括以下步骤 :在基本上惰性的溶剂中,使卡马西平 (3) 与过乙酸和金属催化剂反应,生成 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5),其中所述金属催化剂是 salen 锰 (III) 或高锰酸钾。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中卡马西平 (3) 的反应中使用的金属催化剂负载在选自硅胶、氧化铝、粘土或分子筛的惰性载体上。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中卡马西平 (3) 的反应在无机碱的存在下实施,并且所述无机碱选自乙酸钠、碳酸钠或碳酸钾。

4. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中在卡马西平 (3) 的反应中使用的基本上惰性溶剂是氯代烃溶剂。

5. 一种制备 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 的方法,其包括根据权利要求 1-4 之一的方法制备 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5),然后在氢供体和金属催化剂的存在下通过催化氢转移或者在金属催化剂的存在下通过气态氢催化氢化,使 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b,f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5) 开环。

6. 根据权利要求 5 的方法,其中所述开环反应通过使用金属催化剂和氢供体的催化氢转移来实施。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中在所述开环反应中使用的氢供体选自甲酸、环乙烯、甲酸钠及甲酸铵。

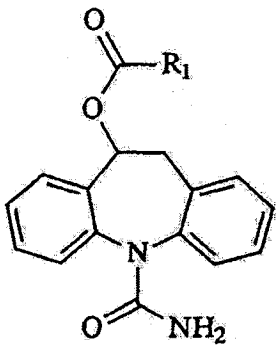
8. 根据权利要求 5 的方法,其中所述开环反应通过在金属催化剂存在下使用气态氢的催化氢化来实施。

9. 根据权利要求 5 或 8 的方法,其中所述开环反应在三乙胺有机碱的存在下实施。

10. 根据权利要求 5-8 之一的方法,其中在开环反应中使用的金属催化剂是 0.1 ～ 1mol%的 5-10 重量%吸附在活性炭上的钯。

11. 根据权利要求 5-8 之一的方法,其中所述开环反应在选自氯代烃、具有 1 ～ 6 个碳原子的醇和水、或者它们的混合物的溶剂中实施。

12. 一种制备下式 (6) 的化合物的方法 :



(6)

式中,R 是氢、烷基、卤烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、芳基或吡啶基 ;烷基是指含有 1 ～ 18 个碳原子的直链或支链烃链 ;卤素是指氟、氯、溴或碘 ;环烷基是指具有

3 ～ 6 个碳原子的脂环族饱和基团；并且芳基是指不饱和的苯基或由烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过权利要求 5-11 之一的方法形成 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)，然后处理该 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺，制备式 (6) 的化合物。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中所述式 (6) 的化合物通过酰化 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺来制备。

14. 一种制备 10- 乙酰氧基 -10，11- 二氢 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺的方法，其包括根据权利要求 5-11 之一的方法形成 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺，然后用乙酰氯酰化 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺。

15. 一种制备 10，11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (2) 的方法，其包括根据权利要求 5-11 之一的方法制备 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)，然后在基本上惰性的溶剂中通过在金属催化剂存在下与过乙酸的反应来氧化 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中在氧化反应中使用的金属催化剂选自二氧化锰、乙酸锰、高锰酸钾、氯化钴 (II)、重铬酸钾、三氧化铬和重铬酸钠。

17. 根据权利要求 15 或 16 的方法，其中在氧化反应中使用的金属催化剂负载在选自硅胶、氧化铝、粘土或分子筛的惰性载体上。

18. 根据权利要求 15 或 16 的方法，其中在氧化反应中使用的基本上惰性的溶剂是氯代烃溶剂。

19. 根据权利要求 3 的方法，其中在卡马西平 (3) 的反应中使用的基本上惰性的溶剂是氯代烃溶剂。

20. 根据权利要求 9 的方法，其中在开环反应中使用的金属催化剂是 0.1 ～ 1mol％的 5-10 重量％吸附在活性炭上的钯。

21. 根据权利要求 17 的方法，其中在氧化反应中使用的基本上惰性的溶剂是氯代烃溶剂。

22. 根据权利要求 15 或 16 的方法，其中 10，11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 以固体形式加入过乙酸和催化剂的溶剂的溶液中。

10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺及 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺的制备方法

技术领域

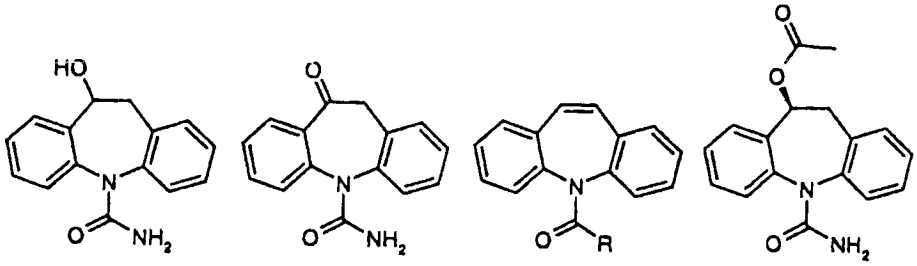
[0001] 本发明涉及 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b, f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 和 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (2) 的制备方法。

背景技术

[0002] 被称作奥卡西平 (oxcarbazepine) 的化合物 (2) 对于治疗癫痫症具有有价值的性质,并且被声称比卡马西平 (carbamazepine)(化合物 3,其中 R = NH_2) 具有更好的耐药力,卡马西平是一种结构相关的抗惊厥药物 (Grant, S.M.et al., Drugs,43,873-888(1992))。化合物 (1) 也是一种公知具有抗惊厥活性的化合物,并且事实上是 (2) 的主要代谢物 (Schutz,H.et al.,Xenobiotica,16,769-778(1986))。

[0003] 除了它们的抗惊厥活性外,化合物 (1) 和 (2) 还可以用作制备一种更最近公开的抗惊厥剂 (S)-(-)-10- 乙酰氧基 -10,11- 二氢 - -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (4) 的有用中间体 (Benes,J.et al.,J.Med.Chem.,42,2582-2587(1999))。因此,一种短时、经济、高产率且环境可接受的大规模制备这两种化合物的过程是可取的,优选地是从常用易获得的前体来起始制备。

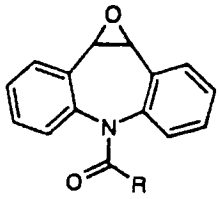
[0004]



(1) (2) (3) (4)

[0005] 先前描述的羟基化合物 (1) 的合成首先需要用间氯过苯甲酸来环氧化卡马西平 (即化合物 3,其中 R = NH_2) 或者氯代类似物 (即化合物 3,其中 R = Cl),因此仅以中等的产率 (～ 60％) 得到环氧化物 (即化合物 5,其中 R 为 NH_2 或 Cl)(Bellucci, G.et al., J.Med.Chem.,30,768-773(1987))。然后,用氨使 (6) 氨基化,得到 (5)。

[0006]



(5)

[0007] 但是主要的缺点是间氯过苯甲酸是有爆炸性的并且使用时必须有严格的安全措施。另外，为了进行这种环氧化需要大量过量的昂贵试剂。因此，不利于大规模的合成，并且许多商业来源已经停止生产这种危险试剂。化合物 (3) 环氧化的其它报道包括微生物环氧化 (Kittelmann，M.et al.，Biosci.Biotechnol.Biochem.，57(9)，1589-1590(1993)；Chem.Abstr.120：75516)、卟啉铁 / 过氧化物催化环氧化 (Yang，S.J.et al.，Inorg.Chem.，37(4)，606-607(1998)；(Chem.Abstr.128：140628) 和使用过硫酸盐的钴介质环氧化 (Nam，W.et al.，Bull.KoreanChem.Soc.，17(5)，414-416(1996)；(Chem.Abstr.125：86408)。然而这些方法也是不适合大规模生产的。

[0008] 环氧化物 (5) 是多用途的中间体。使用锂和镁卤化物进行重排可以直接得到奥卡西平 (2)(NL 7902811 & HU 63390)。但是这些试剂是对湿气敏感的、从商业来源获得是昂贵的，或者需要原位制备，并且 (2) 的产率经常是低或中等的。可选地，通过使用钯催化氢化可以将环氧化物 (5) 转化成醇 (1)(Baker，K.M.et al.，J.Med.Chem.，16(6)，703-705(1973))。但是，催化剂的载量是非常高的并且醇的总产率仅是中等的。

[0009] 奥卡西平已经通过使用不同起始材料的大量过程来生产 (WO9621649 & WO0055138)。但是，直接通过醇 (1) 的氧化来制备还没有报道。

[0010] 因此，概括地说现有技术中缺乏一种经济、适销 (scaleable) 且高产率的方法来用于从相同的起始材料，廉价且容易大量获得的卡马西平 (3)，制备 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺和 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺。

发明内容

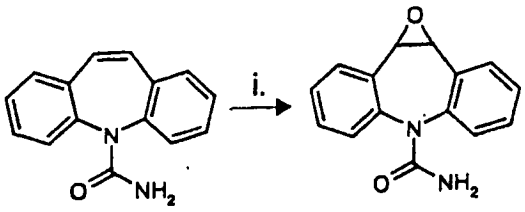
[0011] 本发明的一个目标是提供一种改进的从 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 制备 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (2) 的方法。本发明的特别目标是提供一种避免了现有技术中缺点的方法。

[0012] 因此，本发明提供了经由三步过程，包括 (i) 卡马西平的环氧化；(ii) 所得环氧化物的开环和 (iii) 所得醇的氧化，从卡马西平 (3) 制备 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 和 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b，f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (2) 的方法。根据本发明，这些过程步骤被可以单独或组合实施。因此，本发明提供了一种单独包括步骤 (i)、(ii) 和 (iii) 的过程。本发明进一步提供了只包括步骤 (i) 和 (ii) 或者只包括步骤 (ii) 和 (iii) 的过程。最后，本发明提供了包括所有三个步骤 (i)、(ii) 和 (iii) 的过程。

[0013] 现在更详细地描述步骤 (i)、(ii) 和 (iii)。

[0014] 步骤 (i)

[0015]



(3) (5)

[0016] 卡马西平的环氧化可取地通过向搅拌的惰性溶剂中卡马西平 (3) 和金属催化剂的悬浮液中加入过量过乙酸来进行。反应可以在无机碱的存在下进行。过乙酸是廉价的，并且可以容易地以乙酸溶液形式从商业上购得，或者可以原位从乙酸和过氧化氢的混合物来制备 (Hudlicky，M. Oxidations in Organic Chemistry，ACS Monograph，Washington DC，1990)。优选地使用 1.5 ～ 3 摩尔当量的过乙酸。

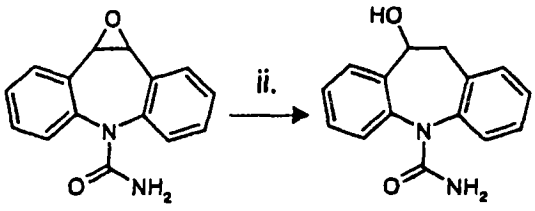
[0017] 适当的惰性溶剂包括氯代烃。例如，无机碱可以是乙酸钠、碳酸钠和碳酸钾，所有这些产品都很容易获得并且便宜的；并且优选地使用 2.5 ～ 3.2 摩尔当量的无机碱。几种金属催化剂对于环氧化反应是适合的，包括锰、钴、镍、铜、铑和铁的络合物。

[0018] 优选的催化剂包括 Salen 锰 (III)、乙酰丙酮锰 (III)、氧化锰 (IV) 和高锰酸钾。对于良好的转化率通常 0.0025 ～ 3mol％的催化剂是优选的。如果优选的话，可以使用相转移催化剂，例如 Adogen 464 或 Aliquat 336。如果需要，金属催化剂可以以粉末、颗粒或珠状负载在惰性载体如氧化铝、二氧化硅或惰性粘土上，从而可以在反应后通过简单的过滤来更好地回收，出于环境考虑这是一个重要的因素。通常 2-4％ w/w 的载体催化剂是优选的。

[0019] 或者，如果需要的话，试剂的添加顺序可以相反，并且卡马西平 (3) 可以加入过乙酸和催化剂的优选溶剂溶液中。在任一种情况下，在温和的放热反应完成后，无机碱和载体金属催化剂可以通过过滤来除去，并且滤液可以用硫酸钠溶液搅拌来破坏过量的过氧化物。然后，有机相被分离，用水和碳酸氢钠洗涤。粗环氧化物 (5) 可以通过蒸干有机溶剂来获得，并且如果需要，从适当的溶剂如乙酸乙酯或诸如乙醇或异丙醇的具有 1 ～ 6 个碳原子的醇中纯化。产率通常在 85％以上，并且通过 HPLC 分析产物通常为＞ 97％的纯度。

[0020] 步骤 (ii)

[0021]



(5) (1)

[0022] 过氧化物 (5) 的开环可以简单地通过催化氢转移或催化氢化来实现。我们已经发现通过仔细地选择反应条件可以获得出乎意料高的产率。对于催化氢转移，适当的催化剂

被加入过氧化物和氢供体在适当溶剂混合物中的溶液中，并且在室温下搅拌混合物支载反应完成。

[0023] 优选的催化剂是钯，优选地吸附在例如炭的惰性载体上，并且使用 0.1 ～ 1mol％的 5 ～ 10w％钯在载体上。优选地是 0.2 ～ 1mol％，更优选地是 0.25 ～ 0.4mol％的 5 ～ 10w％钯在载体上。更优选地是 5 ～ 7w％钯在载体上。我们已经发现催化剂的最优选择改善了反应的产率。

[0024] 优选的氢供体包括环己烯、甲酸、甲酸钠和甲酸铵，并且通常使用 1.5 ～ 3 的摩尔当量。

[0025] 优选的反应溶剂包括例如二氯甲烷的氯代烷烃、例如甲醇、乙醇或异丙醇的具有 1 ～ 6 个碳原子的醇以及水，或者反应在上述溶剂的混合物中进行。我们已经用二氯甲烷、甲醇和水得到了最好的结果。已经发现加入水（优选地是 1 体积过氧化物的量）能通过减少副产物而改善反应。

[0026] 优选地反应在环境温度，即 15 ～ 25℃下进行。

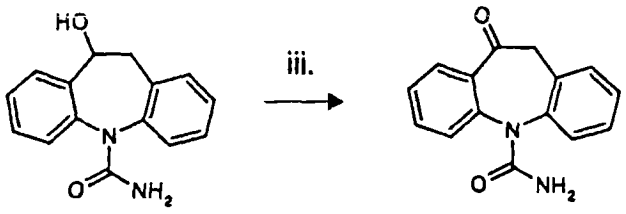
[0027] 在反应完成后，催化剂可以过滤通过硅藻土或硅石来回收，并且滤液可以在真空下蒸发。如果需要，粗产物可以在适当的溶剂，例如乙酸乙酯或例如甲醇的低级醇中被重结晶。

[0028] 对于催化氢化，适当的催化剂被加入搅拌的环氧化物 (5) 在适当溶剂中的混合物中，混合物包括任选的有机碱。适当的催化剂和溶剂混合物可以与上面有着催化氢转移的描述中相同。我们已经用甲醇（约 20 倍体积环氧化物）和水（约 1 体积环氧化物）获得了最好的结果，当既使用甲醇又使用水时，得到了最好的结果。已经发现加入水（优选地为 1 体积环氧化物的量）能通过减少副产物而改善反应。我们已经发现可以通过使用有机碱，尤其是三烷基胺如三乙胺来改善反应。它们会使反应加速，因此导致了更少副产物的形成和更高的产率。有机碱的最佳浓度相对环氧化物为 3 ～ 4 摩尔当量。反应可以在不同的温度和压力下进行，但大气压和环境温度 (15 ～ 25℃) 是优选的。气态氢可以鼓泡通过反应混合物，并且在完成反应时 (1-3 小时)，催化剂可以通过过滤来除去，产物可以按上面有关催化氢转移的描述中相同方式来分离。

[0029] 在催化氢转移和催化氢化反应中的产率通常在 85 ～ 95％的范围内，并且产物纯度通常＞ 97％。

[0030] 步骤 (iii)

[0031]



(1) (2)

[0032] 在化学文献中已经报道了简单醇在金属催化剂下用过酸氧化的过程（钌催

化 :Murahashi, S. I. et al., Synlett,7,733-734(1995)), (铬酸盐催化 :Corey, E. J. et al., Tetrahedron Letters,26(48),5855-5858(1985))。在溴化钠存在下用过乙酸相似地氧化简单醇的过程也已经报道 (Morimoto, T. et al., Bull. Chem. Soc. Jpn, .65, 703-706(1992))。但是,使用过氧化氢或叔丁基氢过氧化物作为氧化剂是更常用的 (例如 Muzart, J. et al., Synthesis,785-787, (1993))。

[0033] 但是,根据本发明的特别有利特征,醇 (1) 的氧化通过向搅拌的醇 (1) 和金属催化剂适当溶剂的溶液中加入过量过乙酸来进行。如果需要,可以使用例如 Adogen 464 or Aliquat 336 的相转移催化剂。通常需要 3 ～ 5 摩尔当量的过乙酸。适当的溶剂包括氯代烷,例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷。优选的金属催化剂是三氧化铬、二氧化锰、乙酸锰 (III)、高锰酸钾、氯化钴 (II) 和重铬酸钾和钠。如果需要,金属催化剂可以以粉末、颗粒或珠状负载在惰性载体如氧化铝、二氧化硅或惰性粘土上,从而可以在反应后通过简单的过滤来更好地回收。通常,2 ～ 4% w/w 的载体催化剂是优选的,并且典型地 0.5 ～ 5mol% 的金属催化剂用于氧化反应。

[0034] 或者,如果需要的话,试剂的添加顺序可以相反,并且固体醇 (1) 可以加入过乙酸和催化剂的优选溶剂系统的溶液中。在温和的放热反应完成后,负载的金属催化剂可以通过过滤来除去,并且滤液可以用来硫酸钠溶液搅拌来破坏过量的过氧化物。然后,有机相被分离,用水和碳酸氢钠洗涤。粗奥卡西平 (2) 可以通过蒸发有机溶剂来获得并且如果需要,从适当的溶剂如乙酸乙酯或诸如乙醇或异丙醇的具有 1 ～ 6 个碳原子的醇中纯化。产率通常在 85% 以上,并且产物纯度通常 > 97%。

[0035] 根据本发明的另一方面,提供了一种在基本上惰性的溶剂中制备 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 的方法,其通过卡马西平 (3) 与过乙酸和金属催化剂的反应产生 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5),接着或者在氢供体和金属催化剂的存在下由催化氢转移、或者可选地在金属催化剂的存在下由用气态氢催化氢化开环的方法开环 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5)。该过程优选地根据在有关上述步骤 (i) 和 (ii) 中描述的特征来进行。

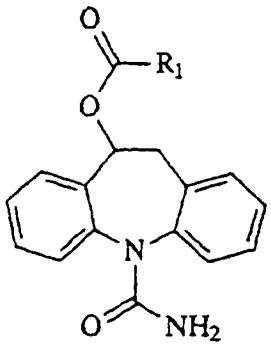
[0036] 根据本发明的一个方面,提供了从 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 制备 10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b, f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (2) 的方法,该方法包括在基本上惰性的溶剂中通过在金属催化剂的存在下与过乙酸的反应来氧化 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b, f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)。

[0037] 根据本发明的另一个方面,提供了一种通过或者在氢供体和金属催化剂的存在下由催化氢转移或者可选地在金属催化剂的存在下由气态氢催化氢化开环 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5) 来生产 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b, f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1) 的方法。该方法优选地根据在有关上述步骤 (ii) 中描述的特征来进行。

[0038] 根据本发明的另一方面,提供了一种在基本上惰性的溶剂中通过卡马西平 (3) 与过乙酸和金属催化剂的反应生产 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b, f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5) 的过程。该过程优选地根据在有关上述步骤 (i) 中描述的特征来进行。

[0039] 根据本发明的另一方面,提供了一种制备下式 (6) 的化合物的方法 :

[0040]



(6)

[0041] 式中，R_1 是氢、烷基、卤烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、芳基或吡啶基；术语“烷基”意指含有 1 ～ 18 个碳原子的直链或支链烃链；术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘；术语“环烷基”意指具有 3 ～ 6 个碳原子的脂环族饱和基团；并且术语“芳基”意指不饱和的苯基或烷氧基、卤素或硝基取代的苯基，所述方法包括通过上述的方法形成 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺，然后处理 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺产生结构式 (6) 的化合物。结构式 (6) 的化合物优选地通过酰化 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺来制备。

[0042] 结构式 (6) 的化合物在我们的美国专利第 5753646 号中更详细地描述，该专利的内容引入本文作参考。该方法可以用来生产 US5753646 中公开的任何化合物。例如，如同在 US5753646 的实施例 4 中描述的一样，为了生产 10- 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺，可以向 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺和吡啶的二氯甲烷悬浮液中加入乙酰氯的二氯甲烷溶液。

[0043] US5753646 的实施例 4 ～ 17 中描述的化合物可以通过使用适当酰卤的酰基化来生产。实施例 18 ～ 23 描述的化合物可以使用适当的羧酸来生产。

[0044] 因此，使用本发明可以制备下面的化合物：

[0045] (1)10- 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0046] (2)10- 苯甲酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0047] (3)10-(4- 甲氧基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0048] (4)10-(3- 甲氧基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0049] (5)10-(2- 甲氧基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0050] (6)10-(4- 硝基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0051] (7)10-(3- 硝基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0052] (8)10-(2- 硝基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0053] (9)10-(4- 氯苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0054] (10)10-(3- 氯苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0055] (11)10-(2- 乙酰氧基苯甲酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲

酰胺

[0056] (12)10- 丙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0057] (13)10- 丁酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0058] (14)10- 新戊酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0059] (15)10-[(2- 丙基) 戊酰氧基]-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0060] (16)10-[(2- 乙基) 己酰氧基]-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0061] (17)10- 硬脂酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0062] (18)10- 环戊酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0063] (19)10- 环己酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0064] (20)10- 苯乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0065] (21)10-(4- 甲氧基苯基) 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0066] (22)10-(3- 甲氧基苯基) 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0067] (23)10-(4- 硝基苯基) 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0068] (24)10-(3- 硝基苯基) 乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0069] (25)10- 烟酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0070] (26)10- 异烟酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0071] (27)10- 氯乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0072] (28)10- 溴乙酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0073] (29)10- 甲酰氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0074] (30)10- 乙氧羰基氧基 -10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0075] (31)10-(2- 氯丙酰氧基)-10,11- 二氢 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺

[0076] 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺可以被拆分成其 (R)-(+)- 和 (S)-(-)- 立体异构体，由此可以制备上述化合物的所需 (R)-(+)- 和 (S)-(-)- 立体异构体。

[0077] 这些化合物或其药学可接受的衍生物（如盐类）可以与药学可接受载体结合用于制备包含其自身或其衍生物的药学组合物。这些组合物具有抗惊厥性质并且可以用于治疗某些中枢或周围神经系统病症，例如癫痫症。

[0078] 本文公开的本发明将通过下面的制备实施例来举例阐明，这些实施例并不能解释成限制本发明内容的范围。应该理解成本发明没有局限于操作的具有细节，明显的修改和等价物对于本领域技术人员是明显的。

具体实施方式

[0079] 实施例 1.1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b,f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5)

[0080] 向搅拌的卡马西平 (3)(200 克,847.5 毫摩尔) 和碳酸钠 (287.4 克,2711 毫摩尔) 的二氯甲烷悬浮液中加入片状负载在氧化铝上的高锰酸钾 (3.5% w/w,3.46 克,0.77 毫摩尔)。此后,在 1 小时内逐滴加入过乙酸 (39%的乙酸溶液,432 毫升,2538 毫摩尔),使温度逐渐上升至轻微回流溶剂。搅拌混合物 20 分钟,然后保持 20 分钟。然后,过滤除去碳酸钠和载体催化剂并用二氯甲烷 (200 毫升) 洗涤 ;通过过筛分离氧化铝颗粒和碳酸钠。得到的滤液用亚硫酸钠 (20 克) 和碳酸氢钠 (20 克) 的水 (250 毫升) 溶液搅拌 1 小时。然后进行相分离,并用二氯甲烷 (50ml) 萃取水相。所得的有机层用水 (100 毫升)、碳酸氢钠饱和水溶液 (100 毫升) 洗涤、再用水 (100 毫升) 和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂 (旋转蒸发器,水抽气机压力,40℃) 得到淡棕色固体的粗环氧化物 (5),从乙酸乙酯重结晶得到黄白色固体产物,194.2 克 (产率 :91%)。

[0081] 实施例 2.10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)

[0082] (a) 催化氢转移

[0083] 在室温和氮气下,向 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b,f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5)(5.03 克,20 毫摩尔) 的甲醇 (100 毫升)、二氯甲烷 (50 毫升) 和水 (5 毫升) 的溶液中加入甲酸铵 (3.78 克,60 毫摩尔),接着加入 10% 负载于炭上的钯 (540 毫克,0.51 毫摩尔钯)。所得混合物在室温下搅拌 1 小时,然后过滤通过硅藻土来回收催化剂。滤饼用二氯甲烷 (20 毫升) 洗涤,并且所得滤液的有机相被分离并用无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂 (旋转蒸发器,水抽气机压力,40℃) 得到粗醇 (1),从乙酸乙酯 (20 毫升) 重结晶得到白色晶体,4.7 克 (产率 :93%)。

[0084] (b) 催化氢化

[0085] 在室温下,向搅拌的 1a,10b- 二氢 -6H- 二苯并 [b,f] 环氧乙烯 [d] 吖庚因 -6- 甲酰胺 (5)(50.0 克,198 毫摩尔) 的甲醇 (950 毫升)、水 (50 毫升) 和三乙胺 (64.8 克,59 毫升,641 毫摩尔) 混合物溶液中加入 5% 负载于炭上的钯 (1.29 克,0.61 毫摩尔钯)。在室温和大气压力下,气态氢鼓泡通过反应混合物 2 小时,然后过滤通过硅藻土来回收催化剂。滤饼用二氯甲烷 (20 毫升) 洗涤,并且所得滤液的有机相被分离并用无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂 (旋转蒸发器,水抽气机压力,40℃) 得到粗醇 (1),从乙酸乙酯 (100 毫升) 重结晶得到白色晶体,46.7 克 (产率 :93%)。

[0086] 实施例 3.10,11- 二氢 -10- 氧 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)

[0087] 在室温下,向搅拌的 10,11- 二氢 -10- 羟基 -5H- 二苯并 [b,f] 吖庚因 -5- 甲酰胺 (1)(100 克,394 毫摩尔) 的 1,2- 二氯乙烷 (1000 毫升) 溶液中加入吸附在硅胶上的重铬酸钾 (46.0 克,0.34 毫摩尔 / 克,15.6 毫摩尔)。此后,逐滴加入过乙酸 (300 毫升,39% 的乙酸溶液,1425 毫摩尔) ;反应物外观上变成紫色,开始轻微的放热反应。再搅拌 1 小时后,过滤除去二氧化硅负载的催化剂并用二氯甲烷 (100 毫升) 洗涤。所得滤液用亚硫酸钠的水溶液 (5%)(500 毫升) 搅拌 1 小时。然后,相分离并且用二氯甲烷 (50 毫升) 提取水相。所得的有机层用水 (100 毫升)、碳酸氢钠饱和水溶液 (100 毫升) 洗涤、再用水 (100 毫升) 和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂 (旋转蒸发器,水抽气机压力,40℃) 得到灰白色固体的粗产物 (2),从乙醇重结晶得到白色晶体,89.5 克 (产率 :90%)。

[0088] 应该理解成上述的本发明可以被修改。